DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM 2

TẬP 1

ACARBOSE

Tên chung quốc tế: Acarbose.

Mã ATC: A10B F01.

Loại thuốc: Thuốc hạ glucose máu - chống đái tháo đường (ức chế alpha - glucosidase).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acarbose là một tetrasacharid có tác dụng làm hạ glucose máu. Acarbose ức chế có tính chất cạnh tranh và hồi phục với các enzym alpha-amylase ở tụy và enzym alpha-glucosidase ở tế bào bàn chải của ruột đặc biệt là sucrase, làm chậm tiêu hóa và hấp thu carbohydrat. Kết quả là glucose máu tăng chậm hơn sau khi ăn, giảm nguy cơ tăng glucose máu sau ăn, và nồng độ glucose máu ban ngày dao động ít hơn. Khi dùng acarbose duy nhất để điều trị đái tháo đường typ 2 cùng chế độ ăn, acarbose làm giảm nồng độ trung bình của hemoglobin glycosylat (vào khoảng 0,6 đến 1%). Giảm hemoglobin glycosylat tương quan với giảm nguy cơ biến chứng vi mạch ở người đái tháo đường. Acarbose không ức chế lactase và không gây mất dung nạp lactose.

Trái với các thuốc hạ glucose máu nhóm sulfonylurê, acarbose không làm tăng tiết insulin. Acarbose cũng không gây giảm glucose máu lúc đói khi dùng đơn trị liệu ở người. Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của thuốc hạ glucose máu thuộc nhóm sulfonylurê, nhóm biguanid khác nhau, chúng có tác dụng cộng hợp khi dùng phối hợp. Tuy nhiên, vì acarbose chủ yếu làm chậm hơn là ngăn cản hấp thu glucose, thuốc không làm mất nhiều calo trong lâm sàng và không gây sụt cân ở cả người bình thường và người đái tháo đường. Acarbose có thể thêm vào để giúp cải thiện kiểm soát glucose máu ở người bệnh điều trị ít kết quả bằng các liệu pháp thông thường.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, phần lớn acarbose lưu lại trong ống tiêu hóa để được các enzym tiêu hóa và chủ yếu vi khuẩn chí ở ruột chuyển hóa để acarbose phát huy tác dụng dược lý. Dưới 2% liều uống được hấp thu dưới dạng thuốc có hoạt tính; trong khi đó, khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm dưới dạng chất chuyển hóa được tạo thành trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của acarbose trong huyết tương: Khoảng 1 giờ. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trong huyết tương:

Từ 14 - 24 giờ sau khi uống.

Chuyển hóa: Acarbose được chuyển hóa hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu do vi khuẩn chí đường ruột và một lượng ít hơn do enzym tiêu hóa. Ít nhất 13 chất chuyển hóa đã được xác định.

Đào thải: Nửa đời đào thải acarbose hoạt tính trong huyết tương khoảng 2 giờ, như vậy, không có hiện tượng tích lũy thuốc khi uống 3 lần mỗi ngày.

Khoảng 51% liều uống đào thải qua phân dưới dạng acarbose không hấp thu, trong vòng 96 giờ. Khoảng 34% liều uống đào thải qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa hấp thu. Dưới 2% liều uống đào thải qua nước tiểu dưới dạng acarbose và chất chuyển hóa hoạt động.

Chỉ định

Đơn trị liệu: Như một thuốc phụ trợ chế độ ăn và tập luyện để điều trị đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) ở người tăng glucose máu (đặc biệt tăng glucose máu sau khi ăn) không kiểm soát được chỉ bằng chế độ ăn và tập luyện.

Thuốc có thể phối hợp với các nhóm thuốc khác (sulfonylurê hoặc biguanid hoặc insulin) với chế độ ăn và tập luyện để đạt được mục tiêu điều trị đái tháo đường typ 2.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acarbose.

Viêm nhiễm đường ruột, đặc biệt kết hợp với loét.

Do thuốc có khả năng tạo hơi trong ruột, không nên dùng cho những người dễ bị bệnh lý do tăng áp lực ổ bụng (thoát vị).

Những trường hợp suy gan, tăng enzym gan.

Người mang thai hoặc đang cho con bú; người đái tháo đường typ 2 dưới 18 tuổi.

Hạ đường huyết.

Đái tháo đường nhiễm toan thể ceton.

Thận trọng

Vì có những trường hợp tăng enzym gan nên cần theo dõi transaminase gan trong quá trình điều trị bằng acarbose.

Có thể xảy ra hạ glucose máu khi dùng acarbose đồng thời với một thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê và/hoặc insulin. Khi điều trị hạ glucose máu, phải dùng glucose uống (dextrose) mà không dùng sucrose (đường trắng) vì hấp thu glucose không bị ức chế bởi acarbose.

Acarbose không có tác dụng khi dùng đơn độc ở những người bệnh đái tháo đường có biến chứng nhiễm toan, tăng ceton hoặc hôn mê; hoặc khi bị một stress (như sốt cao, chấn thương, phẫu thuật...), ở những trường hợp này, phải dùng insulin.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn ở người mang thai. Nên dùng insulin trong thời kỳ mang thai để duy trì glucose máu càng gần bình thường càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Acarbose nên tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đa số các tác dụng không mong muốn là về tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, đầy hơi, tăng enzym gan, viêm gan. Đã có báo cáo về tác dụng phụ gây phù, ban đỏ, vàng da, ngứa, mày đay.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đầy bụng, phân nát, ỉa chảy, buồn nôn, bụng trướng và đau.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Test chức năng gan bất thường.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan: Vàng da, viêm gan

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn về tiêu hóa có thể giảm khi vẫn tiếp tục điều trị và chỉ cần giảm lượng đường ăn (đường mía). Để giảm thiểu các tác dụng phụ về tiêu hóa, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất và tăng dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn.

Không dùng các thuốc kháng acid để điều trị các tác dụng phụ về tiêu hóa, do thuốc có thể ít có hiệu quả điều trị.

Tổn thương gan, kèm vàng da, tăng aminotransferase huyết thanh thường hết sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống acarbose vào đầu bữa ăn để giảm nồng độ glucose máu sau ăn. Liều phải do thầy thuốc điều chỉnh cho phù hợp từng trường hợp, vì hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh. Viên thuốc phải nhai cùng với miếng ăn đầu tiên hoặc nuốt cả viên cùng với ít nước ngay trước khi ăn.

Mục tiêu điều trị là giảm glucose máu sau khi ăn và hemoglobin glycosylat về mức bình thường hoặc gần bình thường. Trong quá trình điều trị ban đầu và điều chỉnh liều phải định lượng glucose một giờ sau khi ăn để xác định sự đáp ứng điều trị và liều tối thiểu có tác dụng của acarbose. Sau đó, theo dõi hemoglobin glycosylat khoảng 3 tháng một lần (thời gian sống của hồng cầu) để đánh giá kiểm soát glucose máu dài hạn.

Liều lượng:

Liều ban đầu thường dùng cho người lớn: 25 mg/lần, 3 lần/ngày cùng với miếng ăn đầu tiên của mỗi bữa chính. Nhưng để giảm bớt các triệu chứng về tiêu hóa, có thể bắt đầu 25 mg uống một lần mỗi ngày, rồi tăng dần liều cho tới 25 mg/lần, uống 3 lần/ngày, nếu dung nạp được.

Liều duy trì: Khi đã đạt được liều 25 mg/lần ngày uống 3 lần, thì cứ cách 4 – 8 tuần lại điều chỉnh liều, dựa theo nồng độ glucose huyết 1 giờ sau bữa ăn và khả năng dung nạp thuốc. Liều lượng có thể tăng từ 25 mg/lần ngày uống 3 lần cho tới 50 mg/lần ngày uống 3 lần. Liều duy trì thường dao động từ 50 -100 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Liều tối đa: Nếu cân nặng người bệnh là 60 kg hoặc nhẹ hơn: 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Nếu người bệnh có cân nặng trên 60 kg: 100 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Có người đã dùng tới liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Vì người có cân nặng thấp có nguy cơ bị tăng transaminase huyết thanh, nên chỉ những người bệnh trên 60 kg mới nên dùng liều cao trên 50 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Khi glucose huyết sau ăn hoặc hemoglobin glycosylat không giảm thêm nữa, khi đã dùng liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần, nên tính đến giảm liều. Phải duy trì liều có hiệu quả và dung nạp được.

Điều chỉnh liều trong suy thận:

Cl_{cr} < 25 ml/phút: Nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn gấp 5 lần, và AUC rộng gấp 6 lần so với người có chức năng thận bình thường.

Creatinin huyết thanh > 2 mg/dl: Không nên dùng acarbose.

Tương tác thuốc

Trong khi điều trị bằng acarbose, thức ăn chứa đường sacharose (đường trắng) thường gây khó chịu ở bụng hoặc có khi ỉa chảy, vì carbohydrat tăng lên men ở đại tràng.

Acarbose có thể cản trở hấp thu hoặc chuyển hóa sắt.

Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê hoặc biguanid khác nhau, nên tác dụng của chúng đối với kiểm soát glucose máu có tính chất cộng khi dùng phối hợp.

Cần tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid, cholestyramin, các chất hấp phụ ở ruột và các enzym tiêu hóa, vì có thể làm giảm tác dụng của acarbose.

Neomycin làm tăng tác dụng giảm đường huyết của acarbose.

Acarbose làm giảm tác dụng của digoxin do ức chế hấp thụ digoxin.

Quá liều và xử trí

Không giống như sulfonylurê hoặc insulin, quá liều acarbose không gây hạ glucose huyết. Quá liều acarbose có thể gây tăng trướng bụng, ỉa chảy, đau bụng, nhưng các triệu chứng thường hết nhanh chóng. Trong trường hợp quá liều, không nên cho người bệnh dùng đồ uống hoặc thức ăn chứa nhiều carbohydrat (polysacharid, oligosacharid, và disacharid) trong 4 - 6 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dưới 25 ºC, tránh ẩm mốc.

Thông tin quy chế

Acarbose có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

ACETAZOLAMID

Tên chung quốc tế: Acetazolamide.

Mã ATC: S01E C01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm acetazolamid natri 500 mg/5 ml;

Viên nén acetazolamid 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acetazolamid là chất ức chế không cạnh tranh, có phục hồi enzym carbonic anhydrase. Ức chế enzym này làm giảm tạo thành ion hydrogen và bicarbonat từ carbon dioxyd và nước, làm giảm khả năng sẵn có những ion này dùng cho quá trình vận chuyển tích cực vào các dịch tiết. Acetazolamid làm hạ nhãn áp bằng cách làm giảm sản xuất thủy dịch tới 50 - 60%. Cơ chế chưa được hoàn toàn biết rõ nhưng có lẽ liên quan đến giảm nồng độ ion bicarbonat trong các dịch ở mắt.

Tác dụng trên mắt của acetazolamid độc lập với tác dụng lợi tiểu và vẫn được duy trì khi xuất hiện toan chuyển hóa.

Tác dụng điều trị động kinh về mặt lý thuyết được cho rằng do toan chuyển hóa mang lại. Tuy nhiên, tác dụng trực tiếp của acetazolamid lên enzym carbonic anhydrase trong não có thể dẫn đến làm tăng áp lực CO_2, giảm dẫn truyền nơron thần kinh và cơ chế giải phóng adrenalin có thể có liên quan đến tác dụng này.

Trước đây acetazolamid được dùng làm thuốc lợi niệu do tăng cường thải trừ ion bicarbonat và các cation, chủ yếu là natri và kali. Tuy nhiên, tác dụng lợi tiểu yếu hơn các thiazid và khi sử dụng thuốc liên tục, hiệu lực bị giảm dần do toan chuyển hóa nên phần lớn đã được thay thế bằng các thuốc khác như thiazid hoặc furosemid.

Dược động học

Acetazolamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh 12 - 27 microgam/ml trong máu sau khi uống liều 500 mg dạng viên nén.

Nửa đời trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ. Thuốc liên kết mạnh với enzym carbonic anhydrase và đạt nồng độ cao ở mô có chứa enzym này, đặc biệt trong hồng cầu, vỏ thận. Liên kết với protein huyết tương cao, khoảng 95%. Thuốc được tìm thấy trong thủy dịch của mắt và trong sữa mẹ. Thuốc đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 70 - 100% (trung bình 90 liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài, 47% thải trừ trong vòng 24 giờ.

Thời gian bắt đầu có tác dụng, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và khoảng thời gian có tác dụng làm giảm nhãn áp sau khi uống liều đơn acetazolamid như sau:

Dạng thuốc	Thời gian bắt đầu có tác dụng (giờ)	Thời gian đạt đỉnh (giờ)	Khoảng thời gian có tác dụng (giờ)
Viên nén	1	1-4	8 - 12
Viên nang tác dụng kéo dài	2	3-6	18 - 24
Tiêm bắp	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết
Tiêm tĩnh mạch	2 phút	0,25	4-5

Chỉ định

Glôcôm góc mở (không sung huyết, đơn thuần mạn tính) điều trị ngắn ngày cùng các thuốc co đồng tử trước khi phẫu thuật; glôcôm góc đóng cấp (góc hẹp, tắc); glôcôm trẻ em hoặc glôcôm thứ phát do đục thủy tinh thể hoặc tiêu thể thủy tinh.

Kết hợp với các thuốc khác để điều trị động kinh cơn nhỏ chủ yếu với trẻ em và người trẻ tuổi.

Điều trị phù thứ cấp do suy tim sung huyết hoặc do dùng thuốc.

Phòng và làm thuyên giảm các triệu chứng (đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, buồn nôn, lơ mơ) đi kèm với chứng say núi.

Chống chỉ định

Nhiễm acid do thận, tăng clor máu vô căn.

Bệnh Addison.

Suy gan, suy thận nặng, xơ gan

Giảm kali huyết, giảm natri huyết, mất cân bằng điện giải khác.

Quá mẫn với các sulfonamid.

Điều trị dài ngày glôcôm góc đóng mạn tính hoặc sung huyết (vì acetazolamid có thể che lấp hiện tượng dính góc do giảm nhãn áp).

Thận trọng

Bệnh tắc nghẽn phổi, tràn khí phổi. Người bệnh dễ bị nhiễm acid chuyển hóa, hoặc đái tháo đường.

Người cao tuổi.

Các công việc cần tỉnh táo về thần kinh như vận hành máy móc tàu xe có thể bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân cần được khuyến cáo phải thông báo ngay cho bác sỹ khi có bất kỳ hiện tượng phát ban nào trên da khi đang dùng thuốc.

Theo dõi công thức máu và cân bằng điện giải khi dùng thuốc trong thời gian dài.

Thời kỳ mang thai

Thuốc lợi tiểu thiazid và dẫn chất có thể đi qua hàng rào nhau thai, gây rối loạn điện giải đối với thai nhi. Một vài trường hợp gây giảm tiểu cầu sơ sinh. Vì vậy, acetazolamid không được sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì acetazolamid bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây phản ứng có hại cho trẻ, nên cân nhắc ngừng cho con bú trong thời gian mẹ dùng acetazolamid hoặc không dùng thuốc này trong thời gian cho con bú, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm bắp gây đau do pH kiềm của dung dịch tiêm, có thể gây thoát mạch, dẫn đến loét nặng phải xử lý bằng phẫu thuật để tránh khuyết tật da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chán ăn.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1000

Toàn thân: Sốt, ngứa.

Thần kinh: Dị cảm, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Chuyển hóa: Bài tiết acid uric trong nước tiểu giảm, bệnh gút có thể nặng lên; giảm kali máu tạm thời.

Tiết niệu - sinh dục: Đái ra tinh thể, sỏi thận, giảm tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, loạn tạo máu.

Da: Ngoại ban, hoại tử biểu bì, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, rậm lông.

Mắt: Cận thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến liều dùng và có thể giảm bằng cách giảm liều hoặc ngừng thuốc. Tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nguy hiểm, có thể gây chết do loạn tạo máu, đặc biệt là suy tủy thiếu máu không tái tạo. Khi điều trị dài ngày cần kiểm tra công thức máu.

Nhiễm acid chuyển hóa nặng thường gặp ở người già, người suy thận, người bị bệnh phổi tắc nghẽn hoặc tràn khí phổi. Cần kiểm tra cân bằng điện giải trước và trong điều trị. Điều trị nhiễm acid chuyển hóa bằng natri bicarbonat hoặc kali carbonat.

Khi tiêm bắp xảy ra thoát mạch, tiêm 1 - 2 ml dung dịch natri citrat 3,8% dưới da gần vùng bị thoát mạch để trung hòa tính kiềm.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc cùng thức ăn để giảm các kích ứng đường tiêu hóa, viên nén có thể được bẻ hoặc nghiền trong sirô sôcôla hoặc dâu để che dấu vị đắng của thuốc.

Bột pha tiêm được pha với ít nhất 5 ml nước cất pha tiêm để được dung dịch có nồng độ tối đa 100 mg/ml, tốc độ tiêm truyền tối đa 500 mg/phút. Chủ yếu tiêm tĩnh mạch vì tiêm bắp gây đau do pH kiềm.

Glôcôm góc mở:

Người lớn:

Lần đầu tiên uống 250 mg/lần, ngày uống từ 1 - 4 lần. Liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh, thường liều thấp hơn là đủ.

Khi không uống được, tiêm tương đương với liều uống được khuyến cáo.

Trẻ em:

Uống 8 - 30 mg/kg/ngày hoặc 300 - 900 mg/m_2 diện tích bề mặt cơ thể/ngày, chia làm 3 lần.

Khi bị glôcôm cấp, tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg/kg mỗi 6 giờ.

Glôcôm thứ phát và trước phẫu thuật glôcôm góc đóng thứ phát ở người lớn

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 mg/lần, 4 giờ/lần.

Có thể dùng liệu pháp ngắn ngày 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Một số trường hợp glôcôm cấp, liều đơn khởi đầu 500 mg, sau đó duy trì bằng liều 125 - 250 mg/lần, 4 giờ/lần.

Co giật (động kinh):

Người lớn:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 8 - 30 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần, có thể tới 4 lần/ngày, liều tối ưu từ 375 mg đến 1000 mg/ngày, có thể thấp hơn ở một số bệnh nhân.

Khi acetazolamid dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh khác, liều ban đầu 250 mg/ngày, sau đó tăng dần.

Trẻ em:

Giống liều người lớn. Tổng liều không vượt quá 750 mg.

Chú ý: Việc dùng thêm loại thuốc nào hoặc ngừng thuốc hoặc thay thế thuốc chống động kinh này bằng thuốc chống động kinh khác phải được thực hiện từ từ.

Phù thứ phát do suy tim sung huyết hoặc do thuốc:

Người lớn:

Liều khởi đầu thông thường: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 - 375 mg/ngày (5 mg/kg) vào buổi sáng.

Trẻ em:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg/ngày hoặc 150 mg/m_2 diện tích bề mặt cơ thể vào buổi sáng.

Chú ý: Tăng liều không làm tăng tác dụng lợi tiểu mà làm tăng tác dụng phụ như mệt mỏi hoặc dị cảm.

Nếu ban đầu có đáp ứng giảm phù nhưng sau đó mất đáp ứng, cần ngừng thuốc 1 ngày để thận phục hồi. Nên dùng thuốc cách quãng (cách nhật hoặc dùng thuốc 2 ngày, nghỉ 1 ngày).

Chứng say núi

Uống 500 - 1 000 mg/ngày chia nhiều liều nhỏ, 24 - 48 giờ trước và trong quá trình leo núi. Khi đã đạt đến độ cao, sau 48 giờ, tiếp tục uống thuốc, có thể uống duy trì khi ở độ cao để kiểm soát triệu chứng.

Uống 125 mg trước khi đi ngủ để phòng rối loạn giấc ngủ do độ cao.

Liệt chu kỳ (do hạ kali trong bệnh Westphal)

Uống 250 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Một số trường hợp có thể tăng đến 1 500 mg/ngày.

Với bệnh nhân suy thận (cả người lớn và trẻ em):

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng thuốc mỗi 12 giờ.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Tránh sử dụng.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời acetazolamid với các thuốc lợi tiểu, corticosteroid (glucocorticoid, mineralocorticoid), corticotrophin và amphotericin B làm tăng thải trừ kali, từ đó có thể gây hạ kali huyết nặng.

Tác dụng điều trị và/hoặc tác dụng không mong muốn của amphetamin, chất kháng tiết acetyl cholin, mecamylamin, quinidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng lên hoặc kéo dài khi sử dụng đồng thời với acetazolamid do acetazolamid gây kiềm hóa nước tiểu làm giảm thải trừ các thuốc trên. Ngược lại, nước tiểu kiềm làm tăng tốc độ thải trừ các acid yếu (phenobarbital và salicylat) làm hiệu quả các thuốc này giảm đi.

Methenamin và các hợp chất như methenamin hippurat và mandelat cần nước tiểu acid để có tác dụng nên có thể bị mất hoạt tính khi dùng cùng với acetazolamid.

Acetazolamid làm tăng thải trừ lithi nên cần theo dõi đáp ứng khi sử dụng phối hợp.

Toan chuyển hóa gây ra tăng tính thấm vào mô từ đó tăng độc tính salicylat còn salicylat lại làm giảm bài tiết acetazolamid nên độc tính quan sát được trên các bệnh nhân có thể từ acetazolamid hoặc từ salicylat hoặc cả hai.

Đáp ứng hạ đường huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời acetazolamid.

Các barbiturat, carbamazepin, phenytoin, pirimidon dùng cùng với acetazolamid có thể gây loãng xương.

Dùng đồng thời glycosid digitalis với acetazolamid làm tăng độc tính của digitalis do hạ kali huyết, có thể gây tử vong do loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và bột acetazolamid natri tiệt trùng ở 15 - 30ºC.

Sau khi pha thành dung dịch, dung dịch thuốc tiêm vẫn ổn định trong vòng 3 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8ºC và ổn định trong 12 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30ºC. Tuy nhiên, vì thuốc không có chất bảo quản, nên phải sử dụng trong vòng 24 giờ.

Dung dịch acetazolamid natri trong glucose 5% và trong natri clorid 0,9% bền vững trong 5 ngày ở 25ºC, bị giảm hoạt lực dưới 7,2%. Ở 5ºC mức giảm hoạt lực dưới 6% sau khi bảo quản 44 ngày. pH của dung dịch giảm nhẹ có thể do sự tạo thành acid acetic khi acetazolamid bị phân hủy ở -10ºC, cả 2 dung dịch bị giảm hoạt lực dưới 3% sau khi bảo quản 44 ngày. Rã đông dưới vòi nước và trong lò vi sóng cho kết quả tương tự nhau.

Hỗn dịch uống chứa acetazolamid 25 mg/ml được pha từ viên nén với sự hỗ trợ của sorbitol 70% ổn định ít nhất 79 ngày ở 5ºC, 22ºC và 30ºC. Dung dịch tạo thành được khuyến cáo bảo quản trong lọ thủy tinh sẫm màu ở pH 4 - 5.

Thông tin quy chế

Acetazolamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

ACICLOVIR

Tên chung quốc tế: Aciclovir (hoặc Acyclovir).

Mã ATC: D06B B03, J05A B01, S01A D03.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg, 800 mg;

Nang 200 mg;

Bột pha tiêm 1 g, 500 mg, 250 mg dưới dạng muối natri;

Hỗn dịch uống: Lọ 200 mg/5 ml, 5 g/125 ml, 4 g/50 ml;

Thuốc mỡ dùng ngoài 5%, týp 3 g, 15 g;

Thuốc mỡ tra mắt 3%, týp 4,5 g;

Kem dùng ngoài 5%, týp 2 g, 10 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Aciclovir (acycloguanosin) là một purin nucleosid tổng hợp, có tác dụng chống virus *Herpes simplex* và *Varicella zoster*. Để có tác dụng, aciclovir phải được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là aciclovir triphosphat. Đầu tiên, aciclovir được chuyển thành aciclovir monophosphat nhờ enzym của virus là thymidin kinase, sau đó chuyển tiếp thành aciclovir diphosphat nhờ enzym của tế bào là guanylat kinase và cuối cùng thành aciclovir triphosphat bởi một số enzym khác của tế bào (như phosphoglycerat kinase, pyruvat kinase, phosphoenolpyruvat carboxykinase). Aciclovir triphosphat ức chế sự tổng hợp ADN và sự nhân lên của virus bằng cách ức chế enzym ADN polymerase cũng như sự gắn kết vào AND của virus, mà không ảnh hưởng gì đến chuyển hóa của tế bào bình thường. Trong tế bào không nhiễm virus *Herpes, in vitro,* aciclovir chỉ được các enzym tế bào (vật chủ) phosphoryl hóa với lượng tối thiểu. Aciclovir cũng được chuyển đổi thành aciclovir triphosphat bằng một số cơ chế khác vì thuốc có tác dụng đối với một số virus không có thymidin kinase (thí dụ virus *Epstein-Barr, Cytomegalovirus*). Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy aciclovir triphosphat được sản xuất ra ở nồng độ thấp thông qua các enzym phosphoryl hóa chưa được xác định của tế bào bị nhiễm *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus*.

Hoạt tính kháng virus *Epstein-Barr* của acyclovir có thể do ADN polymerase của virus tăng nhạy cảm bị ức chế với nồng độ thấp của aciclovir triphosphat (được tạo ra do enzym tế bào phosphoryl hóa). Hoạt tính kháng *Cytomegalovirus* ở người có thể do ức chế tổng hợp polypeptid đặc hiệu của virus; ức chế này đòi hỏi nồng độ cao aciclovir hoặc aciclovir triphosphat *in vitro*.

Cơ chế tác dụng chống lại các virus nhạy cảm khác như *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus* vẫn chưa được rõ, cần nghiên cứu thêm.

Tác dụng của aciclovir mạnh nhất trên virus *Herpes simplex* typ 1 (HSV-1) và kém hơn ở virus *Herpes simplex* typ 2 (HSV-2), virus *Varicella zoster* (VZV), tác dụng yếu nhất trên *Epstein Barr* và *Cytomegalovirus* (CMV). Aciclovir không có tác dụng chống lại các virus tiềm ẩn, nhưng có một vài bằng chứng cho thấy thuốc ức chế virus *Herpes simplex* tiềm ẩn ở giai đoạn đầu tái hoạt động.

Kháng thuốc: *In vitro* và *in vivo*, virus *Herpes simplex* kháng aciclovir tăng lên, do xuất hiện thể đột biến thiếu hụt thymidin kinase của virus, là enzym cần thiết để aciclovir chuyển thành dạng có hoạt tính. Cũng có cơ chế kháng thuốc khác là do sự thay đổi đặc tính của thymidin kinase hay giảm nhạy cảm với AND polymerase của virus. Kháng aciclovir do thiếu hụt thymidin kinase có thể gây kháng chéo với các thuốc kháng virus khác cũng được phosphoryl hóa bởi enzym này, như brivudin, idoxuridin và ganciclovir.

Virus kháng thuốc trở thành một vấn đề đối với người bệnh suy giảm miễn dịch. Đặc biệt người bệnh AIDS hay bị nhiễm virus *Herpes simplex* ở da niêm mạc kháng aciclovir.

Dược động học

Aciclovir hấp thu kém qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống khoảng 10 - 20%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Aciclovir phân bố rộng trong dịch cơ thể và các cơ quan như: Não, thận, phổi, ruột, gan, lách, cơ, tử cung, niêm mạc và dịch âm đạo, nước mắt, thủy dịch, tinh dịch, dịch não tủy. Sau khi tiêm tĩnh mạch dạng muối natri của aciclovir, nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được khoảng 50% nồng độ thuốc trong huyết tương. Liên kết với protein thấp (9 - 33%).

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống từ 1,5 - 2 giờ.

Ở người bệnh chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ; ở người bệnh suy thận mãn trị số này tăng và có thể đạt tới 19,5 giờ ở bệnh nhân vô niệu. Trong thời gian thẩm phân máu, nửa đời thải trừ giảm xuống còn 5,7 giờ và khoảng 60% liều aciclovir được đào thải trong quá trình thẩm phân.

Probenecid làm tăng nửa đời và AUC của aciclovir.

Aciclovir qua được hàng rào nhau thai và phân bố được vào sữa mẹ với nồng độ gấp 3 lần trong huyết thanh mẹ. Thuốc cũng được chuyển hóa một phần qua gan thành

9-carboxymethoxymethylguanin (CMMG) và một lượng nhỏ 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanin.

Aciclovir được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận và bài tiết ống thận. Khoảng 2% tổng liều thải trừ qua phân. Phần lớn liều tĩnh mạch đơn được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 30 - 90% liều tĩnh mạch đơn thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ, xấp xỉ 8 - 14% và dưới 0,2% thải trừ qua nước tiểu ở dạng CMMG và 8-hydroxy-9-(2-hydroxy-ethoxymethyl) guanin (tương ứng). Aciclovir được thải khi thẩm phân máu.

Aciclovir thường được hấp thu rất ít khi bôi trên da lành, nhưng có thể tăng lên khi thay đổi công thức bào chế. Aciclovir dùng dưới dạng thuốc mỡ tra mắt 3% đạt được nồng độ tương đối cao trong thủy dịch nhưng lượng hấp thu vào máu không đáng kể.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus *Herpes simplex* (typ 1 và 2) lần đầu và tái phát ở niêm mạc - da (viêm miệng - lợi, viêm bộ phận sinh dục), viêm não - màng não, ở mắt (viêm giác mạc).

Dự phòng nhiễm HSV ở niêm mạc - da bị tái phát ít nhất 6 lần/năm, ở mắt (viêm giác mạc tái phát sau 2 lần/năm) hoặc trường hợp phải phẫu thuật ở mắt.

Nhiễm virus *Varicella Zoster*:

Zona, dự phòng biến chứng mắt do zona mắt.

Thủy đậu ở người mang thai: Bệnh xuất hiện 8 - 10 ngày trước khi đẻ.

Thủy đậu sơ sinh.

Sơ sinh trước khi phát bệnh: Khi mẹ bị thủy đậu 5 ngày trước và 2 ngày sau khi đẻ.

Thủy đậu nặng ở trẻ dưới 1 tuổi.

Thủy đậu có biến chứng, đặc biệt viêm phổi do thủy đậu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng aciclovir cho người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Thận trọng với người suy thận, liều dùng phải điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm, với thời gian trên 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận. Tránh tiêm nhanh hoặc tiêm với một lượng lớn. Cần cho đủ nước. Nguy cơ suy thận tăng lên, nếu dùng đồng thời với các thuốc độc với thận.

Điều trị tiêm truyền tĩnh mạch liều cao có thể gây tăng creatinin huyết thanh có hồi phục, đặc biệt với người bệnh mất nước, dễ làm tăng kết tủa aciclovir trong ống thận.

Tiêm tĩnh mạch aciclovir có thể gây các biểu hiện bệnh não. Phải thận trọng khi tiêm cho người có bệnh về hệ thần kinh, gan, thận, rối loạn điện giải, trạng thái thiếu oxygen. Phải thận trọng khi dùng cho người đã có phản ứng thần kinh khi dùng các thuốc độc cho tế bào hoặc đã tiêm methotrexat vào ống tủy hoặc interferon.

Thời kỳ mang thai

Chỉ nên dùng aciclovir cho người mang thai khi lợi ích điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Aciclovir được bài tiết qua sữa mẹ khi dùng đường uống, tuy nhiên chưa có ghi nhận về tác dụng có hại cho trẻ bú mẹ khi người mẹ đang dùng aciclovir. Nên thận trọng khi dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường hiếm gặp sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch aciclovir.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tại chỗ tiêm: Thường do thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch, gây viêm và hoại tử mô.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn, rối loạn tiêu hóa (khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch).

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, viêm hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng tan huyết tăng urê máu, đôi khi dẫn đến tử vong đã từng xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch dùng liều cao aciclovir.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, hành vi kích động. Ít gặp là các phản ứng thần kinh hoặc tâm thần (ngủ lịm, run, lẫn, ảo giác, cơn động kinh).

Da: Phát ban, ngứa, mày đay.

Các phản ứng khác: Sốt, đau, test gan tăng, viêm gan, vàng da, đau cơ, phù mạch, rụng tóc. Thuốc có thể kết tủa ở ống thận khi tiêm tĩnh mạch, dẫn đến suy thận cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường hiếm xảy ra và nhẹ, tự hết. Nếu các triệu chứng nặng (lú lẫn, hôn mê ở người suy thận), phải ngừng thuốc ngay. Diễn biến thường tốt sau khi ngừng thuốc, ít khi phải thẩm phân máu.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bằng aciclovir phải được bắt đầu càng sớm càng tốt khi có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

Uống: Liều uống thay đổi tùy theo chỉ định:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* tiên phát bao gồm cả *Herpes* sinh dục: Liều thông thường uống 200 mg/lần ngày uống 5 lần, cách nhau 4 giờ. Uống trong 5 - 10 ngày.

Nếu suy giảm miễn dịch nặng hoặc hấp thu kém: 400 mg/lần ngày 5 lần, dùng trong 5 ngày.

Loại bỏ tái phát ở người có khả năng miễn dịch (ít nhất có 6 lần tái phát/năm):

Uống 800 mg/ngày chia làm 2 hoặc 4 lần. Liệu pháp điều trị phải ngừng sau 6 – 12 tháng để đánh giá kết quả.

Nếu tái phát thưa (< 6 lần/năm), nên chỉ điều trị đợt tái phát: 200 mg/lần, ngày uống 5 lần, uống trong 5 ngày. Bắt đầu uống khi có triệu chứng tiến triển.

Dự phòng HSV ở người suy giảm miễn dịch: 200 - 400 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày.

Nhiễm HSV ở mắt:

Điều trị viêm giác mạc: 400 mg/lần ngày uống 5 lần, uống trong 10 ngày.

Dự phòng tái phát, viêm giác mạc: (sau 3 lần tái phát/năm): 800 mg/ngày chia làm 2 lần. Đánh giá lại sau 6 - 12 tháng điều trị.

Trường hợp phải phẫu thuật mắt: 800 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Thủy đậu: 800 mg/lần, 4 hoặc 5 lần/ngày. Uống trong 5 - 7 ngày.

Zona: Người lớn, 800 mg/lần, 5 lần/ngày, uống trong 5 - 10 ngày.

Trẻ em: 2 tuổi hoặc trên 2 tuổi: Liều như người lớn. Dưới 2 tuổi: dùng ½ liều người lớn.

Thủy đậu: Trên 2 tuổi: 20 mg/kg, tối đa 800 mg/lần, uống 4 lần/ngày. Uống trong 5 ngày.

Hoặc dưới 2 tuổi: 200 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

2 - 5 tuổi: 400 mg/lần, 4 lần/ngày.

6 tuổi và trên 6 tuổi: 800 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

***Tiêm truyền tĩnh mạch*:** Dưới dạng natri trong 1 giờ.

Liều được tính theo dạng base. 1,1 g aciclovir natri tương đương khoảng 1 g aciclovir. Dung dịch để truyền thường được pha để có nồng độ khoảng 5 mg/ml (0,5%).

Ở người béo phì, liều phải tính theo cân nặng lý tưởng để tránh quá liều.

Người lớn:

Nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch, herpes sinh dục khởi đầu nặng hoặc dự phòng nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Điều trị từ 5 - 7 ngày.

Viêm não do HSV: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị trong 10 ngày.

Nhiễm VZV: Ở người có khả năng miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở người suy giảm miễn dịch: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở phụ nữ mang thai: 15 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Trẻ em:

3 tháng - 12 tuổi: Liều thường tính theo diện tích cơ thể. Một liệu trình thường kéo dài từ 5 - 10 ngày.

Nhiễm HSV (trừ viêm não - màng não) và VZV ở người có khả năng miễn dịch: 250 mg/m_2, cách 8 giờ/lần (khoảng 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Viêm não - màng não HSV hoặc nhiễm VZV nặng ở trẻ suy giảm miễn dịch: 500 mg/m_2, cách 8 giờ/lần (khoảng 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Trẻ sơ sinh cho tới 3 tháng tuổi:

Nhiễm HSV: 10 mg/kg/lần cách 8 giờ/lần. Điều trị 7 - 10 ngày.

Nhiễm HSV lan tỏa: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, cho trong 14 ngày. Nếu có tổn thương thần kinh, kéo dài tới 21 ngày.

Nhiễm VZV: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị ít nhất 7 ngày.

Thuốc mỡ aciclovir:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* môi và sinh dục khởi phát và tái phát. Cần điều trị càng sớm càng tốt. Nhiễm ở miệng hoặc âm đạo, cần thiết phải dùng điều trị toàn thân (uống). Với *Herpes zoster* cũng cần phải điều trị toàn thân.

Cách dùng thuốc mỡ: Bôi lên vị trí tổn thương cách 4 giờ một lần (5 đến 6 lần mỗi ngày) trong 5 đến 7 ngày, bắt đầu ngay từ khi xuất hiện triệu chứng.

Thuốc mỡ tra mắt: Ngày bôi 5 lần (tiếp tục ít nhất 3 ngày sau khi đã dùng liều điều trị).

Với người bệnh suy thận:

Uống: Liều và số lần uống phải thay đổi tùy theo mức độ tổn thương thận.

Điều chỉnh liều uống ở người suy thận:

Liều thông thường	**Độ thanh thải creatinin (ml/phút)**	**Liều điều chỉnh**

200 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
400 mg, cách nhau 12 giờ/lần	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
800 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 25 10 - 25 0 - 10	Không cần điều chỉnh liều 800 mg, cách nhau 8 giờ/lần 800 mg, cách nhau 12 giờ/lần

Thẩm phân máu: Bổ sung 1 liều ngay sau mỗi lần thẩm phân máu.

Liều uống với người bệnh suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Cách dùng**
> 80	Không điều chỉnh liều
50 - 80	200 - 800 mg, cách nhau 6 - 8 giờ
25 - 50	200 - 800 mg, cách nhau 8 - 12 giờ
10 - 25	200 - 800 mg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	200 - 400 mg, cách nhau 24 giờ

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Cách dùng**
25 - 50	5 - 10 mg/kg, cách nhau 12 giờ
10 - 25	5 - 10 mg/kg, cách nhau 24 giờ
< 10	2,5 - 5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Cách dùng**
> 50	Không điều chỉnh liều
10 - 50	5 mg/kg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	2,5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Thẩm phân máu: Liều 2,5 - 5 mg/kg thể trọng, 24 giờ một lần, sau khi thẩm phân.

Siêu lọc máu động - tĩnh mạch hoặc tĩnh - tĩnh mạch liên tục: Liều như đối với trường hợp độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Thời gian tiêm truyền: Phải tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận.

Pha dung dịch tiêm truyền:

Bột pha tiêm aciclovir natri được hòa tan trong nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để được dung dịch chứa 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml.

Pha loãng thêm để được dung dịch có nồng độ aciclovir không lớn hơn 7 mg/ml (0,5%) để truyền. Nếu nồng độ aciclovir > 10 mg/ml sẽ tăng nguy cơ viêm tĩnh mạch.

Theo liều lượng cần dùng, chọn số lượng và lọ thuốc có hàm lượng thích hợp.

Pha thuốc trong thể tích dịch truyền cần thiết và lắc nhẹ cho đến khi tan hoàn toàn.

Trong quá trình chuẩn bị và hòa tan dung dịch, cần phải tiến hành trong điều kiện hoàn toàn vô khuẩn, và chỉ pha trước khi sử dụng và không sử dụng phần dung dịch đã pha không dùng hết.

Nếu thấy có vẩn hoặc tủa trong dung dịch trước hoặc trong khi tiêm truyền thì phải hủy bỏ.

Tương tác thuốc

Probenecid làm tăng nửa đời trong huyết tương và AUC của aciclovir, làm giảm thải trừ qua nước tiểu và độ thanh thải của aciclovir.

Dùng đồng thời zidovudin và aciclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ.

Cần theo dõi sát người bệnh khi phối hợp.

Interferon làm tăng tác dụng chống virus HSV-1 *in vitro* của aciclovir. Tuy nhiên tương tác trên lâm sàng vẫn chưa rõ.

Amphotericin B và ketoconazol làm tăng hiệu lực chống virus của aciclovir.

Dùng aciclovir tiêm phải thận trọng với người bệnh đã dùng methotrexat vào ống tủy sống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25$_{o}$C, tránh ẩm và ánh sáng.

Tương kỵ

Tương kỵ với các chế phẩm của máu và dung dịch chứa protein.

Aciclovir có tương kỵ với foscarnet.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ở người suy thận khi dùng aciclovir tiêm tĩnh mạch liều quá cao đã thấy ý thức thay đổi từ lú lẫn, ảo giác đến hôn mê. Tiến triển thường tốt sau khi ngừng thuốc và làm thẩm tách máu. Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 80 mg/kg chưa gây ra triệu chứng quá liều.

Xử trí: Thẩm phân máu người bệnh cho đến khi chức năng thận phục hồi, ngừng thuốc, cho truyền nước và điện giải.

Thông tin quy chế

Aciclovir có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID ACETYLSALICYLIC

(Aspirin)

Tên chung quốc tế: Acetylsalicylic acid.

Mã ATC: A01A D05, B01A C06, N02B A01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau salicylat; thuốc hạ sốt; thuốc chống viêm không steroid; thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Viên nén nhai được: 75 mg, 81 mg.

Viên nén giải phóng chậm (viên bao tan trong ruột): 81 mg, 162 mg, 165 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg, 975 mg.

Viên nén bao phim: 325 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid acetylsalicylic (aspirin) có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt và chống viêm.

Nói chung, cơ chế tác dụng của aspirin cũng tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Thuốc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác như prostacyclin của cyclooxygenase. Có hai loại enzym COX: COX-1 thường được tìm thấy trong các mô tế bào bình thường của cơ thể (COX-1 duy trì bình thường niêm mạc dạ dày; chức năng thận và tiểu cầu) trong khi COX-2 chủ yếu thấy ở vị trí viêm, bị kích thích tăng tạo prostaglandin do các cytokin và trung gian hóa học của quá trình viêm. Cơ chế ức chế enzym COX của aspirin khác biệt hẳn so với các thuốc chống viêm không steroid khác. Aspirin gắn cộng trị với cả hai loại COX dẫn đến ức chế không đảo ngược hoạt tính của enzym này, do đó thời gian tác dụng của aspirin liên quan đến tốc độ vòng chuyển hóa của cyclooxygenase. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác, do chỉ ức chế cạnh tranh tại vị trí tác dụng của COX, thời gian tác dụng sẽ liên quan trực tiếp đến thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể.

Aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế do ức chế COX của tiểu cầu dẫn đến ức chế tổng hợp thromboxan A_2 là chất gây kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp COX mới, do đó không giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, aspirin ức chế không thuận nghịch kết tập tiểu cầu, tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu (8 – 11

ngày). Tác dụng ức chế thromboxan A_2 xảy ra nhanh và không liên quan đến nồng độ aspirin trong huyết thanh có thể vì COX trong tiểu cầu đã bị bất hoạt trước khi vào tuần hoàn toàn thân. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu có tính chất tích lũy khi sử dụng các liều lặp lại. Liều aspirin 20 - 50 mg/ngày có thể hầu như ức chế hoàn toàn sự tổng hợp thromboxan của tiểu cầu trong vài ngày. Liều cao 100 - 300 mg có thể ngay tức thì cho tác dụng ức chế tối đa.

Aspirin còn ức chế sản sinh prostaglandin ở thận. Sự sản sinh prostaglandin ở thận ít quan trọng về mặt sinh lý với người bệnh có thận bình thường, nhưng có vai trò rất quan trọng trong duy trì lưu thông máu qua thận ở người suy thận mạn tính, suy tim, suy gan, hoặc có rối loạn về thể tích huyết tương. Ở những người bệnh này, tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận của aspirin có thể dẫn đến suy thận cấp tính, giữ nước và suy tim cấp tính.

Dược động học

Khi dùng đường uống, aspirin được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Một phần aspirin được thủy phân thành salicylat trong thành ruột. Sau khi vào tuần hoàn, phần aspirin còn lại cũng nhanh chóng chuyển thành salicylat, tuy nhiên trong 20 phút đầu sau khi uống, aspirin vẫn giữ nguyên dạng trong huyết tương. Cả aspirin và salicylat đều có hoạt tính nhưng chỉ aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Aspirin gắn protein huyết tương với tỷ lệ từ 80 - 90% và được phân bố rộng, với thể tích phân bố ở người lớn là 170 ml/kg. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương tăng, có hiện tượng bão hòa vị trí gắn protein huyết tương và tăng thể tích phân bố. Salicylat cũng gắn nhiều với protein huyết tương và phân bố rộng trong cơ thể, vào được trong sữa mẹ và qua được hàng rào nhau thai.

Salicylat được thanh thải chủ yếu ở gan, với các chất chuyển hóa là acid salicyluric, salicyl phenolic glucuronid, salicylic acyl glucuronid, acid gentisuric.

Các chất chuyển hóa chính là acid salicyluric và salicyl phenolic glucuronid dễ bị bão hòa và dược động theo phương trình Michaelis-Menten, các chất chuyển hóa còn lại theo động học bậc 1, dẫn đến kết quả tại trạng thái cân bằng, nồng độ salicylat trong huyết tương tăng không tuyến tính với liều. Sau liều 325 mg aspirin, thải trừ tuân theo động học bậc 1 và nửa đời của salicylat trong huyết tương là khoảng 2 - 3 giờ; với liều cao aspirin, nửa đời có thể tăng đến 15 - 30 giờ. Salicylat cũng được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, lượng thải trừ tăng theo liều dùng và phụ thuộc pH nước tiểu; khoảng 30% liều dùng thải trừ qua nước tiểu kiềm hóa so với chỉ 2% thải trừ qua nước tiểu acid hóa. Thải trừ qua thận liên quan đến các quá trình lọc cầu thận, thải trừ tích cực qua ống thận và tái hấp thu thụ động qua ống thận.

Salicylat có thể được thải qua thẩm tách máu.

Chỉ định

Aspirin được chỉ định để giảm các cơn đau nhẹ và vừa, đồng thời giảm sốt. Vì có tỷ lệ cao về tác dụng phụ đến đường tiêu hóa, nên aspirin hay được thay thế bằng paracetamol, dung nạp tốt hơn.

Aspirin cũng được sử dụng trong chứng viêm cấp và mạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, viêm (thoái hóa) xương khớp và viêm đốt sống dạng thấp.

Nhờ tác dụng chống kết tập tiểu cầu, aspirin được sử dụng trong một số bệnh lý tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và dự phòng biến chứng tim mạch ở các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng một số bệnh lý mạch não như đột quỵ.

Aspirin được chỉ định trong điều trị hội chứng Kawasaki vì có tác dụng chống viêm, hạ sốt và chống huyết khối.

Chống chỉ định

Do nguy cơ dị ứng chéo, không dùng aspirin cho người đã có triệu chứng hen, viêm mũi hoặc mày đay khi dùng aspirin hoặc những thuốc chống viêm không steroid khác trước đây. Người có tiền sử bệnh hen không được dùng aspirin, do nguy cơ gây hen thông qua tương tác với cân bằng prostaglandin và thromboxan.

Những người không được dùng aspirin còn gồm người có bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu, loét dạ dày hoặc tá tràng đang hoạt động, suy tim vừa và nặng, suy gan, suy thận, đặc biệt người có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút và xơ gan.

Thận trọng

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu hoặc khi có nguy cơ chảy máu khác. Không kết hợp aspirin với các thuốc kháng viêm không steroid và các glucocorticoid. Khi điều trị cho người bị suy tim nhẹ, bệnh thận hoặc bệnh gan, đặc biệt khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần quan tâm xem xét cẩn thận nguy cơ giữ nước và nguy cơ giảm chức năng thận.

Ở trẻ em, khi dùng aspirin đã gây ra 1 số trường hợp hội chứng Reye, vì vậy cần hạn chế hoàn toàn chỉ định aspirin cho trẻ em dưới 16 tuổi chỉ trừ một số trường hợp như bệnh Kawasaki, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh Still.

Người cao tuổi có thể dễ bị nhiễm độc aspirin, có khả năng do giảm chức năng thận. Cần phải dùng liều thấp hơn liều thông thường dùng cho người lớn.

Thời kỳ mang thai

Aspirin ức chế cyclooxygenase và sự sản sinh prostaglandin; điều này quan trọng với sự đóng ống động mạch. Aspirin còn ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn chuyển dạ. Tác dụng ức chế sản sinh prostaglandin có thể dẫn đến đóng sớm ống động mạch trong tử cung, với nguy cơ nghiêm trọng tăng huyết áp động mạch phổi và suy hô hấp sơ sinh. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở cả mẹ và thai

nhi, vì aspirin ức chế kết tập tiểu cầu ở mẹ và thai nhi. Do đó, không được dùng aspirin trong 3 tháng cuối cùng của thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Aspirin vào trong sữa mẹ, nhưng với liều điều trị bình thường có rất ít nguy cơ xảy ra tác dụng có hại ở trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất liên quan đến hệ tiêu hóa, thần kinh và cầm máu.

Tần số ADR phụ thuộc vào liều. Có tới 5% tổng số người được điều trị có ADR. Thường gặp nhất là triệu chứng tiêu hóa (4%) và ở liều cao (trên 3 g một ngày), tỷ lệ người có ADR là trên 50% tổng số người được điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khó tiêu, khó chịu ở thượng vị, ợ nóng, đau dạ dày, loét dạ dày - ruột.

Hệ thần kinh trung ương: Mệt mỏi.

Da: Ban, mày đay.

Huyết học: Thiếu máu tan máu.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Khó thở.

Khác: Sốc phản vệ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Hệ thần kinh trung ương: Mất ngủ, bồn chồn, cáu gắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu sắt.

Huyết học: Chảy máu ẩn, thời gian chảy máu kéo dài, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Gan: Độc hại gan.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR trên hệ thần kinh trung ương có thể hồi phục hoàn toàn trong vòng 2 – 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Nếu có các triệu chứng chóng mặt, ù tai, giảm thính lực hoặc thương tổn gan, phải ngừng thuốc. Ở người cao tuổi, nên điều trị với liều aspirin thấp nhất có hiệu lực và trong thời gian ngắn nhất có thể được. Điều trị sốc phản vệ do aspirin với liệu pháp giống như khi điều trị các phản ứng phản vệ cấp tính. Adrenalin là thuốc chọn lọc và thường kiểm soát dễ dàng chứng phù mạch và mày đay.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Giảm đau/giảm sốt: Uống 300 - 900 mg, lặp lại sau mỗi 4 - 6 giờ nếu cần, tối đa là 4 g/ngày.

Chống viêm (viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp): Trong trường hợp viêm cấp có thể dùng liều 4 - 8 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ. Nồng độ salicylat trong huyết tương tối ưu để chống viêm là 150 - 300 microgam/ml, tuy nhiên ngay từ mức nồng độ này, đã có bệnh nhân gặp biểu hiện của độc tính như ù tai. Trong trường hợp mạn tính, liều đến 5,4 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ là đủ hiệu lực điều trị.

Ức chế kết tập tiểu cầu: Trong trường hợp dự phòng dài hạn biến chứng tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao, dùng liều 75 - 150 mg/ngày. Trong trường hợp cấp tính, cần sử dụng ngay trong phác đồ trị liệu ban đầu như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, cơn đau thắt ngực không ổn định, dùng liều nạp 150 - 300 mg.

Trẻ em:

Chỉ định rất hạn chế vì nguy cơ hội chứng Reye.

Chống viêm khớp dạng thấp thiếu niên: Trẻ cân nặng dưới 25 kg uống liều ban đầu 60 - 130 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ (5 - 6 lần); trẻ nặng hơn có thể bắt đầu bằng liều 2,4 - 3,6 g/ngày. Liều duy trì thường dùng là 80 -100 mg/kg/ngày, một số trẻ có thể cần đến liều 130 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, do nguy cơ độc tính, trẻ cân nặng trên 25 kg không nên dùng liều quá 100 mg/kg/ngày.

Bệnh Kawasaki:

Trong giai đoạn đầu có sốt: Theo phác đồ của Mỹ, uống aspirin trung bình 100 mg/kg/ngày (80 - 120 mg/kg/ngày), chia làm 4 lần, trong 14 ngày hoặc cho tới khi hết viêm. Cần điều chỉnh liều để đạt và duy trì nồng độ salicylat từ 20 - 30 mg/100 ml huyết tương. Theo phác đồ của Anh, liều ban đầu thấp hơn (30 - 50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ trên 1 tháng, và 32 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ sơ sinh).

Trong giai đoạn dưỡng bệnh: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày (uống 1 lần). Nếu không có bất thường ở động mạch vành thì thường phải tiếp tục điều trị tối thiểu 8 tuần.

Nếu có bất thường tại động mạch vành, phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 năm, kể cả khi bất thường đó đã thoái lui. Trái lại nếu bất thường tồn tại dai dẳng, thì phải điều trị lâu hơn nữa.

Tương tác thuốc

Nói chung nồng độ salicylat trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác, nhưng việc dùng đồng thời với aspirin làm giảm nồng độ của indomethacin, naproxen, và fenoprofen. Tương tác của aspirin với warfarin làm

tăng nguy cơ chảy máu, và với methotrexat, thuốc hạ glucose máu sulphonylurê, phenytoin, acid valproic làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết thanh và tăng độc tính. Tương tác khác của aspirin gồm sự đối kháng với natri niệu do spironolacton và sự phong bế vận chuyển tích cực của penicilin từ dịch não - tủy vào máu. Aspirin làm giảm tác dụng các thuốc acid uric niệu như probenecid và sulphinpyrazol.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản aspirin ở nơi khô và mát. Trong không khí ẩm, thuốc thủy phân dần dần thành acid salicylic và acetic và có mùi giống như giấm; nhiệt làm tăng tốc độ thủy phân. Bảo quản thuốc đạn trong tủ lạnh, không để đóng băng. Không dùng nếu thuốc có mùi giống như giấm mạnh.

Tương kỵ

Trong dung dịch nước hoặc nước ethanol, aspirin thủy phân thành acid salicylic và acetic, tốc độ thủy phân tăng lên ở nhiệt độ cao và phụ thuộc vào pH.

Quá liều và xử trí

Điều trị quá liều salicylat gồm:

Làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (chú ý cẩn thận để không hít vào) hoặc rửa dạ dày, cho uống than hoạt. Theo dõi và nâng đỡ các chức năng cần thiết cho sự sống. Điều trị sốt cao; truyền dịch, chất điện giải, hiệu chỉnh mất cân bằng acid - bazơ; điều trị chứng tích ceton; giữ nồng độ glucose huyết tương thích hợp.

Theo dõi nồng độ salicylat huyết thanh cho tới khi thấy rõ nồng độ đang giảm tới mức không độc. Khi đã uống một liều lớn dạng thuốc giải phóng nhanh, nồng độ salicylat 500 microgam/ml (50 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy ngộ độc nghiêm trọng, nồng độ salicylat trên 800 microgam/ml (80 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy có thể gây chết. Ngoài ra, cần theo dõi trong thời gian dài nếu uống quá liều mức độ lớn, vì sự hấp thu có thể kéo dài; nếu xét nghiệm thực hiện từ khi uống đến trước 6 giờ không cho thấy nồng độ độc salicylat, cần làm xét nghiệm nhắc lại.

Gây bài niệu bằng kiềm hóa nước tiểu để tăng thải trừ salicylat. Tuy vậy, không nên dùng bicarbonat uống, vì có thể làm tăng hấp thu salicylat. Nếu dùng acetazolamid, cần xem xét kỹ tăng nguy cơ nhiễm acid chuyển hóa nghiêm trọng và ngộ độc salicylat (gây nên do tăng thâm nhập salicylat vào não vì nhiễm acid chuyển hóa).

Thực hiện truyền thay máu, thẩm tách máu, thẩm tách phúc mạc, nếu cần khi quá liều nghiêm trọng.

Theo dõi phù phổi và co giật và thực hiện liệu pháp thích hợp nếu cần.

Truyền máu hoặc dùng vitamin K nếu cần để điều trị chảy máu.

Thông tin quy chế

Acid acetylsalicylic có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID ASCORBIC

(Vitamin C)

Tên chung quốc tế: Ascorbic acid.

Mã ATC: A11G A01.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng kéo dài: 250 mg; 500 mg.

Viên hình thoi 60 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/giọt; 100 mg/ml; 500 mg/5 ml.

Viên nén: 50 mg; 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g.

Viên nén nhai: 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g.

Viên nén tác dụng kéo dài: 500 mg; 1 g; 1,5 g.

Viên sủi bọt: 1 g.

Thuốc tiêm: 100 mg/ml; 222 mg/ml; 250 mg/ml; 500 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ascorbic và các muối calci ascorbat, natri ascorbat là các dạng chủ yếu của vitamin C. Cơ thể người không tạo ra được vitamin C cho bản thân, mà phải lấy từ nguồn thức ăn. Nhu cầu hàng ngày qua chế độ ăn cần khoảng 30 - 100 mg vitamin C đối với người lớn. Tuy nhiên, nhu cầu này thay đổi tùy theo từng người.

Các loại quả (cam, chanh, bưởi, nho đen, ổi, hồng,...) và rau (cà chua, khoai tây, rau xanh,...) chứa nhiều vitamin C. Sữa, thịt có ít vitamin C. Acid ascorbic rất dễ bị phá hủy khi nấu nướng, dự trữ. Vitamin C là một vitamin hòa tan trong nước, cần thiết để tổng hợp colagen và các thành phần của mô liên kết.

Thiếu hụt vitamin C xảy ra khi thức ăn cung cấp không đầy đủ lượng vitamin C cần thiết, dẫn đến bệnh scorbut. Thiếu hụt vitamin C rất hiếm xảy ra ở người lớn, nhưng có thể thấy ở trẻ nhỏ, người nghiện rượu hoặc người cao tuổi. Thiếu hụt biểu hiện ở triệu chứng dễ chảy máu (mạch máu nhỏ, chân răng, lợi), thành mao mạch dễ vỡ, thiếu máu, tổn thương sụn và xương, chậm liền vết thương. Dùng vitamin C làm mất hoàn toàn các triệu chứng trên.

Acid ascorbic có khả năng khử trong nhiều phản ứng sinh học oxy hóa - khử.

Có một số chức năng sinh học của acid ascorbic đã được xác định rõ ràng, gồm có sinh tổng hợp colagen, carnitin, catecholamin, tyrosin, corticosteroid và aldosteron.

Acid ascorbic cũng đã tham gia như một chất khử trong hệ thống enzym chuyển hóa thuốc cùng với cytochrom P_{450}. Hoạt tính của hệ thống enzym chuyển hóa thuốc này sẽ bị giảm nếu thiếu acid ascorbic. Acid ascorbic còn điều hòa hấp thu, vận chuyển và dự trữ sắt.

Acid ascorbic là một chất bảo vệ chống oxy hóa hữu hiệu. Acid ascorbic loại bỏ ngay các loại oxy, nitơ hoạt động (các ROS = Reactive oxygen species và các RNS = Reactive nitrogen species) như các gốc hydroxyl, peroxyl, superoxid, peroxynitrit và nitroxid), các oxy tự do và các hypoclorit, là những gốc tự do gây độc hại cho cơ thể. Có rất nhiều chứng cứ sinh học chứng tỏ các gốc tự do ở nồng độ cao có thể gây tổn hại cho tế bào. Một số bệnh mãn tính có liên quan đến tổn thương do stress oxy hóa gồm có ung thư, bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch vành...), đục thủy tinh thể, hen và bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn. Tuy nhiên, hiện nay chưa xác định được rõ ràng mối liên quan về nguyên nhân.

Một vài tác dụng của vitamin C như chống thoái hóa hoàng điểm, phòng cúm, chóng liền vết thương, phòng ung thư còn đang nghiên cứu, chưa được chứng minh rõ ràng. Một số thầy thuốc khuyến cáo để giảm nguy cơ cao thoái hóa hoàng điểm nặng ở người cao tuổi đã dùng: Vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày và đồng (dưới dạng oxyd đồng) 2 mg/ngày (đề phòng thiếu máu).

In vitro, acid ascorbic đã chứng tỏ ngăn chặn được oxy hóa LDL bằng cách loại bỏ ROS và RNS có trong môi trường nước. LDL oxy hóa được cho là gây xơ vữa động mạch.

Acid ascorbic trong bạch cầu đặc biệt quan trọng vì có ROS phát sinh ra trong khi bạch cầu thực bào hoặc bạch cầu hoạt hóa do bị viêm nhiễm. Nồng độ ascorbat cao trong bạch cầu bảo vệ bạch cầu chống lại tổn thương oxy hóa mà không ức chế hoạt tính diệt khuẩn của tiểu thể thực bào. Hoạt tính chống oxy hóa của acid ascorbic cũng bảo vệ chống lại tổn thương phân hủy protein ở các vị trí viêm như ở khớp (viêm dạng thấp), ở phổi (hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hút thuốc, ozon).

Riêng đối với cảm lạnh, cho đến nay số liệu chưa đồng nhất để khuyến cáo.

Ngoài ra, có một vài chứng cứ acid ascorbic có thể điều hòa tổng hợp prostaglandin cho tác dụng giãn phế quản, giãn mạch và chống đông vón máu, khả năng chuyển acid folic thành acid folinic, chuyển hóa carbohydrat, tổng hợp lipid, protein, kháng nhiễm khuẩn và hô hấp tế bào.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin C được hấp thu dễ dàng sau khi uống; tuy vậy, hấp thu là một quá trình tích cực và có thể bị hạn chế sau những liều rất lớn. Cung cấp thường xuyên lượng vitamin C qua chế độ ăn từ 30 - 180 mg hàng ngày, khoảng 70 - 90% được hấp thụ. Ở liều trên 1 g hàng ngày, sự hấp thụ giảm xuống còn khoảng 50% hoặc ít hơn. Trong nghiên cứu trên người bình thường, chỉ có 50% của một liều uống 1,5 g vitamin C được hấp thu. Hấp thu vitamin C ở dạ dày - ruột có thể giảm ở người ỉa chảy hoặc có bệnh về dạ dày - ruột.

Nồng độ vitamin C bình thường trong huyết tương ở khoảng 10 - 20 microgam/ml.

Nồng độ trong huyết tương dưới 1 - 1,5 microgam/ml khi bị bệnh scorbut. Tổng lượng vitamin C dự trữ trong cơ thể ước tính khoảng 1,5 g với khoảng 30 - 45 mg được luân chuyển hàng ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh scorbut thường trở nên rõ ràng sau 3 - 5 tháng thiếu hụt vitamin C.

Phân bố: Vitamin C phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể. Nồng độ vitamin C cao được tìm thấy ở gan, bạch cầu, tiểu cầu, mô tuyến và thủy tinh thể của mắt.

Khoảng 25% vitamin C trong huyết tương kết hợp với protein.

Acid ascorbic đi qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ.

Thải trừ: Acid ascorbic oxy hóa thuận nghịch thành acid dehydroascorbic.

Một ít vitamin C chuyển hóa thành những hợp chất không có hoạt tính gồm ascorbic acid-2-sulfat và acid oxalic được bài tiết trong nước tiểu. Có một ngưỡng đào thải acid ascorbic qua thận khoảng 14 microgam/ml, ngưỡng này có thể thay đổi tùy theo từng người. Khi cơ thể bão hòa acid ascorbic và nồng độ máu vượt quá ngưỡng, acid ascorbic không biến đổi được và đào thải vào nước tiểu. Đây là cơ sở để làm test bão hòa acid ascorbic cho tình trạng dinh dưỡng vitamin C. Khi bão hòa ở mô và nồng độ acid ascorbic ở máu thấp, acid ascorbic đào thải ít hoặc không đào thải vào nước tiểu. Acid ascorbic có thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Phòng và điều trị bệnh scorbut.

Bổ sung vào khẩu phần ăn cho người ăn kiêng.

Chỉ định phụ:

Phối hợp với desferrioxamin để làm tăng thêm đào thải sắt trong điều trị bệnh thalassemia.

Methemoglobin huyết vô căn.

Acid hóa nước tiểu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng vitamin C liều cao cho người bị thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G_6PD) (nguy cơ thiếu máu huyết tán).

Thận trọng

Dùng vitamin C liều cao kéo dài có thể dẫn đến hiện tượng nhờn thuốc, do đó khi giảm liều sẽ dẫn đến thiếu hụt vitamin C. Uống liều lớn vitamin C trong khi mang thai đã dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Tăng oxalat niệu và sự hình thành sỏi calci oxalat trong thận có thể xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C, nên tránh dùng vitamin C liều cao cho bệnh nhân bị sỏi calci oxalat ở thận, nếu cần thiết phải dùng nên theo dõi chặt chẽ oxalat niệu.

Vitamin C có thể gây acid hóa nước tiểu, đôi khi dẫn đến kết tủa urat hoặc cystin, hoặc sỏi oxalat, hoặc thuốc trong đường tiết niệu.

Vitamin C liều cao tiêm tĩnh mạch đã gây tử vong, do đó dùng thuốc tiêm tĩnh mạch là cách dùng không hợp lý và không an toàn.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase dùng liều cao vitamin C tiêm tĩnh mạch hoặc uống có thể bị chứng tan máu. Huyết khối tĩnh mạch sâu cũng đã xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C.

Sử dụng quá mức và kéo dài các chế phẩm chứa vitamin C uống có thể gây nên sự ăn mòn men răng.

Dùng vitamin C có thể làm sai lệch đến các kết quả xét nghiệm glucose trong nước tiểu (dương tính giả khi dùng thuốc thử sulfat đồng hoặc âm tính giả khi dùng phương pháp glucose oxidase).

Uống vitamin C liều cao trong thời gian dài có thể gây bệnh cơ tim nguy hiểm ở người có lượng sắt dự trữ cao hoặc người bị nhiễm sắc tố sắt mô.

Có thể gây tan máu ở trẻ sơ sinh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Cần cân nhắc cho bệnh nhân đang phải ăn hạn chế muối khi sử dụng vitamin C ở dạng muối natri ascorbat. Mỗi gam natri ascorbat chứa khoảng 5mEq natri.

Một số chế phẩm có chứa tá dược aspartam là chất được chuyển hóa thành phenylalanin, không được dùng ở bệnh nhân bị phenylketon niệu. Một số chế phẩm có chứa tá dược sulfit có thể gây dị ứng.

Dùng thận trọng với người có tiền sử sỏi thận, tăng oxalat niệu và rối loạn chuyển hóa oxalat (tăng nguy cơ sỏi thận), bị bệnh thalassemia (tăng nguy cơ hấp thu sắt).

Dùng liều cao, kéo dài cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ mang thai

Acid ascorbic đi qua được nhau thai, nồng độ máu trong dây rốn gấp 2 - 4 lần nồng độ trong máu mẹ. Nếu dùng vitamin C theo nhu cầu bình thường hàng ngày thì chưa thấy xảy ra vấn đề gì trên người. Tuy nhiên, uống những lượng lớn

vitamin C trong khi mang thai có thể làm tăng nhu cầu về vitamin C và dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Acid ascorbic phân bố trong sữa mẹ. Sữa của người mẹ có chế độ ăn bình thường chứa 40 - 70 microgam vitamin C/ml, chưa thấy có vấn đề gì xảy ra đối với trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tăng oxalat - niệu, buồn nôn, nôn, ợ nóng, co cứng cơ bụng, mệt mỏi, đỏ bừng, nhức đầu, mất ngủ, và tình trạng buồn ngủ đã xảy ra. Sau khi uống liều 1 g hàng ngày hoặc lớn hơn, có thể xảy ra ỉa chảy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Tăng oxalat niệu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Bừng đỏ, suy tim.

Thần kinh trung ương: Xỉu, chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau bụng, co thắt cơ bụng, đầy bụng, ỉa chảy.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cạnh sườn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không nên ngừng đột ngột sau khi sử dụng vitamin C liều cao trong thời gian dài để phòng ngừa bệnh scorbut hồi ứng do có sự cảm ứng quá trình chuyển hóa vitamin C; vì đó là một đáp ứng sinh lý và là hậu quả của dùng liều cao vitamin C trước đó.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thường uống vitamin C. Khi không thể uống được hoặc khi nghi kém hấp thu, và chỉ trong những trường hợp rất đặc biệt, mới dùng đường tiêm. Có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Khi dùng đường tiêm, tốt nhất là nên tiêm bắp mặc dù thuốc có gây đau tại nơi tiêm.

Liều lượng:

Trẻ em:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Toan hóa nước tiểu: 500 mg cách 6 - 8 giờ/lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 35 - 100 mg/ngày.

Người lớn:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 250 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày.

Toan hóa nước tiểu: 4 - 12 g/ngày chia 3 - 4 lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 50 - 200 mg/ngày.

Methemoglobin - huyết vô căn: 300 - 600 mg/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Tăng bài tiết sắt khi dùng deferoxamin: Uống acid ascorbic 100 - 200 mg/ngày, thường cho trong thời gian sử dụng liệu pháp deferoxamin, nhưng có nhà lâm sàng khuyên chỉ nên dùng acid ascorbic 1 tháng sau khi dùng deferoxamin, và dùng liều thấp nhất có hiệu quả, vì có 1 số chứng cứ cho thấy liều tương đối cao (như liều 500 mg hoặc > 500 mg/ngày) có thể có tác hại xấu đến chức năng tim trong khi dùng deferoxamin.

Phòng và điều trị cảm lạnh: 1 - 3 g/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Test bão hòa trạng thái dinh dưỡng vitamin C: Uống acid ascorbic 11 mg/kg.

Lấy nước tiểu sau 24 giờ để định lượng ascorbat. Nếu bài tiết < 20% liều trong 24 giờ được cho là thiếu vitamin C; người bình thường bài tiết > 50% liều.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời theo tỷ lệ trên 200 mg vitamin C với 30 mg sắt nguyên tố làm tăng hấp thu sắt qua đường dạ dày - ruột; tuy vậy, đa số người bệnh đều có khả năng hấp thu sắt uống vào một cách đầy đủ mà không phải dùng đồng thời vitamin C.

Dùng đồng thời vitamin C với aspirin làm tăng bài tiết vitamin C và giảm bài tiết aspirin trong nước tiểu. Salicylat ức chế bạch cầu và tiểu cầu hấp thu acid ascorbic. Do đó, nồng độ acid ascorbic ở bạch cầu và ở huyết tương bị giảm, chỉ cao hơn chút ít so với nồng độ của người bị thiếu hụt acid ascorbic ở mô. Tuy vậy, cho đến nay chưa có chứng cứ nào cho thấy liệu pháp salicylat thúc đẩy tình trạng thiếu acid ascorbic. Tuy bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat, nồng độ acid ascorbic trong huyết tương tăng, nhưng nồng độ acid ascorbic trong bạch cầu không tăng và dự trữ vitamin C ở các mô cơ thể không tăng. Do đó, bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat là không bảo đảm. Tuy vậy, người bệnh dùng liều cao salicylat mà không có bất cứ triệu chứng nào của thiếu vitamin C thì cũng cần phải đánh giá tình trạng thiếu hụt.

Dùng đồng thời vitamin C và fluphenazin dẫn đến giảm nồng độ fluphenazin huyết tương.

Sự acid hóa nước tiểu sau khi dùng vitamin C có thể làm thay đổi sự bài tiết của các thuốc khác.

Vitamin C liều cao có thể phá hủy vitamin B_{12}; cần khuyên người bệnh tránh uống vitamin C liều cao trong vòng một giờ trước hoặc sau khi uống vitamin B_{12}.

Vitamin C có thể làm giảm hấp thụ selen (uống cách nhau ít nhất 4 giờ).

Vitamin C có thể làm tăng tác dụng của nhôm hydroxyd và làm giảm tác dụng của amphetamin.

Vì vitamin C là một chất khử mạnh, nên ảnh hưởng đến nhiều xét nghiệm dựa trên phản ứng oxy hóa - khử. Sự có mặt vitamin C trong nước tiểu làm tăng giả tạo lượng glucose nếu định lượng bằng thuốc thử đồng (II) sulfat và giảm giả tạo lượng glucose nếu định lượng bằng phương pháp glucose oxydase. Với các xét nghiệm khác, cần phải tham khảo tài liệu chuyên biệt về ảnh hưởng của vitamin C.

Có một vài báo cáo vitamin C làm giảm tác dụng chống đông máu của warfarin, nhưng không chắc chắn.

Độ ổn định và bảo quản

Vitamin C sẫm màu dần khi tiếp xúc với ánh sáng; tuy vậy, sự hơi ngả màu không làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc tiêm vitamin C.

Dung dịch vitamin C nhanh chóng bị oxy hóa trong không khí và trong môi trường kiềm; phải bảo quản thuốc tránh không khí và ánh sáng. Ở nồng độ lớn hơn 100 mg/ml, vitamin C có thể bị phân hủy kèm sinh carbon dioxyd. Vì áp suất có thể tăng lên sau khi bảo quản kéo dài, mở ống tiêm vitamin C phải cẩn thận.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40$_{o}$C, tốt nhất là từ 15 - 30$_{o}$C. Tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Thuốc tiêm vitamin C tương kỵ về mặt vật lý với thuốc tiêm penicilin G kali.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm sỏi thận, buồn nôn, viêm dạ dày và ỉa chảy.

Gây lợi tiểu bằng truyền dịch có thể có tác dụng sau khi uống liều lớn.

Thông tin quy chế

Vitamin C có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID CHENODEOXYCHOLIC

(Chenodiol)

Tên chung quốc tế: Chenodeoxycholic acid.

Mã ATC: A05A A01.

Loại thuốc: Thuốc chống sỏi mật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Viên nén bao phim 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid chenodeoxycholic là acid mật chủ yếu có trong mật người và phần lớn động vật có xương sống. Khi uống với liều điều trị, thuốc làm giảm tổng hợp cả cholesterol và acid cholic ở gan và cung cấp thêm muối mật cho kho dự trữ chung của cơ thể để hòa tan cholesterol và lipid. Thuốc được dùng để làm tan các sỏi giàu cholesterol không cản quang ở người bệnh có túi mật vẫn còn hoạt động. Thuốc không có tác dụng đối với sỏi vôi hóa (cản quang) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Sỏi túi mật phải gồm có các tinh thể cholesterol monohydrat để dễ hòa tan.

Các sỏi có đường kính trên 15 mm thường không phù hợp với liệu pháp duy nhất dùng acid mật (do tỷ lệ không thuận lợi bề mặt/kích thước). Vì lý do đó, toàn bộ hiệu quả của hòa tan sỏi mật bằng acid mật chưa được chú ý. Kết quả điều trị tốt hơn nếu phối hợp với ursodiol.

Dược động học

Chenodiol được hấp thu từ đường tiêu hóa, qua chuyển hóa ban đầu và vào chu trình gan ruột.

Chenodiol được gan giữ lại, liên hợp rồi bài tiết vào mật. Vì độ thanh thải khi qua gan lần đầu chiếm khoảng 60% đến 80% lượng thuốc, nên dự trữ chenodiol của cơ thể chủ yếu khu trú trong tuần hoàn ruột - gan; hàm lượng acid mật trong huyết thanh và nước tiểu không bị ảnh hưởng đáng kể trong quá trình điều trị chenodiol. Ở trạng thái ổn định một phần thuốc đến đại tràng, chuyển thành acid lithocholic nhờ tác dụng của vi khuẩn. Khoảng 80% acid lithocholic bài xuất vào phân, phần còn lại tái hấp thu và liên hợp ở gan thành sulfolithocholy ít hấp thu.

Một lượng chenodiol cũng được epime hóa để thành acid ursodeoxycholic.

Chenodiol độc cho gan ở nhiều loài động vật. Về lý thuyết, nguyên nhân là do chất chuyển hóa của nó, acid lithocholic, nhưng ở người có cơ chế hữu hiệu để sulfat hóa và đào thải chất này. Acid lithocholic có độc tính cho gan như một chất gây ứ mật. Độc tính cho gan một phần cũng do bản thân chenodiol. Người nào có tăng aminotransferase huyết thanh khi dùng chenodiol là những người có khả năng kém sulfat hóa acid lithocholic.

Chỉ định

Chenodiol được chỉ định để làm tan sỏi mật cholesterol không cản quang, có túi mật hoạt động bình thường, ở người khi phẫu thuật có nhiều nguy cơ do bệnh hay cao tuổi. Liệu pháp chenodiol có hiệu quả hơn nếu sỏi nhỏ và sỏi thuộc loại nổi trong nước. Thời gian điều trị có thể tới 2 năm.

Chenodiol được dùng để bổ sung chế độ ăn cho trẻ sơ sinh và trẻ em có rối loạn bẩm sinh tổng hợp acid mật; đã được dùng trong điều trị bệnh u vàng não gân cơ tủy; cùng với acid cholic để điều trị khiếm khuyết về tổng hợp acid mật; cùng với cholesterol để điều trị hội chứng Smith-Lemli-Opitz.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng gan hoặc bất thường đường dẫn mật (ứ mật trong gan), xơ gan mật tiên phát.

Túi mật không hiện hình được khi chụp đường mật, có uống thuốc cản quang.

Sỏi cản tia X (chứa calci).

Sỏi mật có biến chứng hoặc có chỉ định phải phẫu thuật.

Bệnh viêm ruột hoặc loét dạ dày - tá tràng đang hoạt động.

Thời kỳ mang thai.

Thận trọng

Người bệnh mẫn cảm với các chế phẩm acid mật khác cũng có thể mẫn cảm với chenodiol.

Chenodiol độc với gan trên súc vật thực nghiệm bao gồm cả linh trưởng gần với người. Phải ngừng dùng chenodiol nếu aminotransferase vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Ở những bệnh nhân đã điều trị được xác nhận tan sỏi hoàn toàn, số ca mắc trở lại trong vòng 5 năm là 50%. Mặc dù điều trị lại với chenodiol cho thấy có kết quả làm tan một số sỏi mới hình thành, nhưng chưa xác định được tính an toàn của việc điều trị lại.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy chenodiol, khi dùng với liều gấp 6 – 10 lần liều tối đa cho người, gây tổn thương gan, thận và thượng thận của bào thai.

Chống chỉ định chenodiol trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết chenodiol có bài tiết vào sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng chenodiol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ có thể xảy ra là ỉa chảy, nôn, ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy (nhẹ), đau vùng túi mật.

Khác: Tăng aminotransferase.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol và cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng thấp.

Tiêu hóa: Khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu hóa: Ỉa chảy (nặng), co cứng cơ, buồn nôn, nôn, đầy hơi, táo bón.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Gan: Ứ mật trong gan.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng của người lớn:

Uống: 13 - 16 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 lần, cùng với thức ăn hoặc sữa vào buổi sáng và tối. Liều hàng ngày có thể chia không đều và liều lớn hơn cho vào trước giờ đi ngủ để trung hòa sự tăng nồng độ cholesterol mật qua đêm.

Nên uống liều ban đầu 250 mg, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó mỗi tuần tăng thêm 250 mg/ngày cho tới liều khuyến cáo hoặc đạt tới liều tối đa dung nạp được.

Nếu ỉa chảy xuất hiện trong khi đang tăng liều hoặc cuối thời kỳ điều trị, điều chỉnh lại liều cho tới khi hết ỉa chảy; sau đó liều cũ thường lại được dung nạp. Liều dưới 10 mg/kg thường không hiệu quả nên không khuyến cáo: có nguy có gia tăng phải cắt túi mật.

Người bệnh béo (nặng cân) có thể cần tới liều 20 mg/kg thể trọng/ngày.

Liều thường dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Chú ý:

Tùy theo kích cỡ và thành phần của sỏi mật có cholesterol, có thể phải điều trị kéo dài 3 tháng đến 2 năm. Cứ cách từ 3 đến 9 tháng lại chụp X quang túi mật hoặc siêu âm để theo dõi đáp ứng với thuốc. Việc điều trị có thể cần tới 2 năm, phụ thuộc vào kích cỡ của sỏi. Nên tiếp tục điều trị khoảng 3 tháng sau khi chụp X -quang không còn sỏi.

Chenodiol sẽ không hòa tan sỏi vôi hóa (cản tia X) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Phải giám sát aminotransferase huyết thanh hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị và sau đó cách 3 tháng làm xét nghiệm một lần. Nếu thấy aminotransferase huyết thanh tăng trên 3 lần bình thường, phải ngừng thuốc ngay.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid chứa nhôm, cholestyramin hay colestipol dùng cùng với chenodiol, có thể liên kết với chenodiol, do đó làm giảm hấp thu thuốc này.

Các thuốc chống tăng lipid máu, đặc biệt là clofibrat, hoặc các estrogen, neomycin, các progestin dùng cùng với chenodiol có thể làm giảm tác dụng của chenodiol, vì làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Do độc tính với gan, chenodiol có thể tác động đến dược động học của coumarin và các dẫn chất, nên có thể gây kéo dài thời gian prothrombin và xuất huyết. Phải giám sát chặt khi phối hợp. Nếu thời gian prothrombin kéo dài phải điều chỉnh liều couramin, hoặc nếu cần ngừng chenodiol.

Giảm liều chenodiol khi dùng với acid urodeoxycholic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới $40^{o}C$, tốt nhất từ 15 - $30^{o}C$, trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm ỉa chảy và rối loạn chức năng gan. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị hỗ trợ bằng rửa dạ dày với ít nhất một lít hỗn dịch cholestyramin hoặc than hoạt (nồng độ 2 g trong 100 ml nước) và uống 50 ml hỗn dịch nhôm hydroxyd.

ACID ETHACRYNIC

Tên chung quốc tế: Ethacrynic acid.

Mã ATC: C03C C01.

Loại thuốc: Lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

Dạng thuốc tiêm: Lọ bột natri ethacrynat tương đương 50 mg acid ethacrynic, chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có tác dụng dược lý giống như furosemid, dùng để điều trị phù và tăng huyết áp.

Acid ethacrynic ức chế vận chuyển tích cực clorid trong lòng ống thận ở nhánh lên của quai Henle, do đó làm giảm tái hấp thu natri và clorid. Thuốc cũng làm tăng thải trừ kali ở ống lượn xa và có tác dụng trực tiếp trên sự vận chuyển các chất điện giải ở ống lượn gần. Acid ethacrynic không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Bài tiết aldosteron có thể tăng trong thời gian điều trị bằng acid ethacrynic và có thể góp phần vào tác dụng làm hạ kali máu của thuốc. Kết quả acid ethacrynic làm tăng thải trừ nước và các ion Na^{+}, Cl^{-}, K^{+}, H^{+}, Ca^{2+} và Mg^{2+}. Ban đầu lượng Cl^{-} thải tương đương với tổng lượng Na^{+} và K^{+}, nhưng khi dùng kéo dài thì thải trừ Na^{+} và Cl^{-} giảm dần, còn thải trừ K^{+} và H^{+} tăng lên. Thải trừ bicarbonat không thay đổi. Do làm mất quá nhiều K^{+}, H^{+} và Cl^{-} nên có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa. Thuốc cũng làm giảm nồng độ

amoni trong nước tiểu và làm giảm pH nước tiểu. Acid ethacrynic làm tăng bài tiết nước và các chất điện giải mạnh hơn thiazid vài lần, do đó có hiệu quả trên nhiều người bệnh suy thận.

Acid ethacrynic ít hoặc không tác dụng trực tiếp tới tốc độ lọc ở cầu thận hoặc lượng máu qua thận, nhưng nếu bài niệu xảy ra nhanh hoặc quá nhiều sẽ làm giảm rõ rệt tốc độ lọc ở cầu thận, làm giảm thể tích huyết tương. Cũng như với các thuốc lợi tiểu khác tác dụng hạ huyết áp có thể do giảm thể tích huyết tương ở người bệnh dùng acid ethacrynic.

Liều thấp acid ethacrynic giữ lại acid uric, nhưng uống liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây tăng acid uric niệu tạm thời. Giống như các thuốc lợi tiểu thiazid và furosemid, hiệu lực của acid ethacrynic không phụ thuộc vào cân bằng acid - base của người bệnh.

Acid ethacrynic ít ảnh hưởng tới chuyển hóa hydrat carbon và nồng độ glucose trong máu hơn các thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên thuốc làm giảm nồng độ insulin khi đói, giảm sự tăng insulin sau khi uống glucose, gây tăng glucose máu và glucose niệu nếu liều dùng hàng ngày vượt quá 200 mg. Những tác dụng này có thể do giảm kali máu.

Dược động học

Sau khi uống, acid ethacrynic hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, có tác dụng lợi tiểu trong vòng 30 phút và đạt tác dụng tối đa sau khoảng 2 giờ. Thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ, nhưng có thể tiếp tục tới 12 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng lợi tiểu thường xảy ra trong vòng 5 phút, đạt tác dụng tối đa sau khoảng 15 đến 30 phút và kéo dài khoảng 2 giờ.

Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương là 30 - 60 phút.

Thuốc được tích lũy chủ yếu ở gan, không vào được dịch não tủy. Acid ethacrynic chuyển hóa qua gan dưới dạng liên hợp với cystein (dạng này có thể góp phần vào tác dụng dược lý của thuốc) và một hợp chất không ổn định, chưa xác định được. Xấp xỉ 30 - 65% liều thuốc tiêm tĩnh mạch thải qua nước tiểu và 35 - 40% thải qua mật, một phần dưới dạng liên hợp cystein và một phần dưới dạng không đổi.

Tốc độ thải trừ qua nước tiểu của acid ethacrynic tăng lên khi pH nước tiểu tăng và giảm khi dùng cùng với probenecid.

Chỉ định

Điều trị phù: Do suy tim sung huyết, xơ gan hoặc do bệnh thận (bao gồm hội chứng thận hư). Điều trị hỗ trợ trong phù phổi cấp (tiêm tĩnh mạch). Điều trị trong thời gian ngắn cổ trướng do bệnh ác tính, phù tự phát và phù bạch huyết.

Tăng huyết áp: Dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Do gây nhiều tác dụng không mong muốn, chỉ nên dùng acid ethacrynic cho người dị ứng với sulfonamid (bao gồm các thuốc lợi tiểu quai khác và thiazid).

Acid ethacrynic không phải là thuốc được lựa chọn để điều trị khởi đầu cho người bệnh tăng huyết áp không biến chứng (thường dùng thiazid), nhưng acid ethacrynic và một số thuốc lợi tiểu khác (như furosemid, bumetanid, metolazon) có thể thích hợp hơn thiazid ở người bệnh suy thận hoặc suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của dạng bào chế.

Hạ huyết áp, mất nước với nồng độ natri huyết thanh thấp, nhiễm kiềm chuyển hóa kèm hạ kali huyết, vô niệu.

Ngừng dùng thuốc nếu tăng ure huyết và/hoặc giảm niệu, mất cân bằng điện giải hoặc tiêu chảy mất nước nặng xảy ra.

Trẻ em dưới 2 tuổi (do chưa có đủ thông tin đánh giá hiệu quả và độ an toàn).

Thận trọng

Phải theo dõi cẩn thận các biểu hiện của hạ thể tích máu, hạ natri và hạ kali máu. Hướng dẫn cho người bệnh các dấu hiệu và triệu chứng của mất cân bằng điện giải để báo cho thầy thuốc biết.

Điều trị khởi đầu với liều thấp, điều chỉnh liều thận trọng, dùng cách quãng nếu có thể và theo dõi trọng lượng của người bệnh để có thể hạn chế thấp nhất mất dịch và các chất điện giải quá mức. Hầu hết người bệnh cần bổ sung muối và kali clorid trong quá trình điều trị; tuy nhiên người bệnh xơ gan thường yêu cầu phải hạn chế natri khi dùng thuốc lợi tiểu.

Người bệnh nên nằm viện khi bắt đầu điều trị, nhất là bệnh xơ gan cổ trướng hoặc suy thận mạn.

Bài niệu quá nhiều có thể gây hạ huyết áp thế đứng hoặc hạ huyết áp cấp, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp của người bệnh. Giảm thể tích máu làm máu bị cô đặc, có thể dẫn tới suy tuần hoàn hoặc huyết khối tắc mạch. Nếu bài niệu quá mức xảy ra, ngừng dùng thuốc cho tới khi cân bằng nội môi được phục hồi trở lại.

Hạ kali huyết xảy ra nhiều hơn ở người tăng aldosteron thứ phát, thường đi kèm với xơ gan hoặc hư thận. Acid ethacrynic phải được dùng thận trọng ở người bệnh xơ gan tiến triển, đặc biệt những người có tiền sử mất cân bằng điện giải. Mất cân bằng acid-base và điện giải ở người xơ gan có thể dẫn đến hội chứng não gan.

Acid ethacrynic cũng gây các tác dụng có hại nặng đối với gan và máu, vì vậy khi điều trị kéo dài phải theo dõi số lượng các tế bào máu và chức năng gan.

Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì acid ethacrynic có thể làm thay đổi chuyển hóa carbohydrat.

Acid ethacrynic làm tăng thải trừ calci và magnesi, hiếm gây tetany nhưng có thể gây hạ magnesi huyết. Cho người bệnh ăn chế độ giàu kali và magnesi.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết thuốc có qua được nhau thai hay không. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Acid ethacrynic chống chỉ định dùng cho người cho con bú. Phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có nhiều tác dụng không mong muốn hơn các thuốc lợi tiểu quai khác.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, khó chịu, e sợ, sốt, rét run, lú lẫn, bệnh não gan.

Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng. Ban xuất huyết Henoch-Schonlein (hiếm gặp).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khó nuốt, chảy máu đường tiêu hóa. Viêm tụy cấp (hiếm gặp).

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, hạ natri huyết, hạ kali huyết, hạ calci huyết, hạ magnesi huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng glucose huyết, thay đổi phospho, nồng độ CO_2, bicarbonat và calci, tăng acid uric máu có hồi phục, gút cấp. Giảm bài tiết cortisol.

Gan: Vàng da, hủy hoại tế bào gan, tăng nồng độ enzym gan (hiếm gặp).

Thận: Tổn thương thận, đái ra máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng BUN.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính nặng, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu (hiếm gặp).

Mắt: Nhìn mờ, rung giật nhãn cầu.

Tai: Ù tai, điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Tại chỗ tiêm: Kích ứng, nóng, đau, viêm tĩnh mạch huyết khối

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều chỉnh sự thiếu hụt điện giải.

Trường hợp xảy ra mất cân bằng điện giải và/hoặc lợi tiểu quá mức, nên ngừng thuốc hoặc giảm liều cho tới khi cân bằng nội môi được thiết lập trở lại.

Ngừng dùng thuốc nếu tiêu chảy nặng và không dùng lại thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng bắt buộc phải điều chỉnh theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Vì thuốc gây nguy cơ mất nước và điện giải cao, điều chỉnh liều lượng phải dựa vào cân nặng của người bệnh. Nên dùng liều nhỏ nhất đủ để làm giảm trọng lượng từ từ mỗi ngày 0,45 - 0,9 kg.

Acid ethacrynic dùng đường uống. Natri ethacrynat dùng đường tĩnh mạch khi cần tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc người bệnh không thể dùng bằng đường uống.

Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì kích ứng và gây đau nơi tiêm.

Người lớn:

Điều trị phù:

Đường uống: Liều khởi đầu thông thường uống một lần 50 mg sau bữa ăn trong ngày đầu tiên, nên uống vào buổi sáng. Ngày thứ hai, có thể uống mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần sau bữa ăn, nếu cần thiết. Ngày thứ ba, có thể dùng 100 mg vào buổi sáng và 50 - 100 mg sau bữa ăn trưa hoặc tối, phụ thuộc vào đáp ứng với liều uống buổi sáng.

Để đảm bảo an toàn hơn, có thể uống mỗi ngày 50 mg trong vài ngày, sau đó chỉ tăng liều khi cần thiết. Thông thường điều chỉnh liều tăng dần từng bước 25 - 50 mg/ngày. Ở một số người bệnh (thường những người phù nặng, kháng thuốc) có thể cần đến liều mỗi lần 200 mg, ngày 2 lần. Khi dùng thêm acid ethacrynic ở người đang dùng thuốc lợi tiểu khác, liều khởi đầu 25 mg, tăng thêm mỗi lần 25 mg.

Điều trị duy trì: Dùng liều có tác dụng thấp nhất, mỗi ngày một hoặc hai lần. Liều và số lần dùng có thể giảm sau khi đạt được hiệu quả bài niệu (thường với liều 50 - 100 mg), sau đó có thể dùng cách quãng (ví dụ dùng cách ngày, giảm số lần).

Đường tĩnh mạch: Dung dịch natri ethacrynat có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vài phút hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 20 - 30 phút. Liều thường dùng là 0,5 - 1,0 mg/kg hoặc 50 mg cho người lớn có trọng lượng cơ thể trung bình. Liều một lần không quá 100 mg. Thường chỉ cần dùng một liều; nếu cần dùng liều thứ hai, phải tiêm vào vị trí khác để tránh viêm tĩnh mạch huyết khối có thể xảy ra.

Tăng huyết áp (nhiều quốc gia không còn dùng cho chỉ định này): Liều khởi đầu uống 25 mg/ngày, có thể tăng dần từng bước để đạt tới đáp ứng điều trị mong muốn hoặc liều tối đa thường là 100 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn có thể dùng liều cao hơn, gợi ý liều tối đa uống 200 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Tránh dùng cho người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Trẻ em trên 2 tuổi: Để giảm phù ở trẻ đang nằm bệnh viện bị suy tim sung huyết hoặc hội chứng thận hư, liều khởi đầu uống 25 mg/ngày. Có thể tăng liều một cách thận trọng 25 mg mỗi ngày đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Khi đã đạt đáp ứng mong muốn, có thể giảm tới liều tối thiểu để duy trì. Hoặc uống mỗi ngày một lần 1 mg/kg, tăng liều sau mỗi 2 - 3 ngày đến tối đa 3 mg/kg/ngày.

Liều dùng đường tĩnh mạch: Mặc dù các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng cho trẻ em, nhưng một số thầy thuốc cho rằng liều 1 mg/kg là an toàn và hiệu quả.

Thường chỉ dùng một liều, nhưng nếu cần thiết có thể nhắc lại sau mỗi 8 - 12 giờ.

Cách pha dung dịch dùng đường tĩnh mạch:

Pha ống bột natri ethacrynat 50 mg với 50 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid tiêm 0,9%, được dung dịch có hàm lượng 1 mg acid ethacrynic trong 1 ml.

Natri ethacrynat tương hợp với các dung dịch: Natri clorid 0,9%, glucose 5%, glucose 5% trong natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm Ringer, dung dịch tiêm Ringer lactat, dung dịch 6% dextran 75 trong natri clorid 0,9%, Normosol-R (pH 7,4) và nước cất pha tiêm.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy thận. Người cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận, vì vậy phải chú ý khi chọn liều dùng và theo dõi chức năng thận khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc có thể xảy ra khi dùng đồng thời acid ethacrynic với một số thuốc sau:

Thuốc lợi tiểu khác: Làm tăng tác dụng lợi tiểu, phải giảm liều acid ethacrynic.

Tránh dùng đồng thời với furosemid. Phối hợp với spironolacton hoặc triamteren có thể làm giảm sự mất kali do acid ethacrynic gây ra.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi giảm kali huyết do acid ethacrynic: Glycosid tim (tăng độc tính của glycosid; kiểm tra điện giải định kỳ khi dùng đồng thời hai thuốc này để điều chỉnh kịp thời); thuốc phong tỏa thần kinh - cơ không khử cực như tubocurarin clorid, galamin triethiodid (gây phong tỏa thần kinh cơ kéo dài); một số thuốc như corticoid, corticotropin, amphotericin B cũng gây giảm kali huyết, khi dùng cùng acid ethacrynic có thể gây giảm kali huyết nghiêm trọng.

Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày khi dùng cùng corticosteroid.

Lithi: Giảm độ thanh thải qua thận của lithi, có thể làm tăng độc tính của lithi.

Không nên dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì người bệnh phải ở trong bệnh viện, theo dõi nồng độ lithi trong máu để điều chỉnh liều.

Thuốc chống đái tháo đường: Acid ethacrynic có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống, có thể do hạ kali huyết. Nếu đã điều chỉnh lượng kali thiếu hụt nhưng vẫn không phục hồi được, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Thuốc hạ huyết áp: Tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể xảy ra hạ huyết áp thế đứng. Giảm liều của thuốc chống tăng huyết áp hoặc cả thuốc chống tăng huyết áp và acid ethacrynic.

Probenecid: Acid ethacrynic làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh, có thể ảnh hưởng tới tác dụng của probenecid. Kiểm tra nồng độ acid uric trong huyết thanh nếu dùng đồng thời hai thuốc để điều chỉnh liều phù hợp.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu. Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát khi dùng cùng NSAIDs, do NSAIDs ức chế tổng hợp prostaglandin, nên làm giảm lượng máu qua thận.

Kháng sinh aminoglycosid và một số cephalosporin hoặc các thuốc có độc tính trên thính giác dùng đồng thời với acid ethacrynic, nhất là khi tiêm tĩnh mạch, có thể làm tăng tỷ lệ bị điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn. Tránh dùng đồng thời các thuốc này.

Thuốc chống đông máu: Acid ethacrynic chiếm vị trí gắn với protein huyết tương của warfarin, có thể làm tăng tiềm lực chống đông máu của warfarin. Giảm liều warfarin nếu cần thiết.

Acid ethacrynic có thể làm tăng tác dụng/độc tính của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, alopurinol, amifostin, dofetilid, rituximab, salicylat.

Tác dụng của acid ethacrynic có thể được tăng lên do diazoxid, chất ức chế MAO, pentoxifylin, các chất ức chế 5-phosphodiesterase, các chất tương tự prostacyclin.

Tác dụng của acid ethacrynic có thể bị giảm do các chất gắn acid mật, methylphenidat, phenytoin, salicylat, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dạng viên nén và dạng bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30ºC. Dạng viên nén phải để trong lọ nút chặt. Dung dịch tiêm natri ethacrynat chỉ bền vững trong thời gian ngắn ở khoảng pH 7, ở nhiệt độ phòng và phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha. Dung dịch kém bền hơn khi nhiệt độ và pH tăng lên.

Tương kỵ

Dung dịch natri ethacrynat tương kỵ với Normosol-M và với các dung dịch hydralazin hydroclorid, procainamid hydroclorid, reserpin, tolazolin hydroclorid trong natri clorid tiêm. Dung dịch natri ethacrynat không trộn lẫn hoặc truyền đồng thời với máu toàn phần và các chế phẩm của máu.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể dẫn đến bài niệu quá mức, mất điện giải và mất nước.

Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị các triệu chứng mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê gan, hạ huyết áp. Nếu bị suy hô hấp có thể cần thở oxygen và hô hấp nhân tạo.

ACID NALIDIXIC

Tên chung quốc tế: Nalidixic acid.

Mã ATC: J01M B02.

Loại thuốc: Quinolon kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25 g, 0,5 g, 1,0 g acid nalidixic.

Hỗn dịch uống 5 ml có chứa 0,25 g acid nalidixic.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Acid nalidixic là một 4-quinolon có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí Gram âm như *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella và Shigella*, thường nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên, *Pseudomonas aeruginosa*, vi khuẩn Gram dương (*Enterococcus* và *Staphylococcus*), vi khuẩn kỵ khí không nhạy cảm với acid nalidixic. Phần lớn các nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp và mạn tính do vi khuẩn đường ruột Gram âm. Vì vậy, acid nalidixic thường được dùng để trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*) và *Staphylococcus saprophyticus* là nguyên nhân chủ yếu gây viêm đường tiết niệu và kháng lại acid nalidixic.

Acid nalidixic không ảnh hưởng đến vi khuẩn kỵ khí đường ruột, đây là điều quan trọng để giữ cân bằng sinh thái vi khuẩn đường ruột.

Acid nalidixic cản trở quá trình sao chép của DNA vi khuẩn bằng cách ức chế hoạt tính DNA gyrase (topoisomerase).

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng thuốc xảy ra nhanh, đôi khi trong vòng một vài ngày đầu điều trị, nhưng không lan truyền hay qua trung gian R-plasmid. Kháng chéo xảy ra với acid oxolinic và cinoxacin. Trực khuẩn lỵ và thương hàn kháng cloramphenicol/sulfamethoxazol/ampicilin vẫn nhạy cảm với acid nalidixic.

Dược động học

Acid nalidixic hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh 20 - 40 microgam/ml, sau khi uống 1 - 2 giờ liều 1 g. Nửa đời huyết tương khoảng 1 - 2,5 giờ.

Acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxynalidixic, có tác dụng kháng khuẩn giống acid nalidixic và ứng với khoảng 30% tác dụng của thuốc ở trong máu. Khoảng 93% acid nalidixic và 63% acid hydroxy nalidixic liên kết với protein huyết tương. Cả acid nalidixic và acid hydroxynalidixic chuyển hóa nhanh thành dẫn chất glucuronid và acid dicarboxylic không có hoạt tính. Chất chuyển hóa không hoạt tính chính là acid 7-carboxynalidixic thường chỉ phát hiện được trong nước tiểu.

Acid nalidixic và các chất chuyển hóa được đào thải nhanh qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trên 80% thuốc đào thải qua nước tiểu là những chất chuyển hóa không có tác dụng, nhưng nồng độ đỉnh trong nước tiểu của thuốc không biến đổi và của chất chuyển hóa có tác dụng ở khoảng từ 150 - 200 microgam/ml, đạt được sau khi uống 3 - 4 giờ liều 1 g (hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ δ 16 microgam/ml). Acid hydroxynalidixic chiếm khoảng 80 - 85% tác dụng trong nước tiểu. Probenecid làm giảm bài tiết thuốc qua nước tiểu. Khoảng 4% liều đào thải qua phân. Acid nalidixic qua nhau thai và vào sữa mẹ rất ít (ở dạng vết).

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới chưa có biến chứng do vi khuẩn Gram âm, trừ *Pseudomonas*.

Acid nalidixic trước đây đã được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do các chủng nhạy cảm *Shigella sonnei*, nhưng hiện nay có những thuốc kháng khuẩn khác (như các fluoroquinolon, cotrimoxazol, ampicilin, ceftriaxon) được ưa dùng hơn để điều trị nhiễm khuẩn do *Shigella.*

Chống chỉ định

Suy thận nặng, loạn tạo máu (thiếu máu), động kinh, tăng áp lực nội sọ, trẻ em dưới 3 tháng tuổi, mẫn cảm với acid nalidixic hoặc các quinolon khác.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng trong trường hợp giảm chức năng gan, giảm chức năng thận ở mức độ vừa và thiếu enzym G6PD. Kiểm tra công thức máu, chức năng gan và thận nếu dùng thuốc liên tục trên 2 tuần. Acid nalidixic và các thuốc liên quan gây thoái hóa các khớp mang trọng lượng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành, cân nhắc khi sử dụng với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai và cho con bú.

Dừng thuốc khi xuất hiện triệu chứng đau dây thần kinh ngoại biên, đau khớp.

Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc đèn cực tím trong khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Acid nalidixic đi qua hàng rào nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người. Tuy nhiên, acid nalidixic và các hợp chất liên quan đã gây bệnh khớp ở động vật còn non, vì vậy không nên dùng acid nalidixic trong thời kỳ mang thai**.**

Thời kỳ cho con bú

Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ ở dạng vết. Đã có thông báo về một trẻ bú sữa mẹ bị thiếu máu tan máu (mà không có bằng chứng gây thiếu hụt G6PD) trong thời gian bà mẹ có uống acid nalidixic. Tuy nhiên, hầu hết trường hợp không có vấn đề gì xảy ra, nên acid nalidixic vẫn có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không có tỷ lệ chính xác về các phản ứng có hại của thuốc dựa trên những thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, acid nalidixic thường dung nạp tốt và phản ứng có hại thường nhẹ.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, nhìn màu không chuẩn.

Da: Phản ứng ngộ độc ánh sáng với các mụn nước trong trường hợp phơi nắng khi điều trị hoặc sau điều trị.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Da: Mày đay, ngứa, cản quang.

Hiếm gặp, ADR< 1/1000

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ảo giác, ác mộng.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu tan máu nhất là ở người thiếu hụt glucose 6 phosphat dehydrogenase.

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh có biểu hiện dị ứng, lo lắng, ảo giác, co giật. Dùng adrenalin, glucocorticoid, oxy khi người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 4 g/ngày, chia 4 lần, dùng ít nhất 7 ngày, nếu tiếp tục điều trị kéo dài trên 2 tuần, phải giảm liều xuống một nửa.

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi: 55 - 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Nếu điều trị kéo dài, nên dùng liều 30 - 33 mg/kg/ngày.

Nếu độ thanh thải creatinin trên 20 ml/phút, có thể dùng liều bình thường.

Nếu độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút (creatinin huyết thanh trên 360 micromol/lít), liều trong 24 giờ phải cân nhắc giảm xuống còn 2 g.

Mặc dù tác dụng kháng khuẩn của acid nalidixic không bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu, sử dụng đồng thời với natri bicarbonat hoặc natri citrat có thể làm tăng nồng độ của thuốc có hoạt tính trong nước tiểu. Khi phối hợp acid nalidixic và natri citrat, liều dùng cho người lớn là 660 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày.

Vì kháng thuốc có thể xảy ra nhanh, nếu điều trị bằng acid nalidixic mà không đem lại kết quả âm tính khi nuôi cấy vi khuẩn ở nước tiểu trong vòng 48 giờ, thì nên dùng một thuốc kháng khuẩn khác.

Tương tác thuốc

Nồng độ theophylin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với acid nalidixic. Acid nalidixic có thể làm tăng nồng độ cafein do ảnh hưởng đến chuyển hóa của cafein. Acid nalidixic làm tăng tác dụng của thuốc chống đông dạng uống như warfarin, một phần có thể do có sự chuyển dịch của chất chống đông ra khỏi vị trí gắn của nó trong huyết tương, có thể phải giảm liều thuốc chống đông.

Có thể có nguy cơ tăng độc tính thận khi acid nalidixic được dùng cùng với ciclosporin.

Các thuốc kháng acid dạ dày có chứa magnesi, nhôm, calci, sucralfat và các cation hóa trị 2 hoặc 3 như kẽm, sắt có thể làm giảm hấp thu acid nalidixic, dẫn đến làm giảm nồng độ acid nalidixic trong nước tiểu rất nhiều do vậy nên uống thuốc trước hoặc sau các thuốc trên 2 giờ.

Probenecid làm giảm bài xuất nên tăng nồng độ acid nalidixic trong huyết tương.

Cloramphenicol, nitrofurantoin, tetracyclin làm giảm tác dụng điều trị của acid nalidixic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nhũ dịch acid nalidixic uống trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30ºC. Không được để đóng băng nhũ dịch acid nalidixic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loạn tâm thần nhiễm độc, co giật, tăng áp lực nội sọ, toan chuyển hóa, buồn nôn, nôn, và ngủ lịm có thể xảy ra.

Điều trị: Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc. Nếu thuốc đã được hấp thu, nên truyền dịch và dùng biện pháp hỗ trợ như thở oxy và hô hấp nhân tạo. Liệu pháp chống co giật có thể được chỉ định trong trường hợp rất nặng.

Thông tin quy chế

Acid nalidixic có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID PANTOTHENIC

Tên chung quốc tế: Pantothenic acid.

Mã ATC: Dexpanthenol: A11H A30; D03A X03, S01X A12.

Calci pantothenat: A11H A31; D03A X04.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước, vitamin nhóm B (vitamin B_5).

Dạng thuốc và hàm lượng

Acid pantothenic

Viên nén: 50 mg; 100 mg; 200 mg; 250 mg; 500 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 500 mg, 1000 mg.

Calci pantothenat

Viên nén: 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 218 mg; 500 mg; 545 mg.

Dexpanthenol (dẫn chất alcol của acid D-pantothenic):

Viên nén: 100 mg.

Thuốc tiêm: 250 mg/ml (ống tiêm 2 ml).

Kem bôi tại chỗ: 2%, thuốc phun bọt.

Dịch truyền tĩnh mạch: Phối hợp với các vitamin khác, chất điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid pantothenic còn gọi là vitamin B_5 là một chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, cần thiết cho chuyển hóa trung gian của carbohydrat, protein và lipid.

Acid pantothenic là tiền chất của coenzym A cần cho phản ứng acetyl - hóa (hoạt hóa nhóm acyl) trong tân tạo glucose, giải phóng năng lượng từ carbohydrat, tổng hợp và giáng hóa acid béo, tổng hợp sterol và nội tiết tố steroid, porphyrin, acetylcholin và những hợp chất khác. Acid pantothenic cũng cần thiết cho chức năng bình thường của biểu mô.

Ở người, acid pantothenic cần thiết phải lấy từ thức ăn. Nguồn thực phẩm giàu acid pantothenic gồm có thịt, rau quả, hạt ngũ cốc, trứng và sữa. Lượng thích hợp cho người lớn khoảng 5 mg/ngày, tăng tới 6 mg ở người mang thai và 7 mg ở người nuôi con bú (Viện Hàn lâm khoa học quốc gia Hoa Kỳ khuyến cáo). Thiếu hụt acid pantothenic ở người rất hiếm xảy ra vì acid này phân bố rộng khắp trong thực phẩm, trừ trường hợp có kết hợp với bệnh pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác. Thiếu acid pantothenic thực nghiệm (bằng cách

dùng acid omega methylpantothenic, một chất đối kháng chuyển hóa, hoặc bằng chế độ ăn không có acid pantothenic), cho thấy các triệu chứng như ngủ gà, mỏi mệt, nhức đầu, dị cảm ở chân và tay kèm theo tăng phản xạ và yếu cơ chi dưới, rối loạn tim mạch, tiêu hóa, thay đổi tính khí, và tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

Acid pantothenic không có tác dụng dược lý nổi bật khi dùng cho động vật thí nghiệm hoặc cho người, ngay cả khi dùng liều cao. Khi tiêm liều cao dexpanthenol đã được báo cáo là làm tăng nhu động ruột dạ dày do kích thích acetyl - hóa cholin thành acetylcholin; tuy vậy, hiệu quả của thuốc không được chứng minh.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, acid pantothenic dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa.

Nồng độ pantothenat bình thường trong huyết thanh là 100 microgam/ml hoặc hơn.

Phân bố: Dexpanthenol dễ dàng chuyển hóa thành acid pantothenic, chất này phân bố rộng rãi trong mô cơ thể, chủ yếu dưới dạng coenzym A. Nồng độ cao nhất của dexpanthenol có trong gan, tuyến thượng thận, tim và thận. Sữa người mẹ cho con bú, ăn chế độ bình thường, chứa khoảng 2 microgam acid pantothenic trong 1 ml.

Đào thải: Khoảng 70% liều acid pantothenic uống thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu và khoảng 30% trong phân.

Chỉ định

Khi thiếu hụt acid pantothenic (có kết hợp pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác), khi đó nên dùng sản phẩm đa vitamin có chứa acid pantothenic.

Trong một số trường hợp viêm dây thần kinh ngoại biên, chuột rút cơ chân ở người mang thai và nghiện rượu, hội chứng nóng rát ở chân, và viêm lưỡi không khỏi khi điều trị bằng những vitamin khác.

Sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và những bệnh da nhẹ khác.

Thuốc phun bọt dexpanthenol còn được chỉ định chữa bỏng da.

Liệt ruột sau mổ, đẻ.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định.

Thận trọng

Không được tiêm dexpanthenol để điều trị tắc ruột cơ học. Đối với liệt ruột, cần chú ý đến bồi phụ nước và điện giải, chống thiếu máu, giảm protein huyết, chống nhiễm khuẩn, tránh dùng thuốc làm giảm nhu động ruột. Nếu bụng căng hơi nhiều, đặt ống thông hơi.

Dexpanthenol có thể kéo dài thời gian chảy máu nên phải sử dụng rất thận trọng ở người có bệnh ưa chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu khác.

Thời kỳ mang thai

Không có tư liệu về tác dụng có hại với thai khi dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có tư liệu về tác dụng có hại với trẻ bú sữa, khi mẹ dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid pantothenic nói chung không gây độc. Dexpanthenol có thể gây phản ứng dị ứng nhẹ như ngứa, ỉa chảy, nhưng hiếm gặp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng dexpanthenol nếu có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Acid pantothenic và calci pantothenat được dùng đường uống.

Dexpanthenol thường được tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch chậm, và cũng được dùng tại chỗ dưới dạng kem bôi, dạng phun bọt. Khi truyền tĩnh mạch chậm, dexpanthenol được pha với một lượng lớn dung dịch tiêm truyền dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer's lactat.

Liều lượng: 10 mg calci pantothenat tương đương với 9,2 mg acid pantothenic.

Uống: 5 - 10 mg acid pantothenic/ngày như một lượng bổ sung dinh dưỡng cho người bệnh có hấp thu đường tiêu hóa bình thường.

Tiêm hoặc tiêm truyền:

Điều trị tăng kích thích nhu động ruột: Người lớn, tiêm bắp, liều bắt đầu 250 mg - 500 mg dexpanthenol, nhắc lại sau 2 giờ, sau đó cứ 4 - 12 giờ dùng một liều, khi cần. Trẻ em: 11 mg - 12,5 mg dexpanthenol/kg tiêm bắp theo phác đồ trên; Hoặc truyền tĩnh mạch chậm, người lớn: 500 mg dexpanthenol. Nếu không thấy đỡ trướng bụng hoặc liệt ruột nhanh, phải chuyển sang các phương pháp điều trị khác.

Dùng tại chỗ:

Khi sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và bệnh da, bôi thuốc kem chứa 2% dexpanthenol vào vùng bị tổn thương, ngày 1 hoặc 2 lần, hoặc nhiều hơn nếu cần.

Tương tác thuốc

Không dùng dexpanthenol cùng với neostigmin hoặc trong vòng 12 giờ sau khi dùng neostigmin hoặc những thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm khác.

Tuy không quan trọng về lâm sàng, nhưng tác dụng co đồng tử của các chế phẩm kháng cholinesterase dùng cho mắt (ví dụ: ecothiophat iodid, isoflurophat) có thể tăng lên khi phối hợp với acid pantothenic.

Không dùng dexpanthenol trong vòng 1 giờ sau khi dùng sucinylcholin, vì dexpanthenol có thể kéo dài tác dụng gây giãn cơ của sucinylcholin.

Một số hiếm trường hợp dị ứng chưa rõ nguyên nhân đã gặp khi sử dụng đồng thời thuốc tiêm dexpanthenol với thuốc kháng sinh, các thuốc opiat hoặc với barbiturat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén, bột acid pantothenic và calci pantothenat trong lọ kín ở 15 $_{o}$C đến 30$_{o}$C

Bảo quản thuốc tiêm dexpanthenol ở nơi mát tránh nhiệt độ cao và tránh đông băng.

Tương kỵ

Dexpanthenol tương kỵ với các chất kiềm và acid mạnh.

Thông tin quy chế

Dexpanthenol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID PARA-AMINOBENZOIC

Tên chung quốc tế: Aminobenzoic acid.

Mã ATC: D02B A01.

Loại thuốc: Thuốc chống nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% trong ethanol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid para-aminobenzoic dùng dưới dạng bôi ngoài da làm thuốc chống nắng.

Khi bôi ngoài da thuốc hấp thụ tốt các bức xạ suốt dải cực tím UVB (280 - 310 nm) nhưng không hấp thụ hoặc hấp thụ rất ít bức xạ cực tím UVA (310 - 400 nm). Các bức xạ bước sóng trung bình UVB gây cháy nắng và góp phần vào những biến đổi lâu dài gây ung thư và lão hóa da. Các bức xạ bước sóng dài UVA gây rám nắng trực tiếp và ít ban đỏ nhưng lại gây tác hại lâu dài như lão hóa da hoặc ung thư da.

Như vậy các thuốc chống nắng chứa aminobenzoat có thể dùng để ngăn ngừa cháy nắng nhưng có lẽ không ngăn ngừa được các phản ứng ở da do thuốc hay mẫn cảm với bức xạ UVA; tuy nhiên nếu phối hợp với một benzophenon cũng có thể phần nào bảo vệ chống những phản ứng cảm quang này.

Dược động học

Acid para-aminobenzoic được hấp thu qua da và khuếch tán vào lớp sừng, dự trữ ở đó và phát huy tác dụng chống nắng. Thuốc rất ít hấp thu toàn thân.

Chỉ định

Ngăn ngừa cháy nắng.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với acid para-aminobenzoic.

Người bệnh đã từng mẫn cảm với ánh sáng.

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các thuốc tương tự về mặt hóa học như: Sulphonamid, các thuốc lợi niệu thiazid, một số thuốc gây tê nhất là benzocain, các chất bảo quản và các thuốc nhuộm.

Thận trọng

Acid para-aminobenzoic không có tác dụng phòng ngừa các phản ứng liên quan đến thuốc hoặc các phản ứng cảm quang khác do ánh sáng UVA gây ra.

Acid para-aminobenzoic có thể gây vết ố trên vải.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bôi thuốc tại chỗ có thể gây viêm da do tiếp xúc hay viêm da do ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Ngăn ngừa cháy nắng: Bôi ngoài, trên vùng da cần ngăn ngừa cháy nắng. Để phát huy tối đa hiệu quả, nên bôi thuốc trước khi ra nắng khoảng 1 - 2 giờ.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với benzophenon có thể làm tăng tác dụng bảo vệ của thuốc đối với các phản ứng cảm quang.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Tác dụng của acid para-aminobenzoic trong dung dịch ethanol mạnh hơn so với tác dụng của nhiều thuốc chống nắng khác, và có tác dụng bảo vệ ngay cả khi có mồ hôi; nhưng nếu ngâm nước thì tác dụng bảo vệ bị giảm đi rất nhiều.

Acid para-aminobenzoic tan trong ethanol theo tỷ lệ 1: 8.

ACID SALICYLIC

Tên chung quốc tế: Salicylic acid.

Mã ATC: D01A E12, S01B C08.

Loại thuốc: Thuốc tróc lớp sừng da, chống tiết bã nhờn, trị vảy nến; chất ăn da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ 1%, 2%, 3%, 5%, 25%, 40%, 60%.

Kem 2%, 3%, 10%, 25%, 60%.

Gel 0,5%, 2%, 5%, 6%, 12%, 17%, 26%.

Thuốc dán 15%, 21%, 40%, 50%.

Thuốc xức 1%, 2%.

Dung dịch 0,5%, 1,8%, 2%, 16,7%, 17%, 17,6%

Nước gội đầu hoặc xà phòng 2%, 4%.

Các chế phẩm phối hợp với các chất khác (lưu huỳnh, hắc ín...).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid salicylic có tác dụng làm tróc mạnh lớp sừng da và sát khuẩn nhẹ khi bôi trên da nên đã được dùng để điều trị tại chỗ một số bệnh da tăng sừng hóa và bong da như viêm da tiết bã nhờn, bệnh vảy nến, gàu, trứng cá, hột cơm, chai gan bàn chân… tùy theo nồng độ thuốc. Ở nồng độ thấp, thuốc có tác dụng tạo sừng (điều chỉnh quá trình sừng hóa bất thường); ở nồng độ cao (ε 1%), thuốc có tác dụng làm tróc lớp sừng. Acid salicylic làm mềm và phá hủy lớp sừng bằng cách tăng hydrat hóa nội sinh (tăng nồng độ của nước), có thể do làm giảm pH, làm cho lớp biểu mô bị sừng hóa phồng lên, sau đó bong tróc ra. Khi bôi quá nhiều, thuốc có thể gây hoại tử da bình thường. Ở nồng độ cao (ví dụ 20%), acid salicylic có tác dụng ăn mòn da nên thường được dùng để điều trị chai gan bàn chân. Môi trường ẩm là cần thiết để acid salicylic có tác dụng làm lợt và làm bong tróc mô biểu bì.

Thuốc có tác dụng chống nấm yếu, nhờ làm bong lớp sừng ngăn chặn nấm phát triển và giúp cho các thuốc chống nấm thấm vào da, do đó cũng được dùng để điều trị một số bệnh nấm ngoài da. Khi phối hợp, acid salicylic và lưu huỳnh có tác dụng hiệp lực làm tróc lớp sừng.

Không dùng acid salicylic đường toàn thân, vì tác dụng kích ứng rất mạnh trên niêm mạc tiêu hóa và các mô khác.

Dược động học

Acid salicylic được hấp thu dễ dàng qua da và bài tiết chậm qua nước tiểu, do vậy đã có trường hợp bị ngộ độc cấp salicylat sau khi dùng quá nhiều acid salicylic trên diện rộng của cơ thể.

Chỉ định

Acid salicylic cũng được dùng tại chỗ dưới dạng đơn thuần hoặc kết hợp với thuốc khác (resorcinol, lưu huỳnh) để điều trị:

Viêm da tiết bã nhờn, vảy nến ở mình hoặc da đầu; vảy da đầu và các trường hợp bệnh da tróc vảy khác.

Loại bỏ các hạt mụn cơm (trừ ở bộ phận sinh dục), chai ở gan bàn chân.

Chứng tăng sừng khu trú ở gan bàn tay và gan bàn chân.

Trứng cá thường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hay bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Người dễ bị mẫn cảm với salicylat.

Không dùng trên diện da rộng, da bị nứt nẻ, dễ nhạy cảm hoặc trên niêm mạc.

Thận trọng

Các chế phẩm của acid salicylic chỉ được dùng ngoài.

Mặc dù salicylat dùng tại chỗ ít hấp thu hơn nhiều so với đường uống nhưng vẫn có thể xảy ra phản ứng phụ.

Để hạn chế sự hấp thu của acid salicylic, cần: Tránh bôi vào niêm mạc, miệng, mắt, tránh bôi trên diện rộng hay trên vùng da bị viêm hoặc nứt nẻ. Không nên dùng thời gian dài, nồng độ cao, không nên bôi thuốc lên mặt, vùng hậu môn sinh dục. Có thể gây tác dụng toàn thân khi dùng quá nhiều.

Cũng cần thận trọng khi bôi lên đầu chi của người bị bệnh suy giảm tuần hoàn ngoại vi và đái tháo đường.

Thận trọng khi dùng chế phẩm ăn mòn da cho những bệnh nhân bị bệnh đa dây thần kinh ngoại vi rõ.

Thời kỳ mang thai

Acid salicylic có thể được hấp thu toàn thân, nhưng rất ít (nếu dùng thận trọng). Có thể dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng thuốc này cho người cho con bú. Tuy nhiên, không bôi thuốc vào vùng quanh vú để tránh trẻ nuốt phải thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng dài ngày acid salicylic trên diện rộng có thể bị ngộ độc salicylat (với các triệu chứng: Lú lẫn, chóng mặt, đau đầu nặng hoặc liên tục, thở nhanh, tiếng rung hoặc tiếng vo vo trong tai liên tục).

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng da nhẹ, cảm giác bị châm đốt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Kích ứng da, trung bình đến nặng. Loét hoặc ăn mòn da, đặc biệt khi dùng chế phẩm acid salicylic có nồng độ cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu hấp thu thuốc qua da, cần tránh dùng thuốc kéo dài, dùng liều cao, bôi trên diện rộng, không bôi lên vùng da bị viêm hoặc bị tổn thương. Nếu bị dính thuốc ở mắt, mũi, niêm mạc, phải rửa ngay với nước sạch 15 phút. Rửa tay ngay sau khi bôi thuốc, trừ khi phải bôi thuốc ở tay. Có thể bôi dầu parafin lên vùng da lành để bảo vệ vùng da lành tránh bị kích ứng hoặc ăn da.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có nhiều nồng độ khác nhau, cần tham khảo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói chung, nên dùng nồng độ thấp, 1 lần/ngày, sau đó tăng dần nồng độ thuốc và số lần bôi trong ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Cụ thể: bôi acid salicylic tại chỗ trên da, 1 lần/ngày, có thể tăng tới 3 lần/ngày.

Khởi đầu nên dùng dạng 2%, sau đó tăng lên 6% nếu thấy cần thiết, có thể kết hợp với các thuốc khác đặc biệt là hắc ín than đá.

Acid salicylic nồng độ cao, tới 60% đã từng được dùng như một chất ăn mòn da để điều trị hột cơm hoặc chai ở gan bàn chân.

Dạng thuốc mỡ, thuốc nước hoặc kem bôi: Bôi lượng vừa đủ lên vùng da cần điều trị, xoa nhẹ.

Dạng thuốc gel: Trước khi bôi dạng gel, làm ẩm vùng da cần điều trị trong ít nhất 5 phút để tăng tác dụng của thuốc.

Dạng thuốc dán: Rửa sạch và lau khô vùng da. Ngâm tẩm các mụn cơm trong nước ấm 5 phút, lau khô. Cắt miếng thuốc dán vừa với mụn cơm, vết chai hoặc sẹo.

Các vết chai hoặc sẹo: Cần thay miếng thuốc dán cách 48 giờ một lần, và điều trị trong 14 ngày cho đến khi hết các vết chai hoặc sẹo. Có thể ngâm tẩm các vết chai hoặc sẹo trong nước ấm ít nhất 5 phút để giúp các vết chai dễ tróc ra.

Các hạt mụn cơm: Tùy thuộc vào chế phẩm, dán thuốc 2 ngày một lần hoặc dán khi đi ngủ, để ít nhất 8 giờ, bỏ thuốc dán ra vào buổi sáng và dán thuốc mới sau 24 giờ. Trong cả hai trường hợp, cần tiếp tục dùng thuốc có thể tới 12 tuần, cho đến khi tẩy được hạt cơm.

Dạng nước gội hoặc xà phòng tắm: Làm ướt tóc và da đầu bằng nước ấm, xoa đủ lượng nước gội hoặc xà phòng tắm để làm sủi bọt và cọ kỹ trong 2 - 3 phút, xối rửa, xoa và bôi lại, sau đó xối nước sạch.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ acid salicylic trên 10% cho các mụn cơm vùng da bị nhiễm khuẩn, viêm, kích ứng, ở mặt, bộ phận sinh dục, mũi, miệng,

các mụn cơm có lông mọc, nốt ruồi hoặc vết chàm. Cũng không dùng các chế phẩm này cho những người bệnh bị đái tháo đường hoặc suy tuần hoàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thích hợp từ 15 - 30$_{o}$C. Nếu là collodion acid salicylic, phải tránh lửa và hơi nóng vì collodion dễ cháy.

Quá liều và xử trí

Khi uống phải acid salicylic, triệu chứng ngộ độc thường biểu hiện khác nhau tùy từng người như thở sâu, nhanh, ù tai, điếc, giãn mạch, ra mồ hôi. Phải rửa dạ dày và theo dõi pH huyết tương, nồng độ salicylat trong huyết tương và các chất điện giải. Có thể phải kiềm hóa nước tiểu bắt buộc để tăng bài niệu, nếu nồng độ salicylat trong huyết tương trên 500 mg/lít ở người lớn hoặc 300 mg/lít ở trẻ em.

Thông tin quy chế

Acid salicylic có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ACID TRANEXAMIC

Tên chung quốc tế: Tranexamic acid.

Mã ATC: B02A A02.

Loại thuốc: Thuốc chống tiêu fibrin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 1000 mg.

Viên nang: 250 mg, 500 mg.

Ống tiêm: 50 mg/ml, 100 mg/ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, 1000 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid tranexamic là một dẫn chất tổng hợp của acid amin lysin có tác dụng chống tiêu fibrin, ức chế sự phân hủy fibrin trong cục máu đông. Cơ chế tác dụng chủ yếu của acid tranexamic là ngăn cản plasminogen và plasmin gắn vào fibrin, do đó ngăn ngừa sự hòa tan của nút cầm máu; ức chế trực tiếp của plasmin chỉ xảy ra ở mức độ thấp. Thuốc ức chế sự giáng hóa tự nhiên của fibrin, làm ổn định cục máu đông.

Nồng độ cần thiết của acid tranexamic trong huyết tương là 5 - 10 microgam/ml để có tác dụng ức chế tiêu fibrin. *In vitro*: Acid tranexamic tác dụng tương tự acid aminocaproic nhưng mạnh hơn gấp 10 lần, acid tranexamic ở nồng độ 1 mg/ml không làm tiểu cầu kết tập. Ở nồng độ tới 10 mg/1 ml máu cũng chưa gây ảnh

hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian máu đông hoặc các yếu tố đông máu trong máu toàn phần hoặc máu có citrat ở người bình thường. Nhưng acid tranexamic ở nồng độ 10 mg và 1 mg/1 ml máu kéo dài thời gian thrombin.

Dược động học:

Acid tranexamic được hấp thu từ đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khoảng 3 giờ (tiêm bắp là 1 giờ, tiêm tĩnh mạch là 3 phút). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 30 - 50%. Thuốc phân bố rộng trong cơ thể, gắn rất ít vào protein huyết tương (3%). Thể tích phân bố ở người lớn là 9 - 12 lít. Thuốc qua được nhau thai và vào sữa mẹ (1% so với trong huyết thanh), vào được dịch não tủy (10% so với trong huyết tương). Thuốc phân bố nhanh vào dịch khớp và màng hoạt dịch trong dịch khớp, nồng độ thuốc tương tự như trong huyết thanh.

Nửa đời sinh học của acid tranexamic trong dịch khớp khoảng 3 giờ. Nồng độ acid tranexamic trong một số các mô khác thấp hơn so với nồng độ trong máu. Thuốc cũng vào thủy dịch, thuốc cũng thấy ở tinh dịch vẫn còn hoạt tính ức chế tiêu fibrin nhưng không ảnh hưởng đến di chuyển tinh trùng.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, 95% liều thuốc bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu, nhưng sau khi uống, tỷ lệ này chỉ là 39%.

Chỉ định

Acid tranexamic dùng để phòng ngừa và điều trị chảy máu kết hợp với tiêu fibrin quá mức: dùng trong thời gian ngắn (2 - 8 ngày) trong và sau khi nhổ răng ở người bị bệnh ưa chảy máu, phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt, cắt bỏ phần cổ tử cung, phẫu thuật bàng quang.

Chảy máu miệng ở người rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải.

Phòng ngừa chảy máu đường tiêu hóa và chảy máu sau chấn thương mắt, chảy máu mũi tái phát.

Làm giảm mất máu trong phẫu thuật (đặc biệt trong phẫu thuật tim, thay khớp, ghép gan).

Rong kinh nguyên phát.

Phù mạch di truyền.

Chảy máu do dùng quá liều thuốc làm tiêu huyết khối.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acid tranexamic hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch hoặc đang có nguy cơ huyết khối (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não…).

Chảy máu dưới màng nhện, rối loạn thị giác kiểu loạn màu sắc mắc phải (do không theo dõi được độc tính của thuốc). Suy thận nặng.

Thận trọng

Điều chỉnh liều ở người suy thận. Thận trọng khi dùng ở người bị bệnh tim mạch, bệnh thận, bệnh mạch máu não hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo.

Người bệnh dùng acid tranexamic có thể ức chế sự phân giải các cục máu đông tồn tại ngoài mạch. Các cục máu đông trong hệ thống thận có thể dẫn đến tắc nghẽn trong thận. Phải thận trọng ở người đái ra máu (tránh dùng nếu có nguy cơ tắc nghẽn niệu quản).

Chảy máu do đông máu rải rác nội mạch không được điều trị bằng thuốc chống tiêu fibrin trừ khi bệnh chủ yếu do rối loạn cơ chế tiêu fibrin. Trong một số trường hợp phù hợp, acid tranexamic có thể được dùng sau đó, nhưng phải theo dõi cẩn thận và dùng thuốc chống đông máu.

Thận trọng ở phụ nữ kinh nguyệt không đều, phụ nữ mang thai.

Kiểm tra chức năng gan và thị giác thường xuyên khi điều trị dài ngày.

Không dùng đồng thời với phức hợp yếu tố IX hoặc chất gây đông máu vì tăng nguy cơ huyết khối.

Dùng acid tranexamic sau chảy máu dưới màng nhện có thể làm tăng tỷ lệ biến chứng thiếu máu cục bộ ở não.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua được nhau thai. Không có bằng chứng về tác dụng gây quái thai trên động vật thí nghiệm. Tài liệu về dùng acid tranexamic cho người mang thai có rất ít, do đó chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích lớn vượt nguy cơ thuốc có thể gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Acid tranexamic tiết vào sữa mẹ nhưng nồng độ chỉ bằng 1% trong máu mẹ.

Thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của acid tranexamic thường hiếm gặp và chủ yếu giới hạn ở buồn nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng. Các triệu chứng này thường gặp khi dùng liều cao, giảm xuống khi giảm liều. Phải giảm liều acid tranexamic ở người suy thận để tránh tích lũy thuốc và tránh tăng tác dụng không mong muốn. Hạ huyết áp đôi khi xảy ra, nhất là sau khi truyền tĩnh mạch nhanh. Đã gặp ban ngoài da, bao gồm ban cố định do thuốc và ban bọng nước.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Tim mạch: Hạ huyết áp, huyết khối tắc mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu ở chân, nghẽn mạch phổi, huyết khối ở mạc treo ruột, động mạch chủ, tắc động mạch võng mạc, huyết khối ở động mạch trong sọ).

Thần kinh trung ương: Thiếu máu cục bộ và nhồi máu não (khi dùng điều trị chảy máu dưới màng nhện), đau đầu, tràn dịch não, chóng mặt.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, thời gian chảy máu bất thường.

Thị giác: Bất thường về thị giác kiểu loạn màu sắc, giảm thị giác, bệnh võng mạc tĩnh mạch trung tâm.

Tiết niệu: Hoại tử vỏ thận cấp ở người bị bệnh ưa chảy máu A. Suy thận kết hợp với hoại tử vỏ thận cấp hiếm gặp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều khi có các rối loạn tiêu hóa.

Ngừng dùng thuốc khi có các rối loạn về thị giác.

Liều lượng và cách dùng

Acid tranexamic dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch chậm (tối đa 100 mg/phút hay 1 ml/phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục. Dùng đường tĩnh mạch sau vài ngày thường chuyển sang đường uống. Cũng có thể điều trị khởi đầu bằng tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục.

Người lớn:

Điều trị trong thời gian ngắn tình trạng chảy máu do tiêu fibrin quá mức: Mỗi lần uống 1,0 - 1,5 g (hoặc 15 - 25 mg/kg), ngày 2 - 4 lần. Khi tiêm tĩnh mạch chậm, liều dùng mỗi lần 0,5 - 1,0 g (hoặc 10 mg/kg), ngày 3 lần. Sau điều trị ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục, liều 25 - 50 mg/kg/ngày.

Phẫu thuật răng cho những người bị bệnh ưa chảy máu:

Uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, bắt đầu 1 ngày trước khi phẫu thuật, ở những người không thể uống được: tiêm tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 3 - 4 lần.

Hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg ngay trước khi phẫu thuật, sau đó tiêm mỗi lần 10 mg/kg hoặc uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, trong 2 - 8 ngày.

Rong kinh: (khởi đầu khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt) uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần, tới 4 ngày. Liều tối đa mỗi ngày 4,0 g.

Phù mạch di truyền: Uống mỗi lần 1,0 - 1,5 g, ngày 2 - 3 lần.

Chảy máu mũi: Uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần trong 7 ngày.

Trẻ em: Thông thường mỗi lần uống 25 mg/kg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg, ngày 2 - 3 lần, tùy theo chỉ định.

Người suy thận: Điều chỉnh liều dùng và khoảng cách dùng dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh (SCC) hoặc độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}).

Điều chỉnh theo nồng độ creatinin huyết thanh (SCC): SCC: 120 - 250 micromol/lít: Uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần.

SCC: 250 - 500 micromol/lít: Uống mỗi ngày một lần 15 mg/kg, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 10 mg/kg.

SCC > 500 micromol/lít: Uống mỗi ngày một lần 7,5 mg/kg hoặc 15 mg/kg cách mỗi 48 giờ; hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 5 mg/kg hoặc 10 mg/kg cách mỗi 48 giờ (một số chế phẩm chống chỉ định ở người suy thận nặng).

Điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}):

Cl_{cr}: 50 - 80 ml/phút: Dùng 50% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần hoặc uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần.

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng 25% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg/ngày hoặc uống 15 mg/kg/ngày.

Cl_{cr}: <10 ml/phút: Dùng 10% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch liều 10 mg/kg mỗi 48 giờ hoặc uống liều 15 mg/kg mỗi 48 giờ.

Dung dịch acid tranexamic còn được dùng tại chỗ để rửa bàng quang hoặc súc miệng.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời acid tranexamic với estrogen vì có thể gây huyết khối nhiều hơn.

Thận trọng khi dùng đồng thời acid tranexamic với các thuốc cầm máu khác.

Tác dụng chống tiêu fibrin của thuốc bị đối kháng bởi các thuốc làm tan huyết khối.

Dùng đồng thời acid tranexamic với tretinoin đường uống có thể gây huyết khối trong các vi mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản acid tranexamic trong đồ đựng kín, để nơi khô ráo, mát và tránh ánh sáng mạnh.

Để truyền tĩnh mạch, có thể trộn dung dịch tiêm acid tranexamic với các dung dịch dùng để tiêm như: natri clorid 0,9%, glucose hoặc dung dịch điện giải, acid amin. Có thể cho acid tranexamic và heparin vào cùng một dung dịch tiêm truyền.

Chuẩn bị dịch truyền trong ngày truyền.

Tương kỵ

Dung dịch acid tranexamic tương kỵ với dung dịch có chứa penicilin.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về trường hợp quá liều acid tranexamic. Những triệu chứng quá liều có thể là: Buồn nôn, nôn, các triệu chứng và/hoặc hạ huyết áp tư thế đứng.

Không có biện pháp đặc biệt để điều trị nhiễm độc acid tranexamic. Nếu nhiễm độc do uống quá liều, gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Trong cả 2 trường hợp nhiễm độc do uống và do tiêm truyền, nên duy trì bổ sung dịch để thúc đẩy bài tiết thuốc qua thận và dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Acid tranexamic có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Albendazole.

Mã ATC: P02C A03.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg.

Lọ 10 ml hỗn dịch 20 mg/ml (2%) và 40 mg/ml (4%).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Albendazol là một dẫn chất benzimidazol carbamat, có cấu trúc liên quan với thiabendazol và mebendazol. Thuốc được dùng để điều trị bệnh ấu trùng sán lợn do *Cysticercus cellulosae* ở nhu mô thần kinh và bệnh nang sán do ấu trùng sán chó *Echinococcus granulosus* gây ra. Các thuốc chống giun sán khác (thường là praziquantel hoặc nitazoxanid) được dùng để điều trị các sán dây trưởng thành.

Albendazol cũng có phổ tác dụng rộng trên các giun đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus)*, giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun *Capillaria (Capillaria philippinensis)* và giun xoắn (*Trichinella spiralis*). Albendazol cũng có tác dụng đối với thể ấu trùng di trú ở da.

Albendazol cũng có tác dụng điều trị bệnh sán lá gan (*Clonorchis sinensis).*

Albendazol còn có hiệu quả trong điều trị các bệnh do *Giardia* gây ra, có thể dùng một mình hoặc kết hợp với metronidazol để điều trị nhiễm *Giardia duodenalis* (còn gọi là *G. lamblia* hay *G. intestinalis)*. Albendazol có hiệu quả

tương tự metronidazol trong điều trị nhiễm *Giardia* ở trẻ em, mà lại ít tác dụng không mong muốn hơn.

Cơ chế tác dụng của albendazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có ái lực mạnh, đặc hiệu gắn vào ®-tubulin (một loại protein tự do) trong tế bào của ký sinh trùng, qua đó ức chế sự trùng hợp thành các vi tiểu quản của bào tương là những bào quan cần thiết cho hoạt động bình thường của tế bào ký sinh trùng, đồng thời ức chế sự hấp thu glucose của ký sinh trùng ở các giai đoạn ấu trùng và trưởng thành, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm ký sinh trùng bất động và chết. Albendazol có tác dụng diệt ấu trùng của giun móc *Necator americanus* và diệt trứng giun đũa, giun móc, giun tóc.

Dược động học

Albendazol được hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, nhưng sự hấp thu sẽ tăng lên đáng kể khi dùng cùng thức ăn có chất béo. Thuốc được phân bố rộng khắp trong các dịch của cơ thể, vào dịch não tủy, nang sán, gan, huyết thanh, nước tiểu. Liên kết với protein huyết tương cao (70%). Chuyển hóa nhanh và mạnh qua gan bước một để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid, là chất có nồng độ đủ để phát hiện trong huyết tương. Albendazol cũng được chuyển hóa thành 6-hydroxy sulfoxid và sulfon, nhưng nồng độ không đủ để phát hiện trong huyết tương. Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg albendazol, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid đạt được trong huyết tương khoảng 0,46 - 1,58 microgam/ml sau 2 đến 5 giờ, nửa đời thải trừ là 8 - 12 giờ.

Tương tự, nếu uống một liều là 15 mg/kg thì nồng độ đỉnh của albendazol sulfoxid trong huyết tương khoảng 0,45 - 2,96 microgam/ml sau 4 giờ, nửa đời thải trừ là 10 - 15 giờ.

Khoảng 1% được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng albendazol sulfoxid trong vòng 24 giờ, các chất chuyển hóa khác cũng được thải trừ qua thận. Một lượng không đáng kể chất chuyển hóa sulfoxid được thải trừ qua mật.

Chỉ định

Bệnh ấu trùng sán lợn (*Taenia solium*) ở hệ thần kinh (trong hoặc ngoài nhu mô thần kinh).

Bệnh nang sán chó (*Echinococcus granulosus*) ở gan, phổi và màng bụng trước khi phẫu thuật hoặc khi không thể phẫu thuật được.

Nhiễm một hoặc nhiều loại ký sinh trùng đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus)*, giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và giun chỉ *(Mansonella perstants, Wuchereria bancrofti, Loa loa).*

Ấu trùng di trú ở da hoặc di trú nội tạng do *Toxocara canis* hoặc *T. cati.*

Bệnh do *Giardia* gây ra.

Bệnh sán lá gan *(Clonorchis sinensis).*

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn cảm với các hợp chất loại benzimidazol hoặc các thành phần nào đó của thuốc.

Người mang thai.

Thận trọng

Trước khi điều trị bệnh ấu trùng sán lợn ở mô thần kinh, người bệnh cần phải được khám cẩn thận về mắt để loại trừ tổn thương võng mạc. Cần hết sức thận trọng khi dùng bất cứ một thuốc diệt ấu trùng sán lợn nào (albendazol), ngay cả khi đã dùng corticosteroid cũng có thể gây tổn thương không hồi phục khi điều trị các nang ở mắt hoặc tủy sống. Do đó, cần phải khám mắt để loại trừ nang ở võng mạc trước khi điều trị bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh.

Albendazol chuyển hóa mạnh ở gan nên khi xơ gan, tốc độ thanh thải thuốc qua gan sẽ giảm, qua đó sẽ làm tăng tích lũy thuốc và tăng tác dụng không mong muốn của albendazol. Vì thế, cần thận trọng khi dùng albendazol cho những người có rối loạn chức năng gan.

Cần thận trọng theo dõi chức năng gan và đếm huyết cầu 2 lần trong mỗi chu trình điều trị. Khi điều trị liều cao và lâu dài trong bệnh ấu trùng sán lợn hoặc bệnh nang sán chó *Echinococcus*.

Phải loại trừ mang thai 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị liều cao và dài ngày (bằng phương pháp tránh thai không dùng thuốc nội tiết trong và sau khi dùng thuốc 1 tháng)

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa được nghiên cứu trên người song albendazol không được khuyến cáo cho phụ nữ mang thai do những thử nghiệm trên động vật thấy khả năng gây quái thai của albendazol.

Với những phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên dùng albendazol trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt. Khi điều trị bằng albendazol, cần phải dùng các biện pháp tránh thai cần thiết trong và sau khi ngừng thuốc 1 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa ở mức nào. Do đó cần hết sức thận trọng khi dùng albendazol cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị thời gian ngắn (không quá 3 ngày) có thể thấy vài trường hợp bị khó chịu ở đường tiêu hóa (đau vùng thượng vị, ỉa chảy) và nhức đầu.

Trong điều trị bệnh nang sán chó *Echinococcus* hoặc bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis) là những trường hợp phải dùng liều cao và dài ngày, tác dụng có hại thường gặp nhiều hơn và nặng hơn.

Thông thường các tác dụng không mong muốn không nặng và hồi phục được mà không cần điều trị. Chỉ phải ngừng điều trị khi bị giảm bạch cầu (0,7%) hoặc có sự bất thường về gan (3,8% trong bệnh nang sán).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt, tăng áp suất trong não.

Gan: Chức năng gan bất thường.

Dạ dày - ruột: Đau bụng, buồn nôn, nôn.

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Da: Ban da, mày đay.

Thận: Suy thận cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm huyết cầu nói chung, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Albendazol có thể gây giảm bạch cầu (dưới 1%) và phục hồi lại được. Hiếm gặp các phản ứng nặng hơn, kể cả giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, hoặc giảm các loại huyết cầu. Phải xét nghiệm công thức máu khi bắt đầu chu kỳ điều trị 28 ngày và 2 tuần một lần trong khi điều trị. Vẫn tiếp tục điều trị được bằng albendazol nếu lượng bạch cầu giảm ít và không giảm nặng thêm.

Albendazol có thể làm tăng enzym gan từ nhẹ đến mức vừa phải ở 16% người bệnh, nhưng lại trở về bình thường khi ngừng điều trị. Kiểm tra chức năng gan (các transaminase) phải được tiến hành trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ điều trị và ít nhất 2 tuần một lần trong khi điều trị. Nếu enzym gan tăng nhiều, nên ngừng dùng albendazol. Sau đó lại có thể điều trị bằng albendazol khi enzym gan trở về mức trước điều trị, nhưng cần xét nghiệm nhiều lần hơn khi tái điều trị.

Người bệnh được điều trị bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não, nên dùng thêm corticosteroid và thuốc chống co giật. Uống hoặc tiêm tĩnh mạch corticosteroid sẽ ngăn cản được những cơn tăng áp suất nội sọ trong tuần đầu tiên khi điều trị bệnh ấu trùng sán này.

Bệnh ấu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis), có thể có ảnh hưởng đến võng mạc tuy rất hiếm. Vì vậy, trước khi điều trị, nên xét nghiệm những tổn thương võng mạc của người bệnh. Ngay cả khi dùng cùng với corticosteroid, bất cứ thuốc nào diệt ấu trùng sán lợn dùng để điều trị nang ấu trùng ở mắt hoặc tủy sống cũng có thể gây ra tác hại không hồi phục nên trước khi điều trị, phải khám mắt để loại trừ nang trong mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Viên có thể nhai, nuốt hoặc nghiền và trộn với thức ăn. Không cần phải nhịn đói hoặc tẩy.

Liều lượng:

Bệnh ấu trùng sán lợn *Cysticercus cellulosae* ở mô thần kinh:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, cân nặng ε 60 kg: 400 mg/lần, 2 lần/ngày uống cùng với thức ăn trong 8 - 30 ngày.

Đối với những người cân nặng dưới 60 kg: 15 mg/kg/ngày (không quá 800 mg/ngày), chia 2 lần, uống cùng thức ăn, trong 8 - 30 ngày.

Có thể nhắc lại nếu cần thiết.

Chưa có liều cho trẻ dưới 6 tuổi.

*Bệnh nang sán chó Echinococcus: (*điều trị xen kẽ với phẫu thuật):

Liều dùng như trên, nhưng một đợt điều trị kéo dài 28 ngày, nhắc lại sau 14 ngày nghỉ thuốc. Cứ thế điều trị 3 đợt liên tiếp.

Giun đũa, giun móc hoặc giun tóc, giun kim.

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg uống 1 liều duy nhất trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg 1 liều duy nhất uống trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun lươn (Strongyloides)

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun *Capillaria*:

Người lớn và trẻ em: 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 10 ngày.

Ấu trùng di trú ở da:

Người lớn: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể tăng lên 5 - 7 ngày mà không thêm tác dụng không mong muốn.

Trẻ em: 5 mg/kg/ngày, uống trong 3 ngày.

Bệnh do *Giardia*: 400 mg/lần/ngày, uống trong 5 ngày.

Bệnh sán lá gan do *Clonorchis sinensis*: trẻ em và người lớn: 10 mg/kg/ngày, uống trong 7 ngày.

Bệnh giun chỉ bạch huyết *Wuchereria bancrofti, Brugia melafi),* nhiễm giun chỉ tiềm ẩn (bệnh phổi nhiệt đới tăng bạch cầu ưa eosin): diethylcarbamazin là thuốc được lựa chọn để diệt giun chỉ cả ấu trùng lẫn trưởng thành. Ở các vùng có bệnh giun chỉ lưu hành, hàng năm cho 1 liều đơn albendazol 400 mg với diethylcarbamazin 6 mg/kg hoặc ivermectin (200 microgam/kg) có tác dụng ngăn chặn bệnh lây truyền. Điều trị như vậy tiếp tục ít nhất trong 5 năm.

Nhiễm *Toxocara* (ấu trùng di trú nội tạng): Người lớn hoặc trẻ em dùng liều như nhau 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày.

Tương tác thuốc

Dexamethason: Nồng độ của chất có hoạt tính albendazol sulfoxid trong huyết tương tăng hơn khoảng 50% khi dùng phối hợp thêm dexamethason.

Praziquantel: Praziquantel (40 mg/kg) làm tăng nồng độ trung bình trong huyết tương và diện tích dưới đường cong của albendazol sulfoxid khoảng 50% so với dùng albendazol đơn độc (400 mg).

Cimetidin: Nồng độ albendazol sulfoxid trong mật và trong dịch nang sán tăng lên khoảng 2 lần ở người bị bệnh nang sán khi dùng phối hợp với cimetidin (10 mg/kg/ngày) so với dùng albendazol đơn độc (20 mg/kg/ngày).

Theophylin: Dược động học của theophylin không thay đổi sau khi uống 1 liều albendazol 400 mg.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 30ºC. Tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều cần điều trị triệu chứng (rửa dạ dày, dùng than hoạt) và các biện pháp cấp cứu hồi sức chung.

Thông tin quy chế

Albendazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALBUMIN

Tên chung quốc tế: Albumin.

Mã ATC: B05A A01.

Loại thuốc: Thuốc tăng thể tích máu, thuốc chống tăng bilirubin huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch albumin được điều chế từ huyết tương:

Dung dịch đậm đặc 20% (lọ 50, 100 ml); 25% (lọ 20, 50 và 100 ml).

Dung dịch đẳng trương 4,5% (lọ 50, 100, 250 và 400 ml); 5% (lọ 100, 250 và 500 ml).

Hàm lượng Na^+ không vượt quá 160 mmol/lít. Dung dịch được tiệt khuẩn bằng lọc.

Albumin lấy từ máu của người tình nguyện khỏe mạnh chứa 4, 5, 20 hay 25% albumin huyết thanh. Hàm lượng Na^+ có từ 130 - 160 mmol/lít. Chế phẩm không chứa các yếu tố đông máu hay kháng thể nhóm máu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch albumin điều chế từ máu toàn phần chứa các protein hòa tan và các chất điện giải nhưng không có các yếu tố đông máu, kháng thể nhóm máu hoặc các cholinesterase huyết tương, nên có thể truyền mà không cần chú ý đến nhóm máu của người nhận.

Albumin là protein quan trọng nhất của huyết thanh tham gia vào 2 chức năng chính là: Duy trì áp lực thẩm thấu keo trong huyết tương; liên kết và vận chuyển một số chất nội sinh hoặc ngoại sinh như bilirubin, hormon steroid, và thuốc có trong máu.

Tác dụng điều trị của albumin có liên quan đến tác dụng trên áp lực thẩm thấu keo của huyết tương; nó có thể đảm nhiệm tới 60 - 80% áp lực thẩm thấu keo đó, trong trường hợp nồng độ albumin huyết thanh bình thường (40 - 50 g/lít). Truyền 1 g albumin vào máu có thể làm tăng thể tích huyết tương tuần hoàn lên khoảng 18 ml. Lượng dịch thêm này làm giảm hematocrit và độ nhớt của máu. Các chế phẩm albumin không chứa các yếu tố đông máu và không gây ảnh hưởng đến cơ chế đông máu bình thường hay làm tăng hiện tượng đông vón máu.

Albumin được phân bố trong dịch ngoài tế bào, trên 60% nằm ở khoang ngoài lòng mạch.

Thời gian tác dụng: Chỉ 15 phút sau khi tiêm albumin 25% đã làm tăng thể tích máu cho người bệnh được tiếp nước đầy đủ. Thời gian tác dụng của albumin phụ thuộc vào thể tích máu ban đầu của người bệnh. Nếu lượng máu giảm thì thời gian làm tăng thể tích máu sẽ kéo dài trong nhiều giờ, nếu lượng máu bình thường thì thời gian tác dụng sẽ ngắn hơn.

Thời gian thải trừ khoảng 15 - 20 ngày.

Chỉ định

Giảm thể tích huyết tương cấp hoặc bán cấp do bỏng, viêm tụy, chấn thương, phẫu thuật.

Giảm albumin huyết nặng kèm theo giảm thể tích huyết tương và phù toàn thân trong điều kiện phải hạn chế đưa nước và điện giải và không được tăng thể tích huyết tương.

Điều trị bổ trợ cho tăng bilirubin-máu trong bệnh tan huyết sơ sinh.

Điều trị bổ trợ trong hội chứng suy thở người lớn (ARDS).

Để làm loãng máu trong nối tắt tuần hoàn tim - phổi.

Dùng dung dịch albumin để điều trị mất máu hoặc huyết tương cấp có thể gây lãng phí, các dung dịch thay thế huyết tương thích hợp hơn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với albumin người. Thiếu máu nặng. Suy tim. Tăng thể tích máu, phù phổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng albumin 25% cho trẻ đẻ thiếu tháng vì có nguy cơ gây xuất huyết trong não thất.

Không khuyến cáo dùng albumin người làm nguồn bổ sung protein calo cho người bệnh cần hỗ trợ dinh dưỡng.

Khi dùng các chế phẩm albumin 25% có độ thẩm thấu cao, có thể gây tăng thể tích máu, nếu không được pha loãng một cách thích hợp.

Khi dùng một lượng lớn các dung dịch albumin đối với người bệnh có lưu lượng tim thấp, vì tăng thể tích huyết tương nhanh sẽ gây rối loạn tuần hoàn (quá tải, loãng máu) hoặc phù phổi.

Phải theo dõi cẩn thận người bệnh bị thương hoặc sau mổ có dùng chế phẩm albumin vì huyết áp có thể tăng, gây chảy máu ở những nơi chưa được phát hiện từ trước.

Trường hợp bị mất nước, người bệnh cần được đồng thời truyền thêm dịch và chất điện giải.

Cần chú ý trong trường hợp phải ăn hạn chế muối vì các chế phẩm albumin có chứa hàm lượng Na^+ từ 130 - 160 mmol/lít.

Dùng một lượng lớn albumin cho người bệnh bị rối loạn chức năng thận sẽ dẫn đến mất cân bằng điện giải gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Ngoài ra khi dùng lượng lớn albumin, có thể phải bổ sung hồng cầu để đề phòng thiếu máu.

Không được dùng khi dung dịch đã đục hay có tủa.

Thời kỳ mang thai

Albumin an toàn cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có nguy cơ gây hại do truyền albumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít xảy ra những phản ứng phụ khi dùng albumin như: Dị ứng, nổi mày đay,phản vệ, buồn nôn và nôn.

Một số phản ứng phản vệ có thể do các phân tử bị đông vón trong các chế phẩm protein hoặc sự có mặt của các kháng thể kháng protein di truyền của albumin người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ, phải ngừng truyền albumin và xử lý bằng các biện pháp thích hợp (dùng kháng histamin hay điều trị hỗ trợ đặc hiệu).

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng albumin phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng của người bệnh và được xác định bằng cách theo dõi huyết áp động mạch, huyết áp tĩnh mạch trung tâm trong khi dùng để tránh tăng quá mức thể tích máu.

Tốc độ truyền albumin là 1 - 2 ml/phút (dung dịch 5%) hoặc 1 ml/phút (dung dịch 25%), có thể tăng tốc độ truyền trong điều trị sốc. Không nên truyền quá 250 g/48 giờ. Nếu cần dùng quá liều này, phải thay thế bằng huyết tương.

Sốc do giảm thể tích máu cấp: Liều ban đầu cho người lớn là 25 g albumin (500 ml dung dịch 5% hoặc 100 ml dung dịch 25%) và cho trẻ em khoảng 1 g/kg.

Nếu cần thiết, nhắc lại một liều sau 15 - 30 phút. Khi có xuất huyết, có thể phải truyền máu toàn phần.

Giảm protein huyết: Liều tối đa trong 1 ngày là 2 g/kg thể trọng.

Bị bỏng: Liều dùng và thời gian tùy thuộc vào diện tích bỏng, liều dùng cần đủ để hồi phục thể tích huyết tương và giảm hiện tượng cô đặc máu: Truyền 500 ml dung dịch 5% hay 100 ml dung dịch 25% cùng với các dung dịch điện giải. Để điều trị bỏng không khẩn cấp ở trẻ em, dùng từ 6,25 - 12,5 g.

Tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh: Dùng 1 g/kg thể trọng trước khi truyền thay máu (albumin với liều 1,5 - 2,5 g/100 ml máu cũng có thể được thêm vào dịch thay máu được truyền).

Tương tác thuốc

Yếu tố hoạt hóa đông máu (prekallikrein) có trong một số lô chế phẩm có thể kích thích biến đổi kininogen trong máu người thành kinin gây hạ huyết áp.

Dung dịch albumin nhiễm nhôm có thể gây độc cho những người suy thận đã được truyền lượng lớn albumin, dẫn đến loạn dưỡng xương và bệnh lý về não.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm albumin người chưa mở có thể bảo quản được tới 3 năm ở nhiệt độ không quá 37oC và tới 5 năm ở 2 - 8oC. Tránh để đông lạnh vì lọ có thể nứt gây nhiễm tạp. Khi đã mở chỉ dùng trong vòng 4 giờ và vứt bỏ phần còn lại.

Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Khi truyền insulin, thường có vấn đề insulin hấp phụ vào thành bình thủy tinh và dây truyền. Nếu cho thêm albumin 5% vào dung dịch natri clorid có chứa insulin để truyền sẽ tránh được tình trạng này và đỡ mất insulin.

Có thể trộn lẫn albumin với các dung dịch natri clorid đẳng trương, Ringer, glucose đẳng trương, đường invertose 10%; nhưng không được trộn lẫn với các dung dịch thủy phân protein, hỗn hợp acid amin hay dung dịch chứa alcol.

Quá liều và xử trí

Khi dùng một lượng lớn albumin cần phải bổ sung hồng cầu hoặc thay thế bằng máu toàn phần để chống hiện tượng thiếu máu xảy ra sau khi dùng. Nếu có rối loạn tuần hoàn hay phù phổi phải ngừng truyền ngay và có biện pháp xử trí đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Albumin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALCURONIUM CLORID

Tên chung quốc tế: Alcuronium chloride.

Mã ATC: M03A A01.

Loại thuốc: Phong bế thần kinh - cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng: Dung dịch tiêm alcuronium clorid 5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alcuronium clorid là một chất bán tổng hợp benzylisoquinolinium thuộc nhóm thuốc phong bế thần kinh cơ cạnh tranh (còn gọi là nhóm thuốc giãn cơ không khử cực).

Tác dụng của alcuronium tương tự d-tubocurarin (một alkaloid tự nhiên), gây giãn cơ cạnh tranh (không khử cực), được dùng để đặt nội khí quản và làm giãn cơ trong khi gây mê để làm phẫu thuật. Thuốc phong bế thần kinh - cơ bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể tại bản vận động. Khi tiêm tĩnh mạch một liều thích hợp, cơ yếu chuyển sang liệt mềm hoàn toàn. Đầu tiên các cơ nhỏ, vận động nhanh như cơ mắt, hàm, và thanh quản giãn trước rồi đến các cơ ở các chi, thân, cơ liên sườn, và sau cùng là cơ hoành. Lúc đó hô hấp ngừng. Các cơ phục hồi lại thường theo thứ tự ngược lại, và như vậy cơ hoành thường là cơ đầu

tiên trở lại hoạt động. Chức năng thần kinh - cơ trở lại bình thường nếu dùng chất kháng cholinesterase như neostigmin. Thuốc có thể gây giải phóng histamin ở một mức độ nào đó và phản ứng dạng quá mẫn đã xảy ra khi dùng alcuronium. Thuốc cũng có một số tác dụng làm liệt giây thần kinh đối giao cảm và có thể gây tim đập nhanh, giảm huyết áp. Với liều thường dùng, sự giãn cơ bắt đầu sau 2 phút và kéo dài 20 - 30 phút. Khi dùng đường tĩnh mạch, alcuronium phân bố rộng rãi khắp các mô. Thuốc không bị chuyển hóa và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 80 - 85%), phần còn lại (15 - 20%) bài xuất vào mật rồi thải qua phân. Nửa đời thải trừ của alcuronium khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dùng trong gây mê để làm giãn cơ tạo điều kiện đặt nội khí quản và trong quá trình phẫu thuật. Dùng trong chăm sóc tăng cường để tạo điều kiện hỗ trợ hô hấp cho người bệnh không đáp ứng với thuốc an thần đơn độc (phải chắc chắn là người bệnh đã được an thần đầy đủ và tương đối bớt đau).

Chống chỉ định

Suy thận nặng

Bệnh nhược cơ

Thận trọng

Người bệnh bị suy hô hấp, hoặc mắc các bệnh về phổi hoặc suy yếu và mất nước. Phải hết sức thận trọng khi dùng thuốc phong bế thần kinh cơ cho những người bệnh này vì không thể lường trước đáp ứng với thuốc.

Người bệnh có tiền sử hen hoặc quá mẫn với các thuốc phong bế thần kinh - cơ khác.

Sự kháng thuốc có thể xảy ra ở người suy gan.

Người bệnh suy thận, do thuốc chủ yếu thải qua nước tiểu.

Tác dụng của thuốc tăng lên khi có nhiễm acid hô hấp, kali huyết giảm, thân nhiệt cao và tác dụng giảm khi hạ thân nhiệt.

Thận trọng khi dùng alcuronium cho người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin vì đã chứng tỏ được là thuốc đã tạo ra porphyrin ở động vật.

Thời kỳ mang thai

Người bệnh phẫu thuật mổ cắt tử cung đã dùng alcuronium với liều 15 - 30 mg, tiêm tĩnh mạch trước chuyển dạ 5 - 10 phút không thấy ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh.

Như các thuốc khác, người mang thai chỉ nên dùng nếu thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng nếu thật cần.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Alcuronium giải phóng histamin và gây phản ứng dạng phản vệ, gây ban đỏ, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và co thắt phế quản.

Giảm nhu động và trương lực của dạ dày - ruột.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Sốt cao ác tính.

Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn.

Giãn đồng tử nếu truyền thuốc lượng lớn. Trong vòng 6 - 24 giờ sau khi ngừng truyền, đồng tử trở lại bình thường. Điều này rất quan trọng vì rất dễ nhầm với hiện tượng chết não ở người bệnh hôn mê nếu không thăm khám kỹ về thần kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhất thiết phải duy trì hô hấp cho người bệnh cho tới khi tự thở hồi phục hoàn toàn; ngoài ra, thường cho neostigmin tiêm tĩnh mạch cùng với atropin để thúc đẩy hồi phục nhanh. Phải giám sát chặt chẽ để chắc chắn giãn cơ không trở lại. Khi giảm huyết áp nặng cần phải truyền dịch và phải thận trọng khi dùng thuốc nâng huyết áp. Đặt người bệnh ở tư thế để máu tĩnh mạch từ các cơ trở về tim dễ dàng.

Có thể cho một thuốc kháng histamin trước khi cho thuốc phong bế thần kinh - cơ, như vậy có thể ngăn chặn các ADR do giải phóng histamin ở người bị hen hoặc dễ bị co thắt phế quản (xem thêm mục "Quá liều").

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng phụ thuộc vào từng người bệnh, tuỳ theo đáp ứng và có thể thay đổi tuỳ theo thủ thuật, các thuốc đã dùng cho người bệnh và tình trạng người bệnh.

Cần phải giám sát mức độ liệt của các cơ để giảm nguy cơ quá liều.

Ban đầu dùng liều 150 - 250 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch. Liều bổ sung: 1/6 đến 1/4 liều ban đầu để đảm bảo tác dụng giãn cơ kéo dài thêm tương tự như lần đầu (khoảng 20 - 30 phút).

Trẻ em: 125 - 200 microgam/kg thể trọng.

Trẻ em và trẻ mới sinh cần giảm liều vì có sự tăng nhạy cảm với thuốc.

Người bệnh bị 2 phẫu thuật trong vòng 24 giờ cần dùng liều thấp hơn.

Người bệnh bị bỏng, liều tương ứng với độ rộng của vết bỏng và thời gian sau tổn thương. Nếu bỏng trên 40% diện tích cơ thể, liều cần tăng lên 5 lần so với người bình thường.

Người bệnh có phẫu thuật với tuần hoàn ngoài cơ thể, nồng độ thuốc ở huyết tương tăng đáng kể, xấp xỉ 4 lần bình thường, cần giảm liều trong các trường hợp này.

Với người bệnh suy thận: Phải giảm liều vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận.

Tuy nhiên, đã dùng liều 160 microgam/kg thể trọng cho người ghép thận mà không thấy sự cố. Thời gian tác dụng trung bình của liều này kéo dài 37 phút. Cuối cùng có thể hồi phục chức năng thần kinh - cơ bằng atropin và neostigmin.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với kháng sinh: Tác dụng của alcuronium được kéo dài bởi clindamycin, colistin, kanamycin, neomycin, polymyxin, streptomycin, tetracyclin, tobramycin, framycetin, lincomycin, amikacin, gentamicin và những kháng sinh aminoglycosid khác.

Dùng phối hợp với thuốc mê: Ether, cyclopropan, halothan, ketamin, metoxyfluran, enfluran, isofluran, thiopental, etomidat kéo dài tác dụng của alcuronium. **Độ ổn định và bảo quản**

Dung dịch 1% trong nước có pH từ 4,0 - 6,0.

Bảo quản trong lọ kín, nơi thoáng mát.

Tương kỵ

Tương kỵ với các dung dịch kiềm, thí dụ các dung dịch barbiturat như natri thiopental. Không dùng chung bơm tiêm hoặc chung kim tiêm với các thuốc trên.

Quá liều và xử trí

Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn, cơ hoành gây trụy tim mạch, và những tác động do giải phóng histamin, nếu dùng quá liều.

Cần hỗ trợ hô hấp cho đến khi tự thở được, mặt khác, dùng neostigmin metylsulfat 2 - 3 mg hoặc edrophonium clorid 10 mg tiêm tĩnh mạch phối hợp với atropin sulfat 0,6 - 1,2 mg.

Nếu huyết áp giảm mạnh nên truyền dịch thay thế và dùng thận trọng thuốc gây tăng huyết áp.

Nên dùng thuốc kháng histamin trước khi phong bế thần kinh - cơ để ngăn chặn tác dụng phụ do histamin gây ra ở người bệnh hen hay dễ bị co thắt phế quản.

ALDESLEUKIN

(INTERLEUKIN-2 TÁI TỔ HỢP)

Tên chung quốc tế: Aldesleukin.

Mã ATC: L03A C01.

Loại thuốc: Chất điều biến đáp ứng sinh học, thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Bột màu trắng, vô khuẩn, có chứa 18 × 10_6 đvqt/mg aldesleukin, đóng trong các lọ thủy tinh (5 ml).

Khi pha với 1,2 ml nước cất pha tiêm, mỗi ml dung dịch có chứa 18 × 10_6 đvqt (1 mg) aldesleukin, 50 mg manitol, 0,2 mg natri dodecylsulfat và đệm natri

phosphat để có pH 7,5 (trong khoảng 7,2 - 7,8).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interleukin-2 (IL-2) là một cytokin được sản xuất bởi các lympho bào T hoạt hóa. Nó gắn vào các thụ thể tế bào T để gây đáp ứng tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào diệt, được hoạt hóa bởi lymphokin (LAK) trong máu và các lympho bào thâm nhiễm vào khối u (tế bào TIL) tại các u đặc hiệu.

Dược phẩm aldesleukin (interleukin-2 tái tổ hợp; rIL-2) là các phân tử không glycosyl hóa, được tạo ra bằng các kỹ thuật tái tổ hợp DNA ở vi khuẩn *Escherichia coli*. Loại IL-2 người tái tổ hợp này khác với IL-2 tự nhiên ở các đặc điểm sau:

Phân tử không bị glycosyl hóa, vì do *E. coli* tạo ra.

Phân tử không có alanin N tận cùng.

Trong phân tử có sự thay thế serin cho cystein tại vị trí acid amin 125.

Sự thay đổi của 2 acid amin này đã tạo ra một sản phẩm IL-2 đồng nhất hơn.

Các hoạt tính sinh học của aldesleukin và IL-2 tự nhiên của người (một lymphokin tạo ra một cách tự nhiên) tương tự nhau; cả 2 đều điều hòa đáp ứng miễn dịch. Sử dụng aldesleukin cho thấy làm giảm sự phát triển và lan rộng của khối u. Cơ chế chính xác của sự kích thích miễn dịch thông qua aldesleukin để có hoạt tính chống khối u hiện vẫn còn chưa được biết rõ.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường uống.

Sau khi tiêm hoặc truyền vào tĩnh mạch, khoảng 30% liều được tìm thấy trong huyết tương. Thuốc nhanh chóng được phân bố vào khu vực ngoài mạch, đi vào phổi, gan, thận và lách.

Phân bố: Hoạt tính sau khi tiêm tĩnh mạch: có thể đo được interleukin-2 trong dịch não tủy của người bệnh.

Chuyển hóa: Hơn 80% tổng số aldesleukin phân bố vào huyết tương, thanh thải ra khỏi tuần hoàn và có ở thận được chuyển hóa thành acid amin ở các tế bào của ống lượn gần.

Nửa đời phân bố là 13 phút; nửa đời thải trừ là 85 phút.

Thời gian tác dụng: Sự thoái triển khối u có thể còn tiếp tục cho đến tận 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Thải trừ: Thuốc được thanh thải ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc qua tiểu cầu thận và được bài tiết theo nước tiểu. Tốc độ thanh thải trung bình ở người bệnh ung thư là 268 ml/phút.

Chỉ định

Ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn lan tràn.

Ung thư hắc tố.

Bạch cầu cấp thể tủy.

U lympho ác tính không Hodgkin.

Nhiễm HIV.

Sarcom Kaposi.

Bệnh phong.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với interleukin-2 hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm aldesleukin.

Người bệnh có xét nghiệm stress với thali bất thường hoặc các xét nghiệm chức năng phổi bất thường không được điều trị bằng aldesleukin. Người bệnh có cơ quan dị ghép cũng phải chống chỉ định. Thêm nữa, không được điều trị lại bằng aldesleukin ở các người bệnh có biểu hiện nhiễm độc trong đợt điều trị trước:

Bị nhịp nhanh thất (ε 5 nhát bóp).

Rối loạn nhịp tim không kiểm soát được hoặc không đáp ứng với điều trị.

Đau ngực tái phát với những thay đổi điện tâm đồ, đau thắt ngực tồn tại hoặc nhồi máu cơ tim.

Đặt nội khí quản trên 72 giờ.

Chèn ép màng ngoài tim.

Rối loạn chức năng thận đang phải lọc thận trên 72 giờ.

Hôn mê hoặc loạn thần do độc kéo dài trên 48 giờ.

Động kinh tái phát hoặc khó kiểm soát.

Thiếu máu cục bộ/ruột hoặc thủng.

Chảy máu đường tiêu hóa đòi hỏi phải phẫu thuật.

Thận trọng

Aldesleukin có độc tính rất cao. Độc tính của IL-2 có thể là do làm giải phóng các cytokin như TNF-⟨, IFN-©, IL-1, IL-6 và IL-8. Các tác dụng phụ của

aldesleukin hay xảy ra, thường là nặng và đôi khi gây chết người. Tỷ lệ tử vong do độc tính của thuốc ở bệnh nhân là 4% do nhồi máu cơ tim, suy hô hấp, nhiễm độc ở bộ máy tiêu hóa hoặc nhiễm khuẩn huyết. Độc tính của IL-2 tỷ lệ với liều dùng và phác đồ điều trị. Dùng liều thấp và truyền liên tục hoặc tiêm dưới da được nhiều người ưa chuộng hơn là dùng liều cao hoặc dùng một lần vì có hiệu quả và an toàn, nhất là với bệnh nhân ngoại trú.

Các triệu chứng gặp ở mọi bệnh nhân dùng IL-2 liều cao là mệt mỏi toàn thân, sốt, rét run, nhược cơ. Tuy có thể làm giảm các triệu chứng này bằng acetaminophen, indomethacin, meperidin nhưng chúng vẫn là những nguyên nhân khiến phải ngừng dùng thuốc Người bệnh cần có chức năng tim, phổi, gan và thần kinh trung ương bình thường khi bắt đầu điều trị. Người bệnh đã cắt thận vẫn có thể được chọn để điều

trị nếu nồng độ creatinin huyết thanh δ 1,5 mg/decilít.

Tác dụng không mong muốn hay gặp và thường nặng, đôi khi gây tử vong.

Hội chứng rò rỉ mao mạch xuất hiện ngay sau khi bắt đầu dùng aldesleukin, do tăng sự thoát mạch của protein và dịch, giảm trương lực mạch máu. Ở đa số người bệnh, điều này dẫn đến giảm đồng thời huyết áp động mạch trung bình trong vòng 2 đến 12 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Nếu tiếp tục dùng thuốc thì sẽ xảy ra huyết áp hạ một cách đáng kể trên lâm sàng (được xác định khi huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg hoặc giảm 20 mmHg so với huyết áp tâm thu cơ bản của người bệnh) và hiện tượng giảm tưới máu sẽ xảy ra. Thêm vào đó, sự thoát mạch của protein và dịch vào khoảng ngoài mạch sẽ dẫn đến phù và tràn dịch.

Phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người có vấn đề về tim và phổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai.

Sự nguy hiểm cho thai bao gồm cả các phản ứng không mong muốn thấy ở người lớn dùng thuốc. Được khuyến cáo nên sử dụng thuốc ngừa thai trong thời kỳ điều trị chống khối u nói chung.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết aldesleukin có được phân bố vào sữa hay không, vì đa số thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và vì aldesleukin có tiềm năng gây ADR cho trẻ bú sữa mẹ dùng thuốc, nên cần cân nhắc phải ngừng thuốc hay ngừng cho trẻ bú, có tính đến mức độ quan trọng của dùng thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp, nhịp nhanh xoang, phù bao gồm cả phù ngoại vi có triệu chứng chèn ép dây thần kinh hoặc mạch máu, hạ huyết áp, hội chứng rò rỉ mao mạch.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau, sốt, ớn lạnh, khó chịu, yếu ớt.

Da: Khô da, ban đỏ dạng dát, ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tăng cân, ỉa chảy, viêm miệng, ăn kém ngon miệng.

Huyết học: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu lympho, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid.

Hô hấp: Phù phổi, sung huyết phổi, tràn dịch màng phổi, khó thở.

Thận: Thiểu niệu, vô niệu.

Gan: Vàng da.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiểu năng giáp trạng.

Khác: Nhiễm khuẩn, thay đổi trạng thái tâm thần.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Rụng tóc, viêm da tróc vẩy.

Tiêu hóa: Cổ trướng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lưỡi, hoại tử ruột hoặc thủng ruột do thiếu máu cục bộ, táo bón.

Hô hấp: Suy hô hấp, thở nhanh, thở khò khè.

Cơ xương: Đau khớp hoặc đau cơ.

Thị giác: Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Suy tim sung huyết, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, bệnh lý cơ tim, tràn dịch màng tim.

Huyết học: Huyết khối.

Thần kinh: Hôn mê, động kinh, đột quỵ

Khác: Hoại tử, đau hoặc tấy đỏ nơi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị hội chứng rò rỉ mao mạch trước hết phải theo dõi lượng dịch của người bệnh và tình trạng tưới máu cơ quan. Điều này được thực hiện bằng cách thường xuyên đo huyết áp, mạch và theo dõi chức năng các cơ quan bao gồm đánh giá trạng thái thần kinh và lượng nước tiểu. Đặt catheter và theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm để đánh giá sự giảm thể tích máu.

Cần phải linh hoạt trong việc sử dụng dịch và thuốc tăng áp để duy trì sự tưới máu cơ quan và huyết áp. Do vậy, phải thật thận trọng trong việc điều trị người

bệnh có yêu cầu bắt buộc phải sử dụng một lượng dịch lớn (ví dụ người có tăng calci máu).

Người bệnh bị giảm thể tích máu được điều trị bằng cách truyền tĩnh mạch dịch dưới dạng dung dịch hoặc dịch keo. Thường truyền dịch tĩnh mạch khi áp suất tĩnh mạch trung tâm dưới 3 - 4 cm H_2O (đo ở tĩnh mạch chủ trên), dưới 8 cm H_2O (đo ở tĩnh mạch chủ dưới). Để hiệu chỉnh giảm thể tích máu phải truyền nhiều dịch theo đường tĩnh mạch, nhưng cần thận trọng vì nếu dùng nhiều dịch mà không kiểm soát có thể dẫn đến phù nề và tràn dịch.

Điều trị phù, cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi phụ thuộc vào việc cân bằng thận trọng hiệu quả của việc chuyển dời các dịch, để hoặc không gây ra giảm thể tích máu (ví dụ tưới máu cơ quan bị thiếu) hoặc không gây ứ dịch (ví dụ phù phổi).

Khi theo dõi chức năng phổi nếu thấy áp suất oxygen động mạch (P_aO_2) giảm phải cho người bệnh thở oxygen.

Dùng aldesleukin có thể gây thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu. Cần truyền hồng cầu để giảm bớt thiếu máu, đồng thời đảm bảo khả năng vận chuyển tối đa oxygen. Truyền tiểu cầu để giải quyết việc giảm số lượng tiểu cầu tuyệt đối và giảm được nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.

Hội chứng giả cúm: Điều trị bằng paracetamol hoặc một thuốc chống viêm không steroid (như ibuprofen, indomethacin), dùng ngay trước khi bắt đầu liệu pháp aldesleukin và tiếp tục cho đến 12 giờ sau liều thuốc cuối cùng. Nhờ đó có thể giảm thiểu nguy cơ gây ra sốt và/hoặc mức độ nặng của sốt, cũng như một số các triệu chứng giả cúm hoặc các tác động phụ khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta còn dùng meperidin để kiểm soát triệu chứng rét run liên quan tới sốt.

Ảnh hưởng đối với gan: Những tác dụng không mong muốn đối với gan nói chung có thể giảm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi ngừng sử dụng aldesleukin.

Có thể dùng các thuốc chống nôn và chống ỉa chảy để điều trị các tác dụng phụ đối với hệ tiêu hóa. Các tác dụng này cũng có thể hết sau 12 giờ khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Những điều đặc biệt quan trọng khi theo dõi người bệnh:

Trọng lượng cơ thể;

Điện giải đồ huyết thanh;

Các dấu hiệu sống: Nhiệt độ, mạch, huyết áp và tần số thở;

Chức năng tim, kể cả test với thali;

Hematocrit hoặc hemoglobin, số lượng bạch cầu (tổng số và công thức bạch cầu); số lượng tiểu cầu;

Chức năng gan;

Chức năng thận;

Chức năng phổi bao gồm khí máu động mạch;

Chức năng tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Để hạn chế các tác dụng phụ, trước khi tiêm aldesleukin cần dùng các thuốc sau: 1) thuốc kháng H_2; 2) thuốc chống nôn; 3) thuốc chống ỉa chảy; 4) kháng sinh phòng bội nhiễm. Nên dùng các thuốc trên thêm tới 12 giờ sau khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Ung thư biểu mô thận:

Mỗi đợt điều trị gồm có 2 chu kỳ 5 ngày, cách nhau bởi một khoảng nghỉ 9 ngày. Cứ 8 giờ truyền tĩnh mạch trong 15 phút, liều 600 000 đơn vị/kg (0,037 mg/kg) với tổng cộng tối đa là 14 liều. Sau đợt nghỉ 9 ngày, lặp lại phác đồ trên.

Một đợt điều trị tối đa là 28 liều. Nếu khối u thuyên giảm và không có chống chỉ định thì có thể dùng lại một đợt nữa sau 7 tuần.

Hoặc: Liều 720 000 đơn vị/kg cứ 8 giờ một liều × 12 liều. Sau 10 - 15 ngày có thể lặp lại đợt 2.

U hắc tố:

Đơn trị liệu: Liều 600 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 14 liều (tối đa). Sau 9 ngày lặp lại đợt 2 (tổng cộng 2 đợt là 28 liều). Nếu tổn thương thuyên giảm và không có chống chỉ định thì sau 7 tuần có thể dùng thêm 1 đợt nữa.

Hoặc: liều 720 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 12 - 15 liều. Sau 14 ngày có thể lặp lại đợt thứ 2.

Kết hợp với hóa trị liệu: 1) 9 triệu đơn vị/m_2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Nghỉ 3 tuần rồi lặp lại đợt 2. Điều trị 4 đợt; hoặc 2) 9 triệu đơn vị/m_2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ từ ngày 5 đến ngày 8, từ ngày 17 đến ngày 20 và từ ngày 26 đến ngày 29; mỗi chu kỳ 42 ngày × 5 chu kỳ; hoặc 3) 9 triệu đơn vị/m_2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày; lặp lại sau 3 tuần; điều trị làm 6 đợt (chu kỳ).

Bạch cầu cấp thể tủy ở trẻ em:

9 triệu đơn vị/m_2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Sau đợt nghỉ dài 4 ngày truyền 1,6 triệu đơn vị/m_2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 10 ngày liên tục.

Tương tác thuốc

Giảm độc tính: Corticosteroid làm giảm độc tính của aldesleukin nhưng không nên dùng vì có thể giảm hiệu lực của lymphokin.

Tăng độc tính: Aldesleukin có thể ảnh hưởng đến thần kinh trung ương; bởi vậy, tương tác thuốc có thể xảy ra nếu sử dụng đồng thời với các thuốc hướng thần (ví dụ thuốc ngủ, thuốc giảm đau, chống nôn, thuốc an thần).

Các thuốc chẹn beta và các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm hạ huyết áp trầm trọng thêm khi dùng cùng với aldesleukin.

Tương tác muộn với thuốc cản quang có iod: Các phản ứng cấp: sốt, rét run, buồn nôn, nôn, ngứa, nổi ban, ỉa chảy, hạ huyết áp, phù, thiểu niệu có thể gặp trong vòng 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc cản quang có iod, nhưng đa số những phản ứng này được thông báo xảy ra khi dùng thuốc cản quang có iod trong vòng 4 tuần hoặc nhiều tháng sau liều dùng aldesleukin cuối cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản: Giữ ở nhiệt độ 2 - 8ºC, trừ khi có hướng dẫn đặc biệt khác của nhà sản xuất. Tránh để đông lạnh.

Cách pha thuốc tiêm:

Aldesleukin tiêm được pha để dùng theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da bằng cách thêm 1,2 ml nước cất vô khuẩn tiêm vào lọ (bơm trực tiếp dịch pha thuốc vào thành lọ và xoay nhẹ để tránh làm nổi nhiều bọt) nhằm tạo ra được một dung dịch trong, không màu có chứa 18 triệu đơn vị cho mỗi ml. Không được lắc lọ thuốc.

Để truyền tĩnh mạch nhanh, cần phải pha loãng thêm dung dịch đã pha này vào 50 ml dung dịch tiêm dextrose 5%.

Độ ổn định: Dung dịch đã pha và hòa loãng phải để tủ lạnh vì thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha cần được sử dụng trong vòng 48 giờ. Thuốc dùng còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Không sử dụng nước cất tiêm có chất kìm khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để pha thuốc vì sẽ làm tăng kết tủa thuốc.

Quá liều và xử lý

Các tác dụng phụ xảy ra khi dùng aldesleukin thường liên quan với liều. Sử dụng nhiều hơn liều khuyến cáo thường làm xuất hiện các độc tính nhanh hơn. Các tác dụng phụ nói chung sẽ hết khi ngừng thuốc vì nửa đời của thuốc ngắn.

Cần điều trị hỗ trợ đối với bất cứ triệu chứng nào vẫn còn kéo dài. Các độc tính đe dọa tính mạng được cải thiện bằng cách tiêm tĩnh mạch dexamethason, tuy nhiên thuốc này có thể làm giảm hiệu quả điều trị của aldesleukin.

ALENDRONAT NATRI

(Muối natri của acid alendronic)

Tên chung quốc tế: Alendronic acid.

Mã ATC: M05B A04.

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 40 mg, 70 mg; dung dịch uống: 70 mg (dưới dạng alendronat natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alendronat là một aminobisphosphonat tổng hợp, một chất đồng đẳng của pyrophosphat, có tác dụng đặc hiệu ức chế tiêu xương. Khác với pyrophosphat nhưng giống etidronat và pamidronat, alendronat không bị các phosphatase thủy phân. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động, nơi mà alendronat ức chế sự hoạt động của các hủy cốt bào. Alendronat gắn vào xương và có nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài tới trên 10 năm; tuy nhiên alendronat vẫn có hoạt tính dược lý khi gắn vào khung xương. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng alendronat có thể làm tăng đáng kể khối lượng xương ở xương cột sống, cổ xương đùi và mấu chuyển. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh từ 40 đến 85 tuổi bị loãng xương (được xác định là có khối lượng xương thấp, ít nhất là 2 độ lệch chuẩn dưới trung bình của thời kỳ trước mãn kinh), điều trị bằng alendronat làm giảm đáng kể số lần gãy đốt sống sau 3 năm dùng thuốc. Mật độ chất khoáng ở xương tăng rõ sau 3 tháng điều trị bằng alendronat và còn tiếp tục trong suốt quá trình dùng thuốc. Tuy nhiên sau 1 - 2 năm điều trị, nếu ngừng liệu pháp alendronat thì không duy trì được sự tăng khối lượng xương. Điều đó chứng tỏ phải liên tục điều trị hàng ngày mới duy trì được hiệu quả chữa bệnh.

Dược động học

Alendronat được hấp thu ít theo đường uống. Hấp thu thuốc giảm bởi thức ăn, bởi các chất chứa calci hay các cation đa hóa trị. Khả dụng sinh học đường uống khoảng 0,4% nếu uống 30 phút trước khi ăn; và hầu như không đáng kể nếu uống trong vòng 2 giờ sau khi ăn. Khoảng 78% thuốc được hấp thu gắn với protein huyết tương. Thuốc không bị chuyển hóa; khoảng một nửa thuốc được hấp thu được đào thải qua nước tiểu; nửa còn lại được giữ lại ở xương trong một thời gian dài.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng loãng xương ở phụ nữ mãn kinh, điều trị loãng xương ở đàn ông. Trong điều trị loãng xương, alendronat làm tăng khối lượng xương và ngăn ngừa gãy xương, kể cả khớp háng, cổ tay và đốt sống (gãy do nén đốt sống).

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ có nguy cơ mắc loãng xương hoặc cho người mong muốn duy trì khối lượng xương và giảm nguy cơ gãy xương sau này.

Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid.

Điều trị bệnh xương Paget: cho người bị bệnh Paget có phosphatase kiềm cao hơn ít nhất hai lần giới hạn trên của bình thường, hoặc người có triệu chứng bệnh, hoặc người có nguy cơ mắc biến chứng sau này do bệnh đó.

Chống chỉ định

Dị dạng thực quản (ví dụ hẹp hoặc không giãn tâm vị) làm chậm tháo sạch thực quản.

Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút; người có nguy cơ sặc khi uống.

Mắc bệnh ở đường tiêu hóa trên (khó nuốt; bệnh thực quản; viêm loét dạ dày tá tràng).

Quá mẫn với bisphosphonat hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Giảm calci huyết.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Đã có báo cáo về các biến cố ở thực quản, viêm thực quản, loét thực quản, trợt thực quản, đôi khi kèm với chảy máu, ở người bệnh đang điều trị bằng alendronat.

Trong một số trường hợp, những biến cố này bị nặng, phải nằm viện. Vì vậy, thầy thuốc và bệnh nhân phải cảnh giác trước mọi dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu phản ứng của thực quản (khó nuốt, nuốt đau hoặc thấy bỏng rát sau xương ức); bệnh nhân cần báo ngay cho thầy thuốc và ngừng uống alendronat. Nguy cơ mắc biến cố nặng về thực quản gặp nhiều hơn ở những người bệnh nằm ngay sau khi uống alendronat và/hoặc không nuốt viên thuốc với một cốc nước đầy (180 - 240 ml) và/hoặc vẫn tiếp tục uống alendronat sau khi đã thấy những triệu chứng của kích ứng thực quản. Vì vậy việc cung cấp những chỉ dẫn đầy đủ về dùng thuốc cho người bệnh hiểu được là rất quan trọng.

Vì alendronat có thể kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và khả năng làm cho bệnh xấu đi, cần thận trọng khi dùng alendronat ở người bệnh có bệnh lý đang hoạt động về đường tiêu hóa trên (thí dụ khó nuốt, các bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng hoặc loét).

Phải điều trị chứng giảm calci huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng alendronat.

Cũng phải điều trị một cách hiệu quả các rối loạn khác về chuyển hóa vô cơ (thí dụ thiếu hụt vitamin D).

Phải chỉ dẫn người bệnh bổ sung calci và vitamin D, nếu lượng hàng ngày trong khẩu phần ăn không đủ.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, alendronat có thể gây tổn hại cho bào thai hoặc cho trẻ mới sinh. Đã thấy những trường hợp đẻ khó và tạo xương không hoàn chỉnh trong những nghiên cứu trên động vật. Không loại trừ điều đó cũng có thể liên quan đến người, nên không được dùng alendronat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết alendronat có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc bài xuất vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng alendronat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng có hại do dùng alendronat thường nhẹ và nói chung không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn tăng đáng kể ở người điều trị bệnh xương Paget với liều 40 mg/ngày, chủ yếu là tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (2,6%); đau (4,1%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (2,6%); trào ngược acid (2%); viêm loét thực quản (1,5%); nuốt khó, chướng bụng (1%), ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban, ban đỏ (hiếm).

Tiêu hóa: Viêm dạ dày (0,5%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng với alendronat nói riêng và bisphosphonat nói chung.

Ảo thính, rối loạn thị giác. Hoại tử xương hàm, hư khớp hàm. Có thể gãy xương đùi khi dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Alendronat dùng theo đường uống. Để dễ hấp thu alendronat, phải uống thuốc vào buổi sáng; uống với nhiều nước (khoảng 180 - 240 ml; không dùng nước khoáng). Uống thuốc xong phải đợi ít nhất 30 phút rồi mới ăn, uống, hoặc dùng một thuốc khác; như thế sẽ làm alendronat được hấp thu tốt hơn. Ngay cả khi uống thuốc với nước cam hoặc cà phê thì sự hấp thu của alendronat cũng bị giảm rõ rệt.

Phải hướng dẫn người bệnh không mút hoặc nhai viên nén alendronat. Phải hướng dẫn người bệnh không được nằm trong ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat để thuốc vào dạ dày dễ dàng và giảm nguy cơ kích ứng và gây tổn thương thực quản (viêm, loét, trợt, thủng). Ngoài ra, phải hướng dẫn người bệnh không uống alendronat vào lúc đi ngủ hoặc trước khi dậy trong ngày.

Trước khi bắt đầu dùng alendronat, phải điều trị chứng giảm calci huyết và những rối loạn ảnh hưởng đến chuyển hóa chất khoáng như thiếu vitamin D, suy tuyến giáp. Cần theo dõi calci huyết trong quá trình điều trị bằng alendronat. Có thể dùng kết hợp với vitamin D trong trị liệu.

Điều trị loãng xương cho phụ nữ mãn kinh và cho đàn ông, liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Hoặc 70 mg uống 1 lần, mỗi tuần 1 lần; nếu quên uống thì uống bù ngay sáng ngày hôm sau khi nhớ; không uống 2 liều trong một ngày.

Tính an toàn và hiệu quả của alendronat ở nam giới loãng xương hoặc ở trẻ em chưa được xác định.

Để dự phòng loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, liều khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày. Tính an toàn của điều trị hoặc dự phòng loãng xương bằng alendronat dùng kéo dài trên 4 năm chưa được nghiên cứu; các nghiên cứu kéo dài đang được tiến hành.

Để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid: Liều khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh có dùng liệu pháp thay thế hormon;

liều 10 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh không dùng liệu pháp thay thế hormon.

Để điều trị bệnh xương Paget, liều alendronat thường dùng cho người lớn là 40 mg một lần mỗi ngày trong 6 tháng. Có thể điều trị lại bệnh xương Paget bằng alendronat cho những người bệnh bị tái phát qua đánh giá sau điều trị 6 tháng, dựa vào sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (một chỉ số cần định kỳ xét nghiệm).

Chú ý: Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc cho những người bị suy thận từ nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 35 tới 60 ml/phút).

Không khuyến cáo dùng alendronat cho người bị suy thận nặng hơn (độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút) do còn thiếu kinh nghiệm.

Vì đã có bằng chứng là alendronat không chuyển hóa hoặc bài xuất vào mật, nên không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người bệnh suy gan. Điều chỉnh liều dùng là không cần thiết trong trường hợp này.

Tương tác thuốc

Estrogen: An toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế hormon và alendronat cho phụ nữ sau mãn kinh chưa được xác định, vì vậy khuyến cáo không nên dùng đồng thời.

Sữa, các chất bổ sung calci, magnesi hoặc các thuốc chứa nhôm (chống acid):

Có thể làm giảm hấp thu alendronat. Vì vậy người bệnh phải chờ ít nhất nửa giờ sau khi uống alendronat mới dùng bất kỳ thuốc nào khác.

Ranitidin tiêm tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng alendronat đường uống.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Dùng phối hợp với alendronat có thể tăng nguy cơ loét dạ dày, nên phải thận trọng khi phối hợp.

Sắt: Thuốc uống có sắt làm giảm hấp thu alendronat Kháng sinh aminoglycosid: Tăng nguy cơ giảm calci huyết nếu được dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ phòng (15 - 30$_o$C).

Quá liều và xử trí

Không có thông tin riêng biệt về điều trị quá liều alendronat. Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, và các phản ứng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày có thể do uống quá liều alendronat. Nên cho dùng sữa và các chất kháng acid để liên kết alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh vẫn phải ngồi thẳng đứng. Thẩm tách không có hiệu quả.

Thông tin quy chế

Alendronat natri có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALOPURINOL

Tên chung quốc tế: Allopurinol.

Mã ATC: M04A A01.

Loại thuốc: Thuốc chống gút.

Tên thương mại: Inaloric, Zyrimax, Aloprim, Zyloric, Zyloprim, Allorin, Progout, Apurin, Milurit, Purinol.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén 100 mg, 300 mg.

Lọ bột alopurinol natri 500 mg (để pha dung dịch truyền tĩnh mạch).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alopurinol và chất chuyển hóa của nó là oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển xanthin thành acid uric. Do đó alopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng alopurinol kéo dài. Alopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế phản hồi lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần. Lưu lượng purin nước tiểu bình thường hầu như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng alopurinol, nước tiểu

thải ra acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất này có độ tan riêng rẽ. Như vậy nguy cơ bài niệu tinh thể giảm, nguy cơ này càng giảm nếu kiềm hóa nước tiểu.

Do làm giảm nồng độ của acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, alopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, alopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình thành sạn urat (hạt tophi) và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.

Alopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp.

Alopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải cho colchinin liều dự phòng đồng thời trong 3 - 6 tháng đầu liệu pháp alopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn hơn và nhẹ hơn. Vẫn phải tiếp tục điều trị alopurinol, không thay đổi liều.

Alopurinol không được dùng trong tăng acid uric máu không có triệu chứng.

Gần đây, alopurinol được dùng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxid (stress oxy hóa) trong một số phẫu thuật về tim, đã có một số kết quả.

Alopurinol liều thấp cũng đã được đưa vào một số phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận.

Alopurinol được phối hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh Leishmania nội tạng. Alopurinol có tác dụng chống đơn bào và được dùng trong bệnh Leishmania và bệnh do Trypanosoma châu Mỹ.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 80 - 90% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng.

Khoảng 70 - 76% alopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol.

Alopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.

Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của alopurinol khoảng 2 - 3 mcg/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 mcg/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 mcg/ml ở bệnh nhân suy thận.

Nửa đời trong huyết tương của alopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả alopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.

Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70% liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10% là alopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỷ lệ này, vì alopurinol ức chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả alopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gút mạn tính.

Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gút).

Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.

Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư trong bệnh bạch cầu, lympho, u ác tính đặc.

Chống chỉ định

Gút cấp (nếu có đợt gút cấp xảy ra trong khi đang dùng alopurinol, vẫn tiếp tục dùng alopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).

Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.

Mẫn cảm với alopurinol.

Thận trọng

Điều trị nên ngừng ngay lập tức nếu có bất kỳ phản ứng nào ở da hoặc các dấu hiệu khác của sự mẫn cảm. Không dùng lại thuốc ở những bệnh nhân đã mẫn cảm với thuốc.

Theo dõi thường xuyên chức năng gan, thận, máu. Giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Lưu ý những bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim hoặc đái tháo đường, người cao tuổi vì cũng có thể có suy thận.

Để giảm nguy cơ lắng đọng xanthin ở thận, phải đảm bảo uống mỗi ngày 2 – 3 lít nước.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

Lúc đầu nồng độ urat và acid uric trong huyết tương có thể tăng do hòa tan các tinh thể lắng đọng, điều này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm đợt gút cấp, do đó không bắt đầu dùng alopurinol cho đến khi đợt gút cấp đã giảm hoàn toàn. Điều trị nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ. Dùng colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid (nhưng không dùng aspirin hoặc salicylat) từ khi bắt đầu dùng alopurinol và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi tình trạng tăng acid uric máu đã được điều chỉnh về bình thường, thường là trong 3 tháng.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không có những nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ về sử dụng alopurinol ở phụ nữ có thai nhưng đã thấy quái thai trên chuột khi dùng

alopurinol tiêm màng bụng liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào các ngày 10 hoặc 13 của thời kỳ có thai. Alopurinol chỉ nên dùng trong thời kỳ có thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alopurinol và oxipurinol được phân bố vào trong sữa mẹ, phải dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú. Mặc dù oxipurinol được tìm thấy trong huyết tương của trẻ bú mẹ, nhưng không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà người mẹ đã được điều trị bằng alopurinol trong 6 tuần. Alopurinol được xem như dùng được ở những người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất của alopurinol là nổi ban trên da. Các ban thường là dát sần hoặc ngứa, thỉnh thoảng là ban xuất huyết. Các phản ứng mẫn cảm trầm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm ban tróc vảy, hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy, phải ngừng alopurinol ngay lập tức nếu ban xảy ra.

Phản ứng quá mẫn có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân gút có thể bị tăng các đợt gút cấp khi bắt đầu điều trị bằng alopurinol, thường giảm sau vài tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Các phản ứng ngoài da: Ban, dát sần, ngứa, viêm da tróc vẩy, mày đay, ban đỏ, eczema, xuất huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng phosphatase kiềm, AST, ALT, gan to có hồi phục, phá hủy tế bào gan, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin máu, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn nặng, sốt, ớn lạnh, toát mồ hôi, khó chịu, bong móng, liken phẳng, phù mặt, phù da, rụng tóc, chảy máu cam.

Máu: Giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, xuất huyết, ức chế tủy xương, đông máu trong mạch rải rác, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, tắc nghẽn ruột, viêm trực tràng, rối loạn vị giác, viêm miệng, khó tiêu, chán ăn, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tụy xuất huyết, sưng tuyến nước bọt, phù lưỡi.

Xương khớp: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm dây thần kinh thị giác, rối loạn thị giác.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh, dị cảm, đau đầu, cơn co giật, động kinh, giật cơ, giảm trương lực, kích động, thay đổi tình trạng tâm thần, nhồi máu não, hôn mê, loạn trương lực cơ, liệt, run, ngủ gà, chóng mặt, trầm cảm, lẫn lộn, mất ngủ, suy nhược.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Tiết niệu: Suy thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay alopurinol khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là ở người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Khi dùng alopurinol lâu dài phải chú ý đến tương tác thuốc.

Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay lập tức và vĩnh viễn nếu phản ứng xuất hiện lại.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Alopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi không dung nạp được bằng đường uống. Liều dùng của alopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Liều lượng:

Bệnh gút: Liều khởi đầu mỗi ngày 100 mg, uống ngay sau khi ăn, tăng dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/lit (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200 - 300 mg/ngày, gút có sạn urat (tophi) trung bình là 400 - 600 mg/ngày. Liều đến 300 mg uống một lần trong ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Duy trì uống đủ nước để phòng ngừa lắng đọng xanthin ở thận. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100 - 200 mg/ngày. Phải dùng alopurinol liên tục, ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng nồng độ urat huyết thanh.

Khi alopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, thuốc bài acid uric niệu, và/hoặc thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp vài tháng trước khi các thuốc đó có thể ngừng. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và liều lượng alopurinol được điều chỉnh cho tới khi nồng độ urat

trong huyết thanh bình thường và không còn cơn gút cấp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.

Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư: Phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng alopurinol mỗi ngày 600 - 800 mg, trong 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của alopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em: Sử dụng alopurinol ở trẻ em chủ yếu là trong tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư hoặc rối loạn enzym, hội chứng Lesch - Nyhan (hội chứng rối loạn chuyển hóa purin). Trẻ em dưới 15 tuổi: mỗi ngày uống 10 - 20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

Truyền tĩnh mạch: Alopurinol natri pha trong natri clorid 0,9 % hoặc glucose 5%.

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 200 - 400 mg/m_2/ngày, tối đa 600 mg/m_2/ngày (liều cao hơn 600 mg cũng không có tác dụng hơn). Trẻ em từ 10 tuổi trở xuống: 200 mg/m_2/ngày.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ bột alopurinol natri 500 mg pha trong 25 ml nước cất pha tiêm, thành dung dịch chứa 20 mg alopurinol/ml. Hòa loãng tiếp với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9 % hoặc glucose 5 % để đạt nồng độ cuối cùng không quá 6 mg alopurinol/ml.

Sỏi thận calci oxalat tái phát: Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200 - 300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.

Người suy thận: Phải giảm liều alopurinol theo độ thanh thải creatinin (creatinin clearance)

Đường uống: Liều khởi đầu: Cl_{cr}: 10 - 20 ml/phút: 200 mg mỗi ngày; Cl_{cr} < 10 ml/phút: không quá 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân suy thận nặng: 100 mg mỗi ngày hoặc mỗi lần 300 mg, hai lần mỗi tuần (có thể dùng liều thấp hơn và/ hoặc khoảng cách liều dài hơn).

Liều duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Liều dùng**

0	100 mg mỗi 3 ngày
10	100 mg mỗi 2 ngày
20	100 mg mỗi ngày
40	150 mg mỗi ngày
60	200 mg mỗi ngày
80	250 mg mỗi ngày

Đường truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Liều dùng**
10 - 20	200 mg mỗi ngày
3 - 10	100 mg mỗi ngày
<3	100 mg, khoảng cách liều dài hơn (cách 2 - 3 ngày/lần)

Tương tác thuốc

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ acid uric như aspirin và các salicylat, có thể làm giảm tác dụng của alopurinol, tránh dùng khi có tăng acid uric máu và gút.

Dùng alopurinol cùng các thuốc làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh như một số thuốc lợi niệu, pyrazinamid, diazoxid, rượu và mecamylamin có thể phải tăng liều alopurinol.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ức chế ACE): Tăng phản ứng quá mẫn và có thể cả các tác dụng không mong muốn khác khi dùng cùng alopurinol, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Thuốc chống ung thư: Alopurinol ức chế chuyển hóa của azathioprin và mercaptopurin, làm tăng độc tính của những thuốc này, đặc biệt ức chế tủy xương. Liều khởi đầu của các thuốc chống ung thư phải giảm từ 25 - 33% so với liều dùng thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc.

Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ức chế tủy xương của cyclophosphamid.

Dùng đồng thời alopurinol với tamoxifen có thể tăng độc với gan.

Khi dùng alopurinol với pentostatin, có thể gây viêm mạch dị ứng, dẫn đến tử vong, vì vậy không dùng phối hợp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời alopurinol và cyclosporin gây tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin.

Các thuốc chống đông máu: Alopurinol ức chế chuyển hóa qua gan của dicumarol, làm tăng thời gian bán thải của thuốc này. Phải theo dõi tác dụng chống đông máu và thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và dicumarol.

Ampicilin hoặc amoxicilin dùng đồng thời với alopurinol làm tăng tỷ lệ ban ngoài da.

Các thuốc chống gút: Benzbromaron khi dùng với alopurinol làm giảm khoảng 40% nồng độ oxipurinol trong huyết tương, có thể do tăng thải trừ oxipurinol qua thận, mặc dù nồng độ của alopurinol không bị ảnh hưởng. Phối hợp 2 thuốc trên sẽ làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh tốt hơn khi dùng alopurinol riêng rẽ.

Probenecid làm giảm thanh thải của alopurinol ribosid đường uống. Sự phối hợp 2 thuốc này có tác dụng làm hạ acid uric máu tốt hơn dùng các thuốc riêng rẽ.

Thuốc lợi niệu: Thiazid và acid ethacrynic dùng cùng alopurinol có thể làm tăng nồng độ oxipurinol trong huyết thanh, do đó làm tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng của alopurinol, bao gồm các phản ứng quá mẫn (đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận). Tuy nhiên alopurinol được dùng an toàn với thiazid để làm giảm sự tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi niệu. Theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều alopurinol ở bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và thiazid.

Clopropamid: Alopurinol và clopropamid gây ra tác dụng không mong muốn ở gan - thận, lưu ý khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Alopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid, phải quan sát các dấu hiệu của hạ glucose huyết quá mức (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận).

Dùng đồng thời co-trimoxazol với alopurinol có thể gây giảm số lượng tiểu cầu.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30$_{o}$C, chỗ khô, tránh ánh sáng.

Bột alopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25$_{o}$C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

Tương kỵ

Alopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustin, cefotaxim natri, clormethin hydroclorid, clorpromazin hydroclorid, cimetidin hydroclorid, clindamycin phosphat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diphenhydramin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, doxycyclin hyclat, droperidol, floxuridin, gentamicin sulfat, haloperidol lactat, hydroxyzin hydroclorid, idarubicin hydroclorid, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolon, natri sucinat, metoclopramid hydroclorid, minocyclin hydroclorid, nalbuphin hydroclorid, netilmicin sulfat, ondansetron hydroclorid, pethidin hydroclorid, proclorperazin

edisilat, promethazin hydroclorid, natri bicarbonat, streptozocin, tobramycin sulfat và vinorelbin tartrat.

Quá liều và xử trí

Ngừng thuốc ngay lập tức. Rửa dạ dày nếu uống lượng thuốc lớn. Có thể thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Theo dõi chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu nếu nghi ngờ ngộ độc mạn (hình thành sỏi). Chỉ điều trị triệu chứng khi có phản ứng có hại của thuốc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Chăm sóc hỗ trợ, duy trì đủ nước.

Thông tin quy chế

Alopurinol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALPHA TOCOPHEROL

(Vitamin E)

Tên chung quốc tế: Alpha tocopherol.

Mã ATC: A11H A03.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Đơn vị: 1 đvqt là hoạt tính của 1 mg chế phẩm chuẩn của dl-alpha tocopheryl acetat. Theo đó, d-alpha tocopherol có hiệu lực là 1,49 đvqt/mg; dl-alpha tocopherol là 1,1 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl acetat là 1,36 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl sucinat là 1,21 đvqt/mg; dl-alpha tocopheryl sucinat là 0,89 đvqt/mg.

Đối với mục đích dinh dưỡng, hoạt tính vitamin E hiện nay được tính theo đương lượng alpha tocopherol (α-TE: α-tocopherol equivalent). Một α-TE là hoạt tính của: 1 mg d-alpha tocopherol (alpha tocopherol tự nhiên); 1,4 mg dl-alpha tocopherol; 1,1 mg d-alpha tocopheryl acetat; 1,5 mg dl-alpha tocopheryl acetat; 1,2 mg d-alpha tocopheryl sucinat; 1,7 mg dl-alpha tocopheryl sucinat.

Dạng dùng:

Viên nén 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.

Viên nang 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.

Viên nang dạng phân tán trong nước: 100 đvqt, 200 đvqt; 400 đvqt.

Viên nén hoặc viên bao đường 10, 50, 100 và 200 mg dl- alpha tocopheryl acetat.

Nang 200 mg, 400 mg, 600 mg.

Thuốc mỡ 5 mg/1 g.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 30, 50, 100 hoặc 300 mg/1 ml, tiêm bắp.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 50 đvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin E là một thuật ngữ chung để chỉ một số các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp. Nhóm chất quan trọng nhất là tocopherol, trong đó alpha tocopherol có hoạt tính mạnh nhất, được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và chủ yếu được sử dụng trong điều trị; các chất khác của nhóm tocopherol gồm beta, gamma và delta tocopherol, nhưng những chất này không dùng trong điều trị. Nhóm hợp chất khác có hoạt tính vitamin E là các tocotrienol.

Alpha tocopherol có trong tự nhiên dưới dạng đồng phân d (d-alpha tocopherol) có hoạt tính mạnh hơn dạng đồng phân dl (dl-alpha tocopherol) của alpha tocopherol tổng hợp.

Vitamin E là một vitamin tan trong dầu mỡ, phân bố rộng rãi trong thức ăn.

Nguồn vitamin E giàu nhất là dầu thực vật, đặc biệt là dầu mầm lúa mì, dầu hướng dương, dầu hạt bông; ngũ cốc và trứng cũng là nguồn giàu vitamin E. Lượng vitamin E trong thức ăn bị mất đi là do quá trình bảo quản và nấu nướng. Nhu cầu hàng ngày về vitamin E là khoảng 4 - 15 mg.

Thiếu vitamin E rất hiếm, chỉ xảy ra ở những người không có khả năng hấp thu vitamin E hoặc mắc 1 số bệnh di truyền ngăn cản duy trì nồng độ bình thường vitamin E trong máu.

Chức năng sinh học chính xác của vitamin E chưa được biết đầy đủ ở người.

Vitamin E được coi là một chất chống oxy hóa. Vitamin E ngăn chặn sự oxy hóa các acid béo cao phân tử chưa bão hòa (các acid này là thành phần của màng tế bào, phospholipid và lipoprotein huyết tương) cũng như các chất nhạy cảm với oxy khác như vitamin A và acid ascorbic (vitamin C). Các gốc tự do sinh ra do nhiều quá trình phản ứng trong tế bào có khả năng gây tác hại cho màng tế bào, protein và acid nucleic, dẫn đến rối loạn chức năng và gây bệnh cho tế bào. Vitamin E phản ứng với các gốc tự do, làm mất các gốc peroxyl (gốc peroxyl phản ứng với vitamin E nhanh gấp 1000 lần so với các acid béo cao phân tử chưa bão hòa).

Trong quá trình phản ứng, vitamin E không tạo thêm gốc tự do khác.

Do tính chất chống oxy hóa của vitamin E, đã có nhiều công trình nghiên cứu dùng vitamin E để làm làm giảm nhẹ chứng mất trí nhớ của bệnh Alzheimer sớm hoặc do lão hóa, bệnh thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi tác, ung thư, xơ cứng động mạch, bệnh mạch vành, đục thủy tinh thể... nhưng đến nay chưa được chứng minh hiệu quả rõ ràng. Một số nhà lâm sàng đã điều trị để làm giảm nguy cơ thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi tác như sau: Liều vitamin C 500

mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày. Bệnh Alzheimer và bệnh động mạch vành: Liều từ 200 – 800 đvqt/ngày. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả điều trị của thuốc đối với các bệnh này và cần lưu ý liều 400 mg/ngày trở lên có thể làm tăng tỷ lệ tử vong.

In vitro, vitamin E còn có tác dụng ngăn chống tan hồng cầu do các chất oxy hóa và làm tăng đáp ứng miễn dịch ở người cao tuổi khỏe mạnh, làm giảm kết tụ tiểu cầu.

Dược động học

Hấp thu: Để vitamin E hấp thu qua đường tiêu hóa, mật và tuyến tụy phải hoạt động bình thường. Lượng vitamin E hấp thu giảm khi liều dùng tăng lên. Khoảng 20 - 60% vitamin được hấp thu từ nguồn thức ăn. Ở người bệnh bị hội chứng hấp thu kém và trẻ đẻ non nhẹ cân, hấp thu vitamin E có thể giảm đi rất nhiều. Chế phẩm dạng phân tán trong nước có thể hấp thu qua ruột tốt hơn so với chế phẩm dạng dầu.

Phân bố: Thuốc vào máu qua vi thể dưỡng chấp trong bạch huyết rồi được vận chuyển tới gan. Vitamin E được tiết ra từ gan dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL) và nồng độ vitamin E trong huyết tương phụ thuộc vào sự tiết này. Chỉ 1 dạng đồng phân lập thể R-α-tocopherol được gan tái xuất tiết nhờ vào ái lực của alpha tocopherol đối với protein vận chuyển α-tocopherol của gan (α-TTP: α-tocopherol transfer protein). Vitamin E sau đó được phân bố rộng rãi vào tất cả các mô và dự trữ ở mô mỡ. Nồng độ bình thường của tocoferol trong huyết tương là 6 - 14 microgam/ml. Nồng độ vitamin E trong huyết tương dưới 5 microgam/ml hoặc dưới 800 microgam vitamin E/1 g lipid trong huyết tương trong vài tháng được xem như là phản ánh sự thiếu hụt vitamin E. Sau khi uống vitamin E liều cao, nồng độ tocopherol trong huyết tương có thể bị cao lên trong 1 - 2 ngày. Tổng dự trữ vitamin E trong cơ thể ước lượng 3 - 8 g và có thể đáp ứng được nhu cầu cơ thể trong 4 năm hoặc hơn khi chế độ ăn nghèo vitamin. Alpha tocopherol phân bố vào mắt, đạt được nồng độ cao hơn ở vùng giác mạc so với màng mạch hoặc thủy tinh thể. Nồng độ này có thể tăng lên khi bổ sung vitamin.

Vitamin E vào sữa, nhưng rất ít qua nhau thai. Nồng độ tocopherol trong huyết tương trẻ sơ sinh bằng 20 - 30% nồng độ ở người mẹ, trẻ sơ sinh nhẹ cân có nồng độ thấp hơn.

Thải trừ: Vitamin E chuyển hóa ở gan thành các glucuronid của acid tocopheronic và gamma-lacton của acid này, hầu hết liều dùng thải trừ chậm vào mật. Một số thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị và phòng thiếu vitamin E (chủ yếu là do bệnh lý: Trẻ em bị xơ nang tuyến tụy hoặc kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật hoặc thiếu betalipoprotein

huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng rất nhẹ cân khi đẻ hoặc do chế độ ăn thiếu vitamin E).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vitamin E hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Tỷ lệ viêm ruột hoại tử cần được chú ý khi điều trị vitamin E cho trẻ sơ sinh thiếu tháng có cân nặng dưới 1,5 kg.

Liều cao vitamin E được báo cáo là có khuynh hướng gây chảy máu ở bệnh nhân thiếu hụt vitamin K hoặc đang sử dụng thuốc chống đông máu.

Hội chứng giảm tiểu cầu, chứng gan to, lách to, cổ chướng và gây độc cho gan, thận, phổi xuất hiện ở một số trẻ sơ sinh thiếu tháng khi tiêm tĩnh mạch thuốc tiêm dl -alphatocopheryl acetat trong dung dịch polysorbat 20 và 80, nguyên nhân chưa được xác định rõ ràng, cũng có thể do sự tích lũy chất độc từ một hoặc nhiều thành phần trong thuốc tiêm.

Ảnh hưởng của vitamin E phần lớn chỉ được nghiên cứu trong vài tuần hoặc vài tháng, vì thế những ảnh hưởng mãn tính suốt đời khi dùng liều cao, kéo dài vẫn còn chưa rõ ràng. Tuy vậy, cần thận trọng khi điều trị và cần lưu ý liều cao vitamin E trên 400 IU/ngày hoặc cao hơn ở những người bị bệnh mãn tính có liên quan đến sự tăng lên của tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Thời kỳ mang thai

Trong thời kỳ mang thai, thiếu hoặc thừa vitamin E đều không gây biến chứng cho mẹ hoặc thai nhi. Nhu cầu vitamin E ở phụ nữ có thai và phụ nữ bình thường không khác nhau. Ở người mẹ được dinh dưỡng tốt, lượng vitamin E có trong thức ăn là đủ và không cần bổ sung. Nếu chế độ ăn kém, nên bổ sung cho đủ nhu cầu hàng ngày khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin E vào sữa. Sữa người có lượng vitamin E cao gấp 5 lần sữa bò và có hiệu quả hơn trong việc duy trì đủ lượng vitamin E trong huyết thanh cho trẻ đến 1 năm tuổi.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày trong khi cho con bú là 19 mg. Chỉ cần bổ sung cho mẹ khi thực đơn không cung cấp đủ lượng vitamin E cần cho nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vitamin E thường dung nạp tốt. ADR có thể xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài, tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng cho trẻ đẻ non, nhẹ cân lúc mới sinh.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt.

Mắt: Mờ mắt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, viêm ruột hoại tử.

Nội tiết và chuyển hóa: Bất thường ở tuyến sinh dục, đau nhức vú, tăng cholesterol và triglycerid huyết thanh, giảm thyroxin và triiodothyronin huyết thanh.

Thận: Creatin niệu, tăng creatin kinase huyết thanh, tăng estrogen và androgen trong nước tiểu.

Khác: Phát ban, viêm da, mệt mỏi, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Vitamin E nên dùng qua đường uống. Nếu không uống được, hoặc nghi ngờ hấp thu kém, có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng nhẹ cân: 25 - 50 đvqt/ngày, đạt được nồng độ bình thường trong vòng 1 tuần.

Ở trẻ em thiếu hụt vitamin E do hội chứng kém hấp thu: Uống vitamin E dạng phân tán trong nước với liều 1 đvqt/kg hàng ngày đến khi nồng độ tocopherol huyết tương tăng lên đến giới hạn bình thường và duy trì nồng độ bình thường trong vòng 2 tháng.

Người lớn: 60 - 70 đvqt/ngày.

Phòng thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh nhẹ cân: Liều vitamin E là 5 đvqt/ngày trong vài tuần đầu sau khi sinh. Nồng độ tocopherol huyết tương nên được kiểm soát.

Người lớn: 30 đvqt/ngày.

Dự phòng bệnh võng mạc mắt ở trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc loạn sản phế quản phổi thứ phát sau liệu pháp oxy: 15 - 30 đvqt/kg (10 - 20 mg alphatocopherol/kg) mỗi ngày để duy trì nồng độ tocopherol huyết tương giữa 1,5 - 2 microgam/ml (không khuyến cáo).

Xơ nang tuyến tụy: 100 - 200 mg dl-alphatocopheryl acetat hoặc khoảng 67 - 135 mg d-alphatocopherol.

Bệnh thiếu betalipoprotein - máu: 50 - 100 mg dl-alphatocopheryl acetat/kg hoặc 33 - 67 mg d-alphatocopherol/kg.

Bệnh thiếu máu beta-thalassemia: Uống: 750 đvqt/ngày.

Bệnh tế bào hồng cầu hình liềm: Uống: 450 đvqt/ngày.

Tương tác thuốc

Vitamin E hoặc dạng chuyển hóa làm giảm hiệu quả của vitamin K và làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông máu.

Dùng đồng thời vitamin E và acid acetylsalicylic có nguy cơ gây chảy máu.

Vitamin E có thể làm tăng hấp thu, sử dụng và dự trữ vitamin A. Vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị thoái hóa do oxy hóa làm cho nồng độ vitamin A trong tế bào tăng lên; vitamin E cũng bảo vệ chống lại tác dụng của chứng thừa vitamin A.

Tuy nhiên, các tác dụng này còn đang tranh luận.

Vitamin E liều trên 10 đvqt/kg có thể làm chậm đáp ứng của việc điều trị sắt ở trẻ em thiếu máu do thiếu sắt. Trẻ sơ sinh nhẹ cân được bổ sung sắt có thể làm tăng thiếu máu tan máu do thiếu hụt vitamin E.

Sử dụng quá thừa dầu khoáng có thể làm giảm hấp thu vitamin E.

Colestyramin, colestipol, orlistat có thể cản trở hấp thu vitamin E. Sử dụng cách nhau ít nhất 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Để trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Dạng acetat và sucinat không ổn định với kiềm.

Thông tin quy chế

Vitamin E có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ALPRAZOLAM

Tên chung quốc tế: Alprazolam.

Mã ATC: N05B A12.

Loại thuốc: Chống lo âu, chống hoảng sợ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Dung dịch uống: 0,1 mg/ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alprazolam là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngắn chống lo âu, chống trầm cảm và được kê đơn rộng rãi trong điều trị các tình trạng lo âu, hoảng sợ.

Alprazolam tan trong lipid do đó thấm được vào hệ thần kinh trung ương.

Alprazolam làm tăng dẫn truyền acid gamma aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh gây ức chế trong não do gắn vào các thụ thể benzodiazepin đặc hiệu. Trong cơ thể, GABA ức chế đáng kể sự dẫn truyền của nhiều chất dẫn

truyền trung gian quan trọng như noradrenalin, serotonin, dopamin và acetylcholin.

Các benzodiazepin chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không chữa được nguyên nhân gây bệnh. Dùng thuốc kéo dài sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc này chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.

Dược động học

Sau khi uống liều duy nhất, thuốc được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Nửa đời trung bình huyết tương là 11 đến 15 giờ. 70 đến 80% alprazolam được gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Alprazolam được chuyển hóa chủ yếu qua quá trình oxy - hóa ở gan được xúc tác bởi cytochrom P_{450} 3A4 và P_{450} 2D6 để tạo ra các chất chuyển hóa ban đầu là alpha-hydroxyalprazolam và 4-hydroxyalprazolam. Cả hai chất này đều có ái lực với thụ thể benzodiazepin thấp hơn alprazolam và nồng độ trong huyết tương cũng thấp hơn alprazolam 10%. Trong huyết tương, nồng độ của chất chuyển hóa 4- hydroxyalprazolam lớn hơn nồng độ của alpha-hydroxyalprazolam, nhưng trong nước tiểu dẫn chất alpha-hydroxyalprazolam có nồng độ cao hơn nhiều so với 4- hydroxyalprazolam. Điều này có thể do tính chất không ổn định *in vitro* của dẫn chất 4-hydroxyalprazolam. Các thuốc ức chế P_{450} làm giảm chuyển hóa và giảm thanh thải alprazolam nên làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc. Cần chú ý khi dùng đồng thời alprazolam với các thuốc ức chế coenzym CYP3A (ví dụ; fluoxetin, diltiazem, kháng sinh nhóm macrolid, isoniazid, sertralin, paroxetin, nước bưởi, amiodaron).

Sinh khả dụng đường uống của thuốc là 88% ± 16%. Thải trừ qua thận bình thường là 20% liều dùng. Độ thanh thải trung bình là 0,74 ± 0,14 ml/phút/kg. Thể tích phân bố trung bình là 0,72 ± 0,12 lít/kg thể trọng. Độ thanh thải chuyển hóa giảm, nửa đời thải trừ tăng ở người bị béo phì, xơ gan, ở người cao tuổi. Để cắt ngay các cơn hoảng sợ, có thể cần đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn.

Chỉ định

Các hội chứng hoảng sợ, có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống; các trạng thái lo âu liên quan đến chứng trầm cảm, có hoặc không có các yếu tố tâm - thể.

Chống chỉ định

Suy hô hấp mạn tính hoặc cấp tính, yếu cơ hô hấp, hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Nhược cơ.

Suy gan nặng.

Rối loạn tâm thần mạn tính.

Người quá mẫn với các benzodiazepin.

Người mắc bệnh glôcôm góc hẹp cấp tính.

Thận trọng

Phải giảm liều đối với người cao tuổi, người suy gan và thận, nhược cơ, suy hô hấp (như hen, viêm phế quản mạn, bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giảm thông khí). Việc điều trị kết hợp với các thuốc khác có tác dụng ở thần kinh trung ương sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ; không được uống rượu trong thời gian điều trị.

Giống các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên alprazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thận trọng khi dùng đồng thời alprazolam với ketoconazol, itraconazol và các thuốc chống nấm khác thuộc nhóm azol, vì các thuốc này làm giảm đáng kể sự chuyển hóa qua quá trình oxy - hóa nhờ cytochrom P_{450} 3A ở gan.

Không dùng thuốc đơn thuần đối với bệnh nhân bị lo âu có trầm cảm.

Không dùng thuốc tiêm có chứa benzyl alcol cho trẻ sơ sinh.

Thuốc gây buồn ngủ, ảnh hưởng đến vận hành máy móc, xe cộ.

Thời kỳ mang thai

Alprazolam qua được nhau thai, nếu điều trị kéo dài có thể gây hạ huyết áp, hạ calci huyết, giảm chức năng hô hấp và hạ thân nhiệt ở trẻ mới sinh. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chuyển hóa của các thuốc benzodiazepin ở trẻ sơ sinh chậm hơn ở người lớn nên có thể gây tích lũy các thuốc benzodiazepin và các chất chuyển hóa của chúng; do đó người mẹ đang cho con bú nếu sử dụng các thuốc nhóm này có thể gây tình trạng an thần, bỏ bú và sút cân ở trẻ. Theo nguyên tắc chung, người mẹ đang điều trị với alprazolam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến alprazolam (buồn ngủ, an thần...) là tác dụng chủ vận chủ yếu của benzodiazepin và thường gia tăng khi nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng cao.

Buồn ngủ và giảm khả năng phản ứng trước những bất trắc xảy ra khi đi đường hoặc trong công việc là những triệu chứng đã gặp ở ít nhất 30 - 40% người bệnh dùng thuốc, nhưng thường sẽ giảm sau ít ngày điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ gà.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu, run đầu chi, rối loạn đồng vận.

Tiêu hóa: Đau dạ dày - ruột.

Mắt: Nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: Phản ứng đảo ngược (thí dụ dễ kích động), gây gổ, ảo giác, mất trí nhớ, lú lẫn (ở người cao tuổi).

Tiêu hóa: Khô miệng.

Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, giảm ham muốn tình dục.

Khác: Kích ứng da, đau khớp, rối loạn thông số huyết học.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống. Uống các thuốc nhóm benzodiazepin (trong đó có alprazolam) cùng với nước bưởi sẽ làm tăng sinh khả dụng của thuốc; vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời hai loại này. Dùng thuốc nước đậm đặc cần phải pha loãng trong ít nhất là 30 ml dung môi (nước, nước hoa quả, xô - đa) hoặc với thức ăn mềm lỏng (cháo, sốt táo) ngay trước khi uống. Viên thuốc tan trong miệng phải được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi lọ đựng. Nếu chỉ uống nửa viên thì phải bỏ đi nửa còn lại vì không ổn định. Phải lấy viên thuốc bằng tay thật khô rồi đặt vào lưỡi. Thuốc tan nhanh trong nước bọt; sau đó có thể nuốt (với nước hoặc không). Khi mở lọ thuốc lần đầu thì hãy bỏ miếng bông đậy; sau khi lấy thuốc phải đậy và bịt chặt lọ thuốc để tránh ẩm.

Nếu dùng viên thuốc giải phóng chậm, nên uống ngày một lần, vào buổi sáng.

Nếu uống vào buổi tối, nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ cao hơn 30% và xuất hiện sớm hơn 1 giờ. Phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn vỡ. Sinh khả dụng trong trường hợp này hoàn toàn bằng sinh khả dụng của viên thuốc thông thường nhưng tốc độ hấp thu ở ống tiêu hóa chậm hơn. Điều này khiến cho nồng độ thuốc trong huyết tương tương đối ổn định và được duy trì trong khoảng 5 đến 11 giờ sau khi uống. Thức ăn chỉ ảnh hưởng tới tốc độ hấp thu, không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu khi dùng viên giải phóng chậm: Nồng độ đỉnh huyết tương tăng 25% khi uống viên giải phóng chậm 2 giờ sau bữa ăn nhiều mỡ; thời gian đạt tới nồng độ đỉnh rút ngắn 1/3 so với uống thuốc ngay sau khi ăn nhưng có thể dài hơn 1/3 nếu uống trước khi ăn 1 giờ hoặc hơn.

Liều dùng tùy theo từng trường hợp và bao giờ cũng phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng (nhất là ở người cao tuổi, người sa sút trí tuệ, người mắc bệnh gan, béo phì hay có albumin huyết thấp) để tránh hiện tượng an thần quá mức. Nếu lo âu xuất hiện lúc sáng sớm hoặc các triệu chứng xuất hiện giữa các lần uống thuốc giải phóng nhanh ở bệnh nhân trước đó đã ổn định thì cần phải điều chỉnh liều hoặc duy trì liều hàng ngày nhưng chia thành nhiều liều nhỏ hơn để uống nhiều lần hơn.

Các liều dùng để điều trị lo âu dưới đây được áp dụng với dạng thuốc giải phóng nhanh. Hiện nay, thuốc dạng giải phóng chậm chưa được dùng để điều trị lo âu.

Điều trị các trạng thái lo âu: Uống 0,25 - 0,50 mg/lần; 3 lần/ngày; khi cần thiết cứ cách 3 - 4 ngày có thể tăng tới liều tối đa 3 hoặc 4 mg/ngày. Người cao tuổi hoặc người bệnh thể trạng yếu nên bắt đầu với liều 0,25 mg/lần; 2 – 3 lần/ngày. Có thể tăng dần liều này, nếu xét cần thiết và nếu dung nạp được thuốc.

Điều trị các trạng thái hoảng sợ: Nên dùng liều bắt đầu là 0,5 mg/lần, uống 3 lần/ngày; nhiều người bệnh cần tới 5 - 6 mg/ngày và đôi khi tới 10 mg/ngày mới đủ để đáp ứng. Tăng liều khi cần thiết, cách 3 hoặc 4 ngày có thể tăng nhưng lượng gia tăng không được quá 1 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ, nhưng sau một thời gian dài hết cơn hoảng sợ, có thể giảm liều dần có theo dõi cẩn thận. Với dạng thuốc giải phóng chậm: Liều tùy từng trường hợp; liều thường dùng ở người lớn là 3 - 6 mg/ngày, uống một lần. Nếu cần liều cao hơn nên tăng liều thận trọng để tránh tác dụng phụ. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/ngày uống một lần; sau đó nếu cần thì cứ mỗi 3 - 4 ngày lại tăng, mỗi lần tăng không quá 1 mg/ngày. Tăng liều cho đến khi có tác dụng, đến khi xuất hiện không dung nạp thuốc, liều tối đa là 10 mg ngày một lần.

Điều trị duy trì và giảm liều: Việc giảm liều phải từ từ và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu các triệu chứng không mong muốn của thuốc xuất hiện, phải trở về liều trước đó và sau khi đã ổn định lại việc giảm liều phải từ từ hơn.

Cần chia làm nhiều liều nhỏ, uống 3 - 4 lần/ngày vào lúc tỉnh thức trong ngày (với thuốc giải phóng nhanh), uống một lần vào buổi sáng (với thuốc giải phóng chậm).

Nếu chuyển từ dùng thuốc giải phóng nhanh sang thuốc giải phóng chậm vẫn dùng tổng liều trong một ngày như trước nhưng uống liều đó làm một lần chứ không chia nhiều lần. Với bệnh nhân dùng liều trên 4 mg/ngày, cần đánh giá định kỳ và phải xem xét việc giảm liều.

Khi ngừng điều trị phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn, mỗi lần giảm 0,5 mg, cách 3 ngày giảm một lần, cho tới lúc còn 2 mg/ngày sẽ giảm mỗi lần 0,25 mg, cách 3 ngày giảm một lần cho đến hết.

Liều dùng điều trị chống lo âu cho trẻ em tới 18 tuổi, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Ở người lớn, có thể dùng thuốc theo đường thụt hoặc đặt thuốc (dạng viên đạn) vào hậu môn trong trường hợp không uống được.

Chỉ tiêm bắp khi không thể dùng thuốc theo đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương sẽ tăng lên khi dùng các benzodiazepin (kể cả alprazolam) đồng thời với các thuốc hướng thần, các thuốc chống co giật,

các thuốc kháng histamin, rượu và các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

Alprazolam làm tăng tác dụng của rượu.

Các thuốc ức chế chuyển hóa alprazolam qua cytochrom P_{450} 3A làm giảm mạnh chuyển hóa và độ thanh thải của alprazolam; do đó không dùng alprazolam cho người bệnh đang điều trị với những thuốc này (thí dụ các thuốc chống nấm nhóm azol như itraconazol, ketoconazol). Những thuốc dưới đây là những chất ức chế cytochrom P_{450} 3A có thể có ý nghĩa lâm sàng, nên cần phải thận trọng khi dùng phối hợp với alprazolam: Cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, propoxyphen, các thuốc tránh thai uống.

Những thuốc sau có khả năng làm giảm chuyển hóa và thanh thải alprazolam nên cần tránh dùng đồng thời hoặc phải rất thận trong khi dùng đồng thời với alprazolam: diltiazem, isoniazid, các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin), sertralin, paroxetin, ergotamin, cyclosporin, amiodaron, nicardipin và nifedipin, delavirdin.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ trong khoảng từ 15 đến 30ºC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, rối loạn điều phối động tác, ức chế hô hấp, giảm phản xạ và hôn mê. Tử vong do quá liều alprazolam cũng đã xảy ra. Những trường hợp tử vong vì quá liều do dùng phối hợp một benzodiazepin (kể cả alprazolam) và rượu cũng đã được thông báo.

Xử trí: theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp cho người bệnh. Cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung phải tiến hành rửa dạ dày ngay. Phải bảo đảm thông khí đường thở, truyền dịch. Nếu huyết áp hạ có thể dùng các thuốc làm tăng huyết áp.

Việc thẩm phân chỉ có giá trị hạn chế. Khi xử trí dùng thuốc quá liều do cố ý, phải nhớ là người bệnh có thể đã uống nhiều thuốc khác nhau.

Flumazenil là chất đối kháng đặc hiệu thụ thể benzodiazepin, được chỉ định để xử trí một phần hoặc toàn bộ các tác dụng an thần của các benzodiazepin và có thể dùng trong các trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều của một benzodiazepin.

Flumazenil chỉ được dùng như một thuốc phụ trợ trong điều trị quá liều các benzodiazepin. Sau khi điều trị với flumazenil người bệnh phải được tiếp tục theo dõi thêm về các tác dụng an thần trở lại, suy giảm hô hấp và các tác dụng tồn dư khác của benzodiazepin trong một thời gian thích hợp. Thầy thuốc phải chú ý đến nguy cơ xảy ra co giật khi điều trị bằng flumazenil, đặc biệt ở những người sử dụng benzodiazepin dài ngày.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

AMBROXOL

Tên chung quốc tế: Ambroxol.

Mã ATC: R05C B06.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ambroxol chủ yếu được dùng dưới dạng muối hydroclorid.

Viên nén 30 mg; dung dịch uống, lọ 50 ml: 30 mg/5 ml; thuốc tiêm: 15 mg/2 ml; khí dung: 15 mg/2 ml; sirô: 15 mg/5 ml, 30 mg/5 ml; nang giải phóng chậm 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ambroxol là một chất chuyển hóa của bromhexin, có tác dụng và công dụng tương tự như bromhexin. Ambroxol có tác dụng làm đờm lỏng hơn, ít quánh hơn nên dễ bị tống ra ngoài, vì vậy thuốc có tác dụng long đờm. Một vài tài liệu có nêu ambroxol cải thiện được triệu chứng và làm giảm số đợt cấp tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy ambroxol có tính chất kháng viêm và có hoạt tính của chất chống oxy hóa. Ngoài ra, ambroxol còn có tác dụng gây tê tại chỗ thông qua chẹn kênh natri ở màng tế bào. Ambroxol có thể kích thích tổng hợp và bài tiết chất diện hoạt phế nang. Thuốc đã được coi là một chất hoạt hóa chất diện hoạt phế nang. Tuy vậy, thuốc không có hiệu quả khi dùng cho người mẹ để phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, nhưng thuốc có hiệu quả khiêm tốn khi điều trị sớm cho trẻ nhỏ phát bệnh.

Khí dung ambroxol có tác dụng đối với người bệnh ứ protein phế nang, mà không chịu rửa phế quản. Ambroxol cũng có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, tác dụng này phụ thuộc vào liều. Liều tối thiểu có hiệu quả làm giảm acid uric huyết tương khoảng 250 - 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều cao tới 1 g vẫn dung nạp tốt.

Dược động học:

Ambroxol hấp thu nhanh sau khi uống, thuốc khuếch tán nhanh từ máu đến mô với nồng độ thuốc cao nhất trong phổi. Sinh khả dụng khoảng 70%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ sau khi dùng thuốc. Với liều điều trị, thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 90%. Nửa đời trong huyết tương từ 7 - 12 giờ. Ambroxol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thuốc bài tiết qua thận khoảng 83%.

Chỉ định

Các bệnh cấp và mạn tính ở đường hô hấp có kèm tăng tiết dịch phế quản không bình thường, đặc biệt trong đợt cấp của viêm phế quản mạn, hen phế quản.

Chống chỉ định

Người bệnh đã biết quá mẫn với ambroxol hoặc các thành phần của thuốc.

Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

Thận trọng

Cần chú ý với người bị loét đường tiêu hóa và các trường hợp ho ra máu, vì ambroxol có thể làm tan các cục đông fibrin và làm xuất huyết trở lại. Chỉ điều trị ambroxol một đợt ngắn, không đỡ phải thăm khám lại.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nói đến tác dụng xấu khi dùng thuốc trong lúc mang thai. Dù sao cũng cần thận trọng khi dùng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về nồng độ của bromhexin cũng như ambroxol trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tai biến nhẹ, chủ yếu sau khi tiêm như ợ nóng, khó tiêu, đôi khi buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Dị ứng, chủ yếu phát ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng kiểu phản vệ cấp tính, nặng, nhưng chưa chắc chắn là có liên quan đến ambroxol, miệng khô, và tăng các transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Uống: uống với nước sau khi ăn.

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 15 - 30 mg/lần, ngày 2 lần.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Khí dung:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Tương tác thuốc

Dùng ambroxol với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin) làm tăng nồng độ kháng sinh trong nhu mô phổi.

Không phối hợp ambroxol với một thuốc chống ho (thí dụ codein) hoặc một thuốc làm khô đờm (thí dụ atropin): Phối hợp không hợp lý.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Chưa có báo cáo về dấu hiệu quá liều. Nếu xảy ra, cần ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Ambroxol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AMITRIPTYLIN

Tên chung quốc tế: Amitriptyline.

Mã ATC: N06A A09.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Amitriptylin hydroclorid 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Thuốc tiêm: Amitriptylin 10 mg/ml.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm giảm lo âu và có tác dụng an thần. Cơ chế tác dụng của amitriptylin là ức chế tái nhập các monoamin (amin đơn), serotonin và noradrenalin ở các nơron monoaminergic (tế bào thần kinh amin đơn). Tác dụng ức chế tái nhập noradrenalin và serotonin được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc. Amitriptylin cũng có tác dụng kháng cholinergic ở cả thần kinh trung ương và ngoại vi.

Dược động học

Amitriptylin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêm và đường uống (sau khi tiêm bắp 5 - 10 phút và sau khi uống 30 - 60 phút). Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2-12 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Amitriptylin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết nhiều với protein huyết tương và mô. Với liều thông thường, 30 - 50% thuốc đào thải trong vòng 24 giờ.

Amitriptylin chuyển hóa bằng cách khử N-methyl và hydroxyl hóa. Trên thực tế hầu hết liều thuốc được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Có rất ít amitriptylin ở dạng không chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu; qua mật và theo phân. Có sự khác nhau nhiều về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể sau khi uống một liều thông thường nên nửa đời trong huyết tương và nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi nhiều (từ 9 đến 50 giờ) giữa các cá thể. Amitriptylin không gây nghiện.

Chỉ định

Điều trị trầm cảm, đặc biệt trầm cảm nội sinh (loạn tâm thần hưng trầm cảm).

Thuốc có ít tác dụng đối với trầm cảm phản ứng.

Điều trị chọn lọc một số trường hợp đái dầm ban đêm ở trẻ em lớn (sau khi đã loại bỏ biến chứng thực thể đường tiết niệu bằng các trắc nghiệm thích hợp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amitriptylin.

Không được dùng đồng thời với các chất ức chế monoaminoxydase.

Không dùng trong giai đoạn hồi phục ngay sau nhồi máu cơ tim.

Không dùng cho người bị suy gan nặng.

Không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi vì tác dụng và độ an toàn chưa được xác định.

Thận trọng

Có tiền sử động kinh; bí tiểu tiện và phì đại tuyến tiền liệt; suy giảm chức năng gan; tăng nhãn áp góc hẹp; bệnh tim mạch (loạn nhịp, blốc); bệnh cường giáp hoặc đang điều trị với các thuốc tuyến giáp, u tế bào ưa crom, suy gan.

Người bệnh đã điều trị với các chất ức chế monoamin oxydase, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu điều trị bằng amitriptylin.

Dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng qua được nhau thai. Amitriptylin, nortriptylin gây an thần và bí tiểu tiện ở trẻ sơ sinh. Tốc độ giảm các triệu chứng từ vài ngày đến vài tuần phụ thuộc vào tốc độ giảm nồng độ thuốc ở trẻ sơ sinh. Vì vậy trong ba tháng cuối thai kỳ, amitriptylin chỉ được dùng với chỉ định nghiêm ngặt, cần cân nhắc lợi ích của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Amitriptylin và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa mẹ với lượng có thể ảnh hưởng đáng kể cho trẻ em ở liều điều trị. Cần phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng có hại chủ yếu biểu hiện tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Các tác dụng này thường được kiểm soát bằng giảm liều. Phản ứng có hại hay gặp nhất là an thần quá mức (20%) và rối loạn điều tiết (10%).

Phản ứng có hại và phản ứng phụ nguy hiểm nhất liên quan đến hệ tim mạch và nguy cơ co giật. Tác dụng gây loạn nhịp tim giống kiểu quinidin, làm chậm dẫn truyền và gây co bóp. Phản ứng quá mẫn cũng có thể xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: An thần quá mức, mất định hướng, ra mồ hôi, tăng thèm ăn, chóng mặt, nhức đầu.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh, hồi hợp, thay đổi điện tâm đồ (sóng T dẹt hoặc đảo ngược), blốc nhĩ-thất, hạ huyết áp thế đứng.

Nội tiết: Giảm tình dục, liệt dương.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, khô miệng, thay đổi vị giác.

Thần kinh: Mất điều phối.

Mắt: Khó điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù mặt, phù lưỡi.

Thần kinh: Dị cảm, run.

Tâm thần: Hưng cảm, hưng cảm nhẹ, khó tập trung, lo âu, mất ngủ, ác mộng.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ngất, sốt, phù, chán ăn.

Máu: Mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: To vú ở đàn ông, sưng tinh hoàn, tăng tiết sữa, giảm bài tiết ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, mày đay, ban xuất huyết, mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da, tăng transaminase.

Thần kinh: Cơn động kinh, rối loạn vận ngôn, triệu chứng ngoại tháp.

Tâm thần: Ảo giác (người bệnh tâm thần phân liệt), tình trạng hoang tưởng (người bệnh cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm gặp tăng mệt mỏi, buồn ngủ vào buổi sáng, và cả hạ huyết áp thế đứng vào buổi sáng nếu người bệnh dùng một liều duy nhất vào lúc đi ngủ. Sốt cao đã xảy ra khi sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc an thần kinh, đặc biệt khi thời tiết nóng.

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và tổn thương não có khuynh hướng phản ứng kháng cholinergic hơn người bệnh trung niên. Các người bệnh đó cần dùng liều thấp hơn. Bệnh thần kinh ngoại vi, hôn mê và đột quỵ (tai biến mạch não) là những phản ứng phụ hiếm xảy ra. Tuy nhiên không thể xác định được mối liên quan nhân - quả với điều trị bằng amitriptylin.

Theo dõi khi ngừng thuốc: Ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị kéo dài có thể gây nhức đầu, buồn nôn, khó chịu toàn thân. Giảm liều từ từ có thể gây ra các triệu chứng thoảng qua như kích thích, kích động, rối loạn giấc ngủ và mơ; các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần.

Một số rất ít trường hợp hưng cảm xảy ra từ 2 đến 7 ngày sau khi ngừng điều trị dài ngày với các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo từng trường hợp cụ thể.

Nếu lúc bắt đầu trị liệu không dùng được thuốc theo đường uống, có thể dùng theo đường tiêm bắp nhưng phải chuyển sang dùng đường uống ngay khi có thể được; liều dùng vẫn như trước.

Vị thành niên và người cao tuổi dung nạp thuốc kém.

Phải theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm tình trạng trầm cảm tăng lên, xuất hiện ý đồ tự sát, có thay đổi bất thường về hành vi, nhất là vào lúc bắt đầu trị liệu hoặc mỗi khi thay đổi liều.

Nên bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Liều ban đầu cho người bệnh ngoại trú: 75 mg/ngày, chia ba lần. Nếu cần có thể tăng tới 150 mg/ngày. Cũng có thể uống làm một lần vào lúc đi ngủ (có thể đỡ buồn ngủ lúc ban ngày). Liều tăng được ưu tiên dùng buổi chiều hoặc buổi tối. Tác dụng giải lo và an thần xuất hiện rất sớm, còn tác dụng chống trầm cảm có thể trong vòng 3 - 4 tuần điều trị, thậm chí nhiều tuần sau mới thấy được. Điều quan trọng là phải tiếp tục điều trị thời gian dài để có thể đánh giá kết quả.

Thường ít nhất là 3 tuần. Nếu tình trạng của người bệnh không cải thiện trong vòng 1 tháng, cần đi khám thầy thuốc chuyên khoa.

Liều duy trì ngoại trú: 50 - 100 mg/ngày. Với người bệnh thể trạng tốt, dưới 60 tuổi, liều có thể tăng lên đến 150 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Tuy nhiên, liều 25 - 40 mg mỗi ngày có thể đủ cho một số người bệnh. Khi đã đạt tác dụng đầy đủ và tình trạng bệnh đã được cải thiện, nên giảm liều xuống đến liều thấp nhất có thể được để duy trì tác dụng. Tiếp tục điều trị duy trì 3 tháng hoặc lâu hơn để giảm khả năng tái phát. Ngừng điều trị cần thực hiện dần từng bước và theo dõi chặt chẽ vì có nguy cơ tái phát.

Đối với người bệnh điều trị tại bệnh viện: Liều ban đầu lên đến 100 mg/ngày, cần thiết có thể tăng dần đến 200 mg/ngày, một số người cần tới 300 mg. Người bệnh cao tuổi và người bệnh trẻ tuổi (thiếu niên) dùng liều thấp hơn, 50 mg/ngày, chia thành liều nhỏ.

Phối hợp thuốc tiêm và thuốc viên: Một số trường hợp có thể bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong khoảng 1 tuần, liều ban đầu: 20 - 30 mg/lần, 4 lần/ngày. Tác dụng do tiêm tỏ ra nhanh hơn uống. Sau đó chuyển sang thuốc uống, càng sớm càng tốt.

Hướng dẫn điều trị cho trẻ em:

Tình trạng trầm cảm: Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi (do thiếu kinh nghiệm).

Thiếu niên: Liều ban đầu: 10 mg/lần, 3 lần/ngày và 20 mg lúc đi ngủ. Cần thiết có thể tăng dần liều, tuy nhiên liều thường không vượt quá 100 mg/ngày.

Đái dầm ban đêm ở trẻ lớn: Liều gợi ý cho trẻ 6 - 10 tuổi: 10 - 20 mg uống lúc đi ngủ; trẻ trên 11 tuổi: 25 - 50 mg uống trước khi đi ngủ. Điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Nhận xét:

Nguy cơ tự tử vẫn còn trong quá trình điều trị cho đến khi bệnh đã thuyên giảm.

Việc điều trị trầm cảm kèm theo tâm thần phân liệt phải luôn phối hợp với các thuốc an thần kinh vì các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm cho các triệu chứng loạn thần nặng hơn.

Ở người bệnh hưng - trầm cảm, tăng nguy cơ xảy ra và kéo dài giai đoạn hưng cảm. Đối với người động kinh, cần điều trị chống động kinh một cách phù hợp để bù trừ cho nguy cơ tăng cơn trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gây ngủ có thể gây ra tai nạn trong khi lao động, lái xe...

Nhạy cảm rượu có thể gia tăng trong khi điều trị. Nguy cơ tăng nhãn áp cấp tính có thể xảy ra. Nguy cơ sâu răng là biến chứng thông thường khi điều trị thời gian dài.

Tương tác thuốc

Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng với chất ức chế monoamin oxidase là tương tác có tiềm năng gây nguy cơ tử vong.

Phối hợp với phenothiazin gây tăng nguy cơ lên cơn động kinh.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế enzym gan, nếu phối hợp với các thuốc chống đông, có nguy cơ tăng tác dụng chống đông lên hơn 300%.

Các hormon sinh dục, thuốc chống thụ thai uống làm tăng khả dụng sinh học của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Khi dùng physostigmin để đảo ngược tác dụng của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng trên hệ thần kinh trung ương (điều trị lú lẫn, hoang tưởng, hôn mê) có thể gây blốc tim, rối loạn dẫn truyền xung động, gây loạn nhịp.

Với levodopa, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm có thể làm dạ dày đẩy thức ăn chậm, do đó làm giảm sinh khả dụng của levodopa.

Cimetidin ức chế chuyển hóa các thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu có thể dẫn đến ngộ độc.

Clonidin, guanethidin hoặc guanadrel bị giảm tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc cường giao cảm làm tăng tác dụng trên tim mạch có thể dẫn đến loạn nhịp, nhịp nhanh, tăng huyết áp nặng, hoặc sốt cao.

Amitriptylin làm tăng tác dụng do đó làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tụt huyết áp thế đứng của các thuốc hạ huyết áp: Acetazolamid, amilorid, ether, furosemid, halothan, hydralazin, hydroclorothiazid, ketamin, methyldopa, natri nitroprusiat, nitơ oxyd, reserpin, spironolacton, thiopental.

Các thuốc làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp của amitriptylin: Artemether phối hợp với lumefantrin, clorphenamin, epinephrin, ether, haloperidol, halothan, ketamin, nitơ oxyd, procainamid, quinidin, thiopenthal.

Các thuốc làm tăng tác dụng phụ của amitriptylin: Các thuốc kháng muscarin (atropin, biperiden), các thuốc ức chế thần kinh trung ương (clorpheniramin, clorpromazin, fluphenazin).

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần của amitriptylin: Clonazepam, cloral hydrat, clorpheniramin, codein, diazepam, morphin, pethidin, rượu.

Các thuốc làm tăng nồng độ amitriptylin trong huyết tương, làm tăng độc tính của amitriptylin: Clorpromazin, cimetidin, fluphenazin, haloperidol, ritonavir, thuốc tránh thai dạng uống, verapamil.

Các thuốc làm giảm nồng độ amitriptylin trong huyết tương, do đó làm giảm tác dụng chống trầm cảm: Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Các thuốc bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với amitriptylin: Glycerin trinitrat, isosorbid dinitrat.

Amitriptylin làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh (do làm giảm ngưỡng co giật) như acid valproic, carbamazepin, ethosuxinid, phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm amitriptylin hydroclorid phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40$_o$C, tốt nhất là 15 - 30$_o$C; tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng vì có thể tạo thành ceton và tủa nếu để tiếp xúc với ánh sáng. Các viên nén amitriptylin hydroclorid phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ 15 - 30$_o$C. Tránh tiếp xúc với nhiệt độ trên 30$_o$C.

Tương kỵ

Không được pha loãng thuốc với nước ép nho hoặc đồ uống có chứa carbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, co giật (động kinh), mất tập trung, giãn đồng tử, rối loạn nhịp tim, ảo giác, kích động, thở nông, khó thở, yếu mệt, nôn, khô miệng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm:

Rửa dạ dày: Dùng than hoạt dưới dạng bùn nhiều lần;

Duy trì chức năng hô hấp, tuần hoàn và thân nhiệt;

Theo dõi chức năng tim mạch, ghi điện tâm đồ, theo dõi chặt chẽ nhịp tim (ít nhất 5 ngày);

Điều trị loạn nhịp: Dùng lidocain, kiềm hóa máu tới pH 7,4 - 7,5 bằng natri hydrocarbonat tiêm tĩnh mạch.

Xử trí co giật bằng cách dùng diazepam, lorazepam theo đường tĩnh mạch.

Không dùng phenytoin vì làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Thẩm phân phúc mạc, lọc máu, lợi niệu, không có tác dụng trong xử trí ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Vài ngày sau khi có vẻ hồi phục có thể xuất hiện các hội chứng nặng: Mê sảng, lú lẫn, giãy giụa, hoang tưởng, mất ý thức, co giật, rung giật cơ, tăng phản xạ, giảm thân nhiệt, huyết áp thấp, suy hô hấp và tim mạch, loạn nhịp tim nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Cần theo dõi và xử trí kịp thời.

Thông tin quy chế

Amitriptilin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

AMLODIPIN

Tên chung quốc tế: Amlodipine.

Mã ATC: C08C A01.

Loại thuốc: Chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp, chất đối kháng kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg amlodipin.

Nang: 5 mg, 10 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amlodipin là dẫn chất của dihydropyridin có tác dụng chẹn dòng vào calci qua màng tế bào. Amlodipin ngăn chặn kênh calci loại L phụ thuộc điện thế, tác động trên các cơ trơn mạch máu và tim.

Amlodipin có tác dụng chống tăng huyết áp bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn quanh động mạch ngoại biên và ít có tác dụng hơn trên kênh calci cơ tim. Vì vậy thuốc không làm dẫn truyền nhĩ thất ở tim kém đi và cũng không ảnh hưởng xấu đến lực co cơ tim. Amlodipin cũng có tác dụng tốt là giảm sức cản mạch máu thận, do đó làm tăng lưu lượng máu ở thận và cải thiện chức năng thận. Vì vậy thuốc cũng có thể dùng để điều trị người bệnh suy tim còn bù.

Amlodipin không có ảnh hưởng xấu đến nồng độ lipid trong huyết tương hoặc chuyển hóa glucose, do đó có thể dùng amlodipin để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường. Amlodipin có tác dụng tốt cả khi đứng, nằm cũng như ngồi và trong khi làm việc. Vì amlodipin tác dụng chậm, nên ít có nguy cơ hạ huyết áp cấp hoặc nhịp nhanh phản xạ.

Tác dụng chống đau thắt ngực: Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm toàn bộ lực cản ở mạch ngoại biên (hậu gánh giảm). Vì tần số tim không bị tác động, hậu gánh giảm làm công của tim giảm, cùng với giảm nhu cầu cung cấp oxy và năng lượng cho cơ tim. Điều này làm giảm nguy cơ đau thắt ngực. Ngoài ra, amlodipin cũng gây giãn động mạch vành cả trong khu vực thiếu máu cục bộ và khu vực được cung cấp máu bình thường. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho người bệnh đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal). Điều này làm giảm nhu cầu nitroglycerin và bằng cách này, nguy cơ kháng nitroglycerin có thể giảm. Thời gian tác dụng chống đau thắt ngực kéo dài 24 giờ. Người bệnh đau thắt ngực có thể dùng amlodipin phối hợp với thuốc chẹn beta và bao giờ cũng dùng cùng với nitrat (điều trị cơ bản đau thắt ngực).

Dược động học

Sinh khả dụng của amlodipin khi uống khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 đến 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn định

trong huyết tương đạt được 7 đến 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein - huyết tương cao (trên 98%). Độ thanh thải trong huyết tương tới mức bình thường vào khoảng 7 ml/phút/kg thể trọng do bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa trong gan.

Các chất chuyển hóa mất hoạt tính và bài tiết qua nước tiểu.

Ở người suy gan, nửa đời của amlodipin tăng, vì vậy có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các liều dùng.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị đau thắt ngực.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

Thận trọng

Với người giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim chưa được điều trị ổn định, loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế cơn co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, chúng có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giãn mạch ngoại biên.

Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai, dị tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng phụ thường gặp nhất của amlodipin là phù cổ chân, từ nhẹ đến trung bình, liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng placebo, tác dụng này gặp khoảng 3% trong số người bệnh điều trị với liều 5 mg/ngày và khoảng 11% khi dùng 10 mg/ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, nhức đầu, chóng mặt, đỏ bừng mặt và có cảm giác nóng, mệt mỏi, suy nhược.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Chuột rút.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp quá mức, nhịp tim nhanh, đau ngực.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Cơ, xương: Đau cơ, đau khớp.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi.

Da: Nổi mày đay.

Gan: Tăng enzym gan (transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase).

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Tâm thần: Lú lẫn.

Miễn dịch: Hồng ban đa dạng.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều phải phù hợp cho từng người bệnh. Nói chung, khởi đầu với liều bình thường là 2,5 - 5 mg/1 lần/ngày. Liều có thể tăng dần, cách nhau từ 7 - 14 ngày cho đến 10 mg/1 lần/ngày.

Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg/1 lần/ngày).

Trẻ em ≥ 6 tuổi: Liều thông thường có hiệu quả là 2,5 - 5 mg/1 lần/ngày. Chưa xác định được an toàn và hiệu quả với liều vượt quá 5 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin và có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn.

Lithi: Khi dùng cùng với amlodipin, có thể gây độc thần kinh, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ natri và dịch.

Các thuốc liên kết cao với protein (như dẫn chất coumarin, hydantoin...) phải dùng thận trọng với amlodipin, vì amlodipin cũng liên kết cao với protein nên nồng độ của các thuốc nói trên ở dạng tự do (không liên kết), có thể thay đổi trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40$_{o}$C, tốt nhất từ 15 - 30$_{o}$C trong bình kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc amlodipin rất hiếm.

Dùng 30 mg amlodipin cho trẻ em 1 tuổi rưỡi chỉ gây nhiễm độc "trung bình".

Trong trường hợp quá liều với thuốc chẹn calci, cách xử trí chung như sau:

Theo dõi tim mạch bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch cùng với rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nếu cần, phải điều chỉnh các chất điện giải. Trường hợp nhịp tim chậm và blốc tim, phải tiêm atropin 0,5 - 1 mg vào tĩnh mạch cho người lớn (với trẻ em, tiêm tĩnh mạch 20 - 50 microgram/1 kg thể trọng). Nếu cần, tiêm nhắc lại. Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 20 ml dung dịch calci gluconat (9 mg/ml) trong 5 phút cho người lớn; thêm isoprenalin 0,05 - 0,1 microgam/kg/phút hoặc adrenalin 0,05 - 0,3 microgam/kg/phút hoặc dopamin 4 – 5 microgam/kg/phút.

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn cần truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Khi cần, phải đặt máy tạo nhịp tim.

Trong trường hợp bị hạ huyết áp nghiêm trọng, phải tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, adrenalin. Nếu không tác dụng thì dùng isoprenalin phối hợp với amrinon. Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Amlodipin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AMOXICILIN VÀ KALI CLAVULANAT

Tên chung quốc tế: Amoxicillin and clavulanate potassium.

Mã ATC: J01C R02.

Loại thuốc: Kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin trihydrat và kali clavulanat. Dạng thuốc tiêm dùng amoxicilin natri và kali clavulanat. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan (Amox.) và acid clavulanic (Clav.).

Viên nén: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1, 4:1 hoặc 7:1 (250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg hoặc 875 mg/125 mg).

Viên phân tán: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1 (250 mg/125 mg).

Viên nhai được: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg hoặc 400 mg/57 mg).

Bột pha hỗn dịch để uống (chai, gói): Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg; hòa vào nước cho 5 ml hỗn dịch).

Bột pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 5:1 (500 mg/100 mg - dùng cho trẻ em và 1000 mg/200 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicilin và kali clavulanat là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicillin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta-lactamase trước đây kháng lại amoxicilin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta-lactamase của vi khuẩn để ức chế.

Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta-lactam gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta-lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicillin và acid clavulanic. *In vitro,* acid clavulanic thường ức chế penicilinase tụ cầu, betalactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis, Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta-lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris, Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond-Sykes typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta-lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của *Klebsiella pneumoniae*, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.

Acid clavulanic có thể thấm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.

Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:

Vi khuẩn Gram dương:

Loại ưa khí: *Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Corynebacterium, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes.*

Loại kỵ khí: Các loài *Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus*.

Vi khuẩn Gram âm:

Loại ưa khí: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* các loài *Klebsiella, Salmonella, Shigella, Bordetella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida*.

Loại kỵ khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis.*

Như vậy amoxicillin và kali clavulanat có tác dụng đối với cả hai loại vi khuẩn tạo và không tạo beta-lactamase nhạy cảm với thuốc, nhưng nhiều nhà lâm sàng cho rằng để điều trị vi khuẩn không tạo beta-lactamase thì nên ưu tiên dùng amoxicilin đơn độc, dành thuốc phối hợp cho các loại tạo beta-lactamase nhạy cảm. Do thuốc có nguy cơ gây vàng da ứ mật, nên không được dùng thuốc quá 14 ngày. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc phối hợp, phải xác định vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ. Trong khi chờ kết quả, cho điều trị bằng thuốc phối hợp nếu nghi ngờ do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy kháng thuốc, phải ngừng ngay. Nếu thấy do vi khuẩn không tạo beta-lactamase nhạy cảm với aminopenicilin, một số thầy thuốc khuyên nên chuyển sang dùng aminopenicilin nhưng thực tế khó thực hiện.

Dược động học

Amoxicilin và kali clavulanat đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 - 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.

Kali clavulanat không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicilin, tuy nhiên amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với kali clavulanat so với khi dùng kali clavulanat đơn độc. Sau khi uống thuốc viên liều 250 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 3,7 - 4,8 microgam/ml đối với amoxicilin và 2,2 - 3,5 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau khi uống thuốc viên liều 500 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 - 9,7 microgam/ml với amoxicilin và 2,1 - 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Với liều đơn hỗn dịch dùng đường uống chứa 250 mg amoxicilin và 62,5 mg acid clavulanic, nồng độ amoxicilin đạt trung bình 6,9 microgam/ml và acid clavulanic đạt 1,6 microgam/ml.

Sau 1 giờ uống 20 mg/kg amoxicilin + 5 mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicillin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn với dạng chế phẩm phối hợp thông thường. Tuy nhiên, dạng viên giải phóng kéo dài cho hấp thu tốt nhất khi uống thuốc ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống dạng viên giải phóng kéo dài với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu clavulanat bị giảm và cũng không nên uống dạng thuốc này trong khi đói do hấp thu amoxicilin bị giảm.

Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong đờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicilin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 - 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 - 30%.

Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 - 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.

Sau khi uống liều đơn amoxicilin và kali clavulanat ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 - 73% amoxicilin và 25 - 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ.

Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.

Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

Chỉ định

Các chế phẩm amoxicilin và kali clavulanat được dùng để điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta-lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicilin đơn độc:

Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không đỡ.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H. influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis)* sản sinh beta-lactamase:

Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi - phế quản.

Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu - sinh dục bởi các chủng *E. coli, Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta-lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.

Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.

Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.

Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do sẩy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Chống chỉ định

Dị ứng với nhóm beta-lactam (các penicilin và cephalosporin) Cần chú ý đến khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam như các cephalosporin.

Thận trọng

Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.

Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng (xem phần liều dùng).

Người dùng amoxicilin bị mẩn đỏ kèm sốt nổi hạch.

Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả.

Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi dùng viên nhai hoặc bột pha hỗn dịch có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Khi tiêm tĩnh mạch liều cao cần duy trì cân bằng lượng dịch xuất nhập để giảm thiểu hiện tượng sỏi - niệu. Phải kiểm tra thường xuyên các ống thông bàng

quang để tránh hiện tượng kết tủa gây tắc khi có nồng độ chế phẩm cao trong nước tiểu ở nhiệt độ thường.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm trên quá trình sinh sản của chuột đã chứng minh khi dùng chế phẩm theo đường uống và tiêm với liều lớn hơn 10 lần liều dùng cho người đều không gây dị dạng. Tuy nhiên, vì còn ít kinh nghiệm về dùng chế phẩm cho người mang thai, nên cần tránh sử dụng thuốc ở người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường có liên quan đến liều dùng. Khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat, trừ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thường gặp với tần suất nhiều hơn, các tác dụng phụ khác nói chung xuất hiện với tần suất và mức độ tương tự như khi chỉ dùng đơn chất amoxicillin. Các tác dụng không mong muốn khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat đường uống thường nhẹ và thoáng qua, chỉ dưới 3% người bệnh phải ngừng dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 - 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg).

Da: Ngoại ban, ngứa (3%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

Khác: Viêm âm đạo do Candida, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.

Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens - Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Dạng uống:

Liều lượng thường được biểu thị dưới dạng amoxicilin trong phối hợp. Vì chế phẩm dạng viên và bột pha hỗn dịch chứa amoxicilin và acid clavulanic với các tỷ lệ phối hợp khác nhau (2:1, 4:1 hoặc 7:1) nên không thể thay thế nhau được (thí dụ 2 viên 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên 500 mg/125 mg vì cùng chứa 1 lượng acid clavulanic; 1 viên nén 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên nhai 250 mg/62,5 mg).

Liều người lớn và trẻ em trên 40 kg:

1 viên 250 mg (250 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp: 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 875 mg (875 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần.

Nếu khó nuốt, có thể dùng hỗn dịch uống chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 500 mg hoặc hỗn dịch uống chứa 200 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 875 mg.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.

Liều trẻ em dưới 40 kg cân nặng:

Trẻ em dưới 40 kg cân nặng không được dùng viên bao phim 250 mg do chứa liều cao acid clavulanic.

Trẻ sơ sinh và dưới 12 tuần tuổi:

30 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml).

Trẻ trên 12 tuần tuổi:

Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, các nhiễm khuẩn nặng: 45 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 40 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5ml, 250 mg/5ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Các nhiễm khuẩn nhẹ hơn:

25 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 20 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Viêm tai giữa cấp:

90 mg/kg amoxicilin/ngày, 6,4 mg/kg acid clavulanic/ngày, chia 2 lần, uống trong 10 ngày với trẻ dưới 6 tuổi bị viêm tai giữa nặng hoặc trong 5 - 7 ngày với trẻ trên 6 tuổi bị viêm nhẹ hoặc vừa.

Dạng tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền nhanh 1 g/lần, cứ 8 giờ tiêm 1 lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể hoặc tăng liều tiêm (cứ 6 giờ tiêm 1 lần) hoặc tăng liều lên tới 6 g/ngày. Không bao giờ vượt quá 200 mg acid clavulanic cho mỗi lần tiêm và 1200 mg acid clavulanic trong 24 giờ.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 2 g/200 mg (hoặc 1 g/200 mg + 1 g amoxicilin) vào lúc gây tiền mê. Nếu phẫu thuật kéo dài trên 4 giờ, tiêm tiếp theo 1 liều 1 g/200 mg. Trong phẫu thuật tiêu hóa, thời gian dự phòng bằng kháng sinh không được vượt quá thời gian can thiệp. Trong mổ dạ dày bằng nội soi qua da, thời gian can thiệp không quá 2 giờ, nên không cần tiêm thêm liều 1 g/200 mg.

Trẻ em, trẻ đang bú, trẻ sơ sinh:

Dùng loại lọ tiêm 500 mg. Không vượt quá 5 mg/kg thể trọng đối với acid clavulanic cho mỗi lần tiêm.

Trẻ em từ ba tháng đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng tới 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 20 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh trên 8 ngày tuổi và trẻ em dưới 3 tháng tuổi: Từ 100 mg đến 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 15 mg/kg/ngày.

Trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm hai lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 10 mg/kg/ngày.

Suy thận:

Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.

Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	**Liều uống**	**Liều tiêm**
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	250 - 500 mg cách 12 giờ/lần	Liều ban đầu 1g, sau đó cứ 12 giờ tiêm 500 mg
<10 ml/phút	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày
Thẩm phân máu	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thẩm phân	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày, thêm 1 liều bổ sung 500 mg sau khi thẩm phân

Liều trẻ em trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	**Liều uống (cho trẻ trên 30 tháng tuổi)**	**Liều tiêm**
>30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/lần, 2 lần/ngày	25 mg/kg/lần, 2 lần/ngày
< 10 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/ngày	25 mg/kg/ngày
Thẩm phân máu	15 mg/kg/ngày và 15 mg/kg bổ sung trong và sau khi thẩm phân	25 mg/kg/24 giờ, thêm 1 liều bổ sung 12,5 mg/kg sau khi thẩm phân, tiếp theo là 25 mg/kg/ngày

Cách dùng:

Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Uống thuốc vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Viên phân tán được khuấy trong một ít nước trước khi uống.

Thuốc chỉ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, không tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm trong 3 phút, tiêm truyền khoảng 30 phút.

Chỉ pha dung dịch trước khi tiêm. Khi pha có thể thấy dung dịch có màu hơi hồng nhất thời rồi chuyển sang vàng nhạt hoặc hơi có ánh trắng sữa: Phải pha với nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid pha tiêm 0,9%. Để tiêm truyền, có thể dùng dung dịch natri lactat (M/6), dung dịch Ringer hoặc Hartmann. Không được pha với các dung dịch chứa glucose, natri bicarbonat hoặc dextran. Nói chung, không nên trộn thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc bình tiêm truyền với

1 thuốc khác, nhất là corticoid hoặc aminoglycosid. Thuốc tương kỵ với hydro-cortison succinat, dung dịch acid amin, dịch thủy phân protein, nhũ dịch lipid, neosynephrin hydroclorid, dung dịch manitol.

Độ bền của dung dịch chế phẩm phụ thuộc theo nồng độ. Vì vậy sau khi pha, phải dùng ngay. Phải tuân thủ thể tích pha, cách pha và thời hạn dùng như trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Bảng: Cách dùng thuốc tiêm

Lọ	Cách dùng	Thể tích pha (ml)	Thời gian tối đa t sau khi pha cho tớ khi tiêm xong (phú
Người lớn: 1 g/200mg	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút	20	15
	Tiêm truyền 30 phút	50	60
Trẻ em: 500 mg/50mg (cho trẻ em và trẻ nhỏ)	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút	10	15
	Tiêm truyền 30 phút	25	60

Tuổi	Cách dùng	Số lần tiêm	Liều dùng 1 lần (mg/kg tính th amoxicilin) và khoảng cách dù thuốc
Trẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày.	Tiêm truyền: 30 phút.	2	50 mg/kg, cứ 12 giờ một lần.
Trẻ sơ sinh trên 8 ngày và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi.	Tiêm truyền: 30 phút.	3	30 - 50 mg/kg, cứ 8 giờ một lần.
Trẻ từ 3 tháng tới 12 năm.	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm 3 phút.	4	25 mg/kg, cứ 6 giờ một lần.
	Tiêm truyền: 30 phút.	4	25 - 50 mg/kg, cứ 6 giờ một lần.

Tương tác thuốc

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Giống như các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Amoxicillin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.

Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (Cmax) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu (AUC) của acid clavulanic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25$_{o}$C.

Khi tạo thành hỗn dịch, thuốc giữ được trong 7 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh (không để đóng băng).

Khi pha thành thuốc tiêm, thuốc chỉ được dùng trong khoảng thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong như quy định trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Tương kỵ

Xem phần *Cách dùng* ở trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiểu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thân đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ đái ra tinh thể.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Thông tin quy chế

Amoxicilin và kali clavulanat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AMOXICILIN

Tên chung quốc tế: Amoxicilin.

Mã ATC: J01C A04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, aminopenicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin dạng trihydrat. Thuốc tiêm dùng dạng muối natri của amoxicilin. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan.

Viên nang 250mg, 500mg amoxicilin.

Viên nén: 125mg, 250mg, 500mg và 1 g amoxicilin.

Bột để pha hỗn dịch uống: Gói 125mg, 250mg amoxicilin để pha 5 ml hỗn dịch.

Bột pha tiêm: Lọ 500mg và 1 g amoxicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicilin là aminopenicilin, bền trong môi trường acid, có phổ tác dụng rộng hơn benzylpenicilin, đặc biệt có tác dụng chống trực khuẩn Gram âm. Tương tự các penicilin khác, amoxicilin có tác dụng diệt khuẩn, do thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (PBP) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn. Cuối cùng vi khuẩn tự phân hủy do các enzym tự hủy của thành tế bào vi khuẩn (auto-lysin và murein hydrolase).

Amoxicilin có tác dụng in vitro mạnh hơn ampicilin đối với Enterococcus faecalis, Helicobacter pylori và Salmonella spp., nhưng kém tác dụng hơn đối với Shigella spp. và Enterobacter. Amoxicilin dạng uống được ưa dùng hơn ampicilin dạng uống, đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, do được hấp thu hoàn toàn hơn từ đường tiêu hóa, nồng độ trong huyết thanh, mô và dịch cao hơn, tần suất uống ít hơn và ít xảy ra tác dụng phụ (tiêu chảy) hơn.

Phổ tác dụng: Amoxicilin cũng như các aminopenicilin khác, có hoạt tính in vitro chống đa số cầu khuẩn ưa khí Gram dương và Gram âm (trừ các chủng tạo penicilinase), một số trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và một số xoắn khuẩn. Thuốc cũng có hoạt tính in vitro chống một vài trực khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram âm, thuốc có tác dụng chống Mycoplasma, Rickettsia, nấm và virut.

Vi khuẩn nhạy cảm khi nồng độ thuốc ức chế tối thiểu (MIC) ≤ 4 microgam/ml và kháng thuốc khi MIC > 16 microgam/ml. Đối với S. pneumonia nhạy cảm khi MIC ≤ 0,5 microgam/ml và kháng thuốc nếu MIC > 2 microgam/ml. Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo địa điểm và thời gian; đối với một số chủng cần có thông tin tham khảo tỷ lệ kháng thuốc tại chỗ, nhất là đối với bệnh nặng.

Vi khuẩn nhạy cảm:

Ưa khí Gram dương: S. aureus, S. epidermidis (không tạo penicilinase), Streptococci nhóm A, B, C và G; Streptococcus pneumoniae, viridans Streptococci và một vài chủng Enterococci, Corynebacterium diptheriae, Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis, Erysipelothrix rhusiopathiae, một vài chủng Nocardia (mặc dù đa số đã kháng).

Ưa khí Gram âm: Neisseria meningitidis và N. gonorrhoeae (không tạo penicilinase), Haemophilus influenzae và một vài chủng H. parainfluenzae và H. ducreyi, một số chủng Enterobacteriaceae, Proteus mirabilis, Salmonella và Shigella, P. vulgaris, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, Vibrio cholerae, Helicobacter pylori, Bordetella pertussis, Actinobacillus, Pasteurella multocida, Gardnerella vaginalis (tên trước đây Haemophilus vaginalis), Moraxella catarrhalis (tên trước đây Branhamella catarrhalis) không tạo beta- lactamase.

Kỵ khí: Actinomyces, Arachnia, Bifidobacterium, Clostridium tetani, C. perfringens, Eubacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus và Propionibacterium, Fusobacterium.

Xoắn khuẩn: Treponema pallidum, Borelia burgdoferi gây bệnh Lyme.

Vi khuẩn nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương Enterococcus faecium.

Vi khuẩn kháng thuốc:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Tụ cầu (Staphylococcus aureus).

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Acinetobacter alcaligenes, Moraxella catarhhalis tạo ra beta-lactamase, Campylobacter, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Proteus rettgeri, Proteus valgaris, Providencia, Pseudomonas, Seratia, Yersinia enterocolitica.

Kỵ khí: Bacteroides fragilis.

Vi khuẩn khác: Mycobacterium, Mycoplasma, Rickettsia.

Kháng chéo hoàn toàn thường xảy ra giữa amoxicilin và ampicilin. Theo thông báo của Chương trình giám sát quốc gia về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (ASTS, năm 1998) thì mức độ kháng ampicilin của E. coli là 66,7%, Salmonella typhi là 50%, Shigella là 57,7%, Acinetobacter spp. là 70,7%, các vi khuẩn đường ruột khác (Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Morganella, Proteus, Serratia...) là 84,1%, Streptococcus spp. là 15,4%, của các chủng Enterococcus spp. Là 13,1% và các chủng trực khuẩn Gram âm khác (Achromobacter, Chriseomonas, Flavobacterium, Pasteurella...) là 66,7%. Các chủng Haemophilus influenzae và Haemophilus parainfluenzae đã kháng ngày càng nhiều.

Dược động học

Amoxicilin bền vững trong môi trường acid dịch vị. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn (tuy làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không làm thay đổi tổng lượng hấp thu), amoxicilin hấp thu nhanh và nhiều hơn qua đường tiêu hóa so với ampicilin, khoảng 74 - 92% liều đơn sau khi uống được hấp thu. Khi uống cùng liều lượng như ampicilin, nồng độ đỉnh amoxicilin trong huyết tương cao hơn từ 2 - 2,5 lần. Sau khi uống liều 250mg hoặc 500mg amoxicilin 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh amoxicilin trong

máu đạt lần lượt khoảng 3,5 - 5 microgam/ml hoặc 5,5 - 11 microgam/ml và nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm thấp hoặc không phát hiện được sau 6 - 8 giờ. Amoxicilin uống hay tiêm đều cho những nồng độ thuốc như nhau trong huyết tương. Nồng độ thuốc tối đa trong máu và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tăng tuyến tính với mức tăng liều dùng. Nghiên cứu sơ bộ cho thấy uống nang amoxicilin với nhiều nước (250 ml) có thể ảnh hưởng đến mức hấp thu của thuốc, điều này này không gặp ở ampicilin, có thể do ampicilin hòa tan trong nước nhiều hơn amoxicilin. Amoxicilin phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể, trừ mô não và dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì amoxicilin lại khuếch tán vào dễ dàng. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và lượng nhỏ phân bố trong sữa mẹ. Amoxicilin liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 17 - 20%. Nửa đời của amoxicilin khoảng 1 - 1,5 giờ, dài hơn ở trẻ sơ sinh (3,7 giờ) và ở người cao tuổi. Ở người suy thận nặng với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút, nửa đời của thuốc dài khoảng 7 - 21 giờ.

Chuyển hóa: Amoxicilin được chuyển hóa một phần thành acid penicilloic không có hoạt tính chống vi khuẩn.

Ở người lớn với chức năng thận bình thường, hệ số thanh thải amoxicilin huyết thanh là 283 ml/phút. Khoảng 43 - 80% liều uống amoxicilin thải nguyên dạng ra nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ, với 5 - 10% liều uống phân bố vào trong mật. Nồng độ amoxicilin trong nước tiểu khoảng 300 microgam/ml sau khi uống liều 250mg. Probenecid kéo dài thời gian thải của amoxicilin qua đường thận. Amoxicilin có nồng độ cao trong dịch mật và một phần thải qua phân.

Amoxicilin bị loại bỏ khi thẩm phân máu, thông thường quá trình thẩm phân từ 4 - 6 giờ sẽ loại bỏ 30 - 40% liều uống hoặc liều tiêm nếu dùng thuốc ngay trước khi thẩm phân.

Chỉ định

Chỉ định chỉ khu trú vào các loại nhiễm khuẩn do vi khuẩn đã được xác định là nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn không tiết penicilinase và H. influenzae.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng. Bệnh lậu.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn da, cơ do liên cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn, E. coli nhạy cảm với amoxicilin.

Bệnh Lyme ở trẻ em hoặc phụ nữ có thai, cho con bú.

Nhiễm Chlamydia trachomatis đường tiết niệu sinh dục ở người mang thai không dung nạp được erythromycin (kinh nghiệm còn ít).

Bệnh than.

Viêm dạ dày - ruột (bao gồm viêm ruột do Salmonella, không do lỵ trực khuẩn), viêm màng trong tim (đặc biệt để dự phòng ở bệnh nhân phẫu thuật hoặc nhổ răng), sốt thương hàn và sốt phó thương hàn.

Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị nhiễm H. pylori ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại penicilin nào.

Thận trọng

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị dài ngày.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Dùng liều cao amoxicilin cho người suy thận hoặc người có tiền sử co giật, động kinh có thể gây co giật, tuy hiếm gặp.

Trong trường hợp suy thận, phải điều chỉnh liều theo hệ số thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết.

Đái ít là một nguy cơ để thuốc kết tinh, phải uống nhiều nước khi dùng thuốc.

Trong điều trị bệnh Lyme, cần chú ý có thể xảy ra phản ứng Jarisch-Herxheimer.

Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi uống viên hoặc bột để pha hỗn dịch uống có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng an toàn amoxicilin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ ràng. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi khi dùng amoxicilin cho người mang thai. Amoxicilin là thuốc được lựa chọn để điều trị nhiễm Chlamydia và điều trị bệnh than ngoài da hoặc đề phòng sau khi tiếp xúc với bào tử Bacillus anthracis ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Amoxicilin bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên lượng thuốc trong sữa rất ít và an toàn cho trẻ sơ sinh ở liều thường dùng, nên có thể dùng amoxicilin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú, theo dõi chặt chẽ trẻ nhỏ khi dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra liên quan đến việc dùng amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Ngoại ban (1,4 - 10%), thường xuất hiện chậm, sau 7 ngày điều trị.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị (2%), tiêu chảy (0,5 - 5%) ở người lớn, tỷ lệ cao hơn ở trẻ em và người cao tuổi (phân lỏng ở 42% trẻ em dưới 8 tháng, 20% ở trẻ em từ 8 - 16 tháng và 8,5% ở trẻ em 24 - 36 tháng).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Ban đỏ, ban dát sần và mày đay, đặc biệt là hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan: Tăng nhẹ SGOT (AST).

Thần kinh trung ương: Kích động, vật vã, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn, thay đổi ứng xử và/hoặc chóng mặt.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả do Clostridium difficle; viêm tiểu kết tràng cấp với triệu chứng đau bụng và đi ngoài ra máu, không liên quan đến Clostridium difficle.

Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn của amoxicilin ở đường tiêu hóa, ở máu thường mất đi khi ngừng điều trị. Khi viêm đại tràng có màng giả nặng, cần bồi phụ nước, điện giải và protein; điều trị bằng metronidazol và vancomycin đường uống.

Mày đay, các dạng ban khác và những phản ứng giống bệnh huyết thanh có thể điều trị bằng kháng histamin, và nếu cần, dùng liệu pháp corticosteroid toàn thân. Tuy nhiên khi phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng amoxicilin, trừ khi có ý kiến của thầy thuốc trong những trường hợp đặc biệt, nguy hiểm đến tính mạng mà chỉ có amoxicilin mới giải quyết được.

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens - Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxy, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amoxicilin dạng trihydrat chỉ dùng đường uống, amoxicilin dạng muối natri chỉ dùng đường tiêm. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong dạ dày, do đó có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Bột pha hỗn dịch khi dùng có thể trộn với sữa, nước quả, nước và uống ngay lập tức sau khi trộn.

Có thể pha loãng dung dịch tiêm amoxicilin trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23oC, và phải dùng trong vòng 6 giờ; hoặc pha loãng bằng dung dịch dextrose, dùng trong vòng 1 giờ; pha trong dung dịch natri lactat, dùng trong vòng 3 giờ.

Tiêm bắp: Không dùng để tiêm tĩnh mạch dung dịch pha để tiêm bắp. Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25mg/kg một lần.

Dung dịch pha để tiêm bắp có alcol benzylic làm tiêm bắp không đau.

Trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi: Pha vào 5 ml nước cất để tiêm (không dùng ống tiêm chứa dung dịch pha có alcol benzylic).

Tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong 3 - 4 phút. Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25mg/kg một lần.

Truyền nhanh tĩnh mạch gián đoạn trong 30 - 60 phút. Người lớn: Không truyền quá 2 g amoxicilin một lần. Trẻ em: Không truyền quá 50mg/kg một lần.

Truyền tĩnh mạch liên tục

Liều lượng:

Liều uống cho người có chức năng thận bình thường:

Nhiễm vi khuẩn nhạy cảm ở tai, mũi, họng, da, đường tiết niệu:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 250mg cách 8 giờ/lần hoặc 500mg cách 12 giờ/lần. Nhiễm khuẩn nặng: 500mg cách 8 giờ/lần hoặc 875mg cách 12 giờ/lần.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 20mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 25mg/kg/ngày cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn nặng: 40mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 45mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần.

Nhiễm Helicobacter pylori:

Người lớn: 1 g amoxicilin ngày uống 2 lần, phối hợp với clarithromycin 500mg uống 2 lần mỗi ngày và omeprazol 20mg uống 2 lần mỗi ngày (hoặc lansoprazol 30mg uống 2 lần mỗi ngày) trong 7 ngày. Sau đó, uống 20mg omeprazol (hoặc 30mg lansoprazol) mỗi ngày trong 3 tuần nữa nếu bị loét tá tràng tiến triển, hoặc 3 - 5 tuần nữa nếu bị loét dạ dày tiến triển.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Một liều duy nhất 2 g, uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Trẻ em: Một liều duy nhất 50mg/kg (không được vượt liều người lớn), uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Bệnh Lyme:

Viêm tim nhẹ (blốc nhĩ thất độ 1 hoặc 2):

Người lớn: 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 14 - 21 ngày.

Trẻ em dưới 8 tuổi: 50mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày). Viêm khớp, không kèm theo rối loạn thần kinh do bệnh Lyme:

Người lớn: 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 28 ngày.

Trẻ em: 50mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).

Dự phòng hậu phơi nhiễm sau khi tiếp xúc với bào tử bệnh than (chiến tranh sinh học):

Người dưới 40 kg: 45mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Người lớn ≥ 40 kg: 500mg cách 8 giờ/lần.

Liều tiêm cho người có chức năng thận bình thường:

Tiêm bắp: Người lớn: 2 g/ngày chia 2 lần, trẻ em: 50mg/kg/ngày. Tiêm tĩnh mạch:

Người lớn: 2 - 12g/ngày.

Trẻ em (từ 1 tháng - 15 tuổi): 100-200mg/kg/ngày.

Sơ sinh thiếu tháng (0 - 7 ngày): 100mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 150mg/kg/ngày.

Sơ sinh đủ tháng (0 - 7 ngày): 100 - 150mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 200mg/kg/ngày.

Bệnh Lyme tùy theo tình trạng bệnh nặng hay nhẹ: Người lớn: 4 - 6 g/ngày.

Trẻ em: 50 - 100mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị: 15 - 21 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 2 g trong vòng 30 phút, một giờ trước khi làm thủ thuật.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50mg/kg, một giờ trước khi làm thủ thuật.

Đối với người suy thận, phải giảm liều theo hệ số thanh thải creatinin:

Cl_{cr} < 10 ml/phút: 250 - 500mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Cl_{cr}: 10 - 30 ml/phút: 250 - 500mg/12 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân suy thận nặng với Clcr < 30 ml/phút không được dùng viên nén chứa 875mg amoxicilin.

Bệnh nhân thẩm phân máu: 250 - 500mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn và một liều bổ sung trong và sau mỗi giai đoạn thẩm phân.

Thời gian dùng thuốc:

Thời gian điều trị bằng amoxicilin tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn và được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn của bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp nhiễm khuẩn, cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc có bằng chứng đã hết nhiễm khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn dai dẳng, cần quá trình điều trị vài tuần. Trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi liên cầu khuẩn tan máu β nhóm A, cần tiếp tục điều trị ít nhất 10 ngày để giảm nguy cơ sốt thấp khớp và viêm thận tiểu cầu. Với nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính, cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn thường xuyên trong và có thể vài tháng sau khi điều trị. Dự phòng hậu phơi nhiễm và điều trị bệnh than trong chiến tranh sinh học, dùng amoxicillin kéo dài trong 60 ngày.

Tương tác thuốc

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Methotrexat: Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.

Thuốc tránh thai dạng uống: Amoxicilin có khả năng làm giảm tác dụng tránh thai.

Vắc xin thương hàn: Amoxicilin làm giảm tác dụng của vắc xin.

Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được có tương tác nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời warfarin với amoxicilin.

Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ Cmax và thời gian bán thải lên 30 - 60%, tăng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) lên 60%, đồng thời probenecid làm giảm thể tích phân bố khoảng 20% khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch amoxicillin, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang, viên nhai và bột pha hỗn dịch uống amoxicilin trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 20^{o}C; bảo quản viên nén bao phim trong lọ nút kín ở nhiệt độ dưới 25^{o}C. Nên bảo quản hỗn dịch uống amoxicilin sau khi pha ở tủ lạnh (2 - 8^{o}C), hỗn dịch này có thể bền vững trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ 2 - 8^{o}C.

Dung dịch thuốc tiêm phải được dùng ngay sau khi pha.

Tương kỵ

Không được trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin với bất kỳ một thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.

Dung dịch tiêm amoxicilin pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23oC bền trong 6 giờ; pha loãng bằng dung dịch dextrose bền trong 1 giờ và pha trong dung dịch natri lactat bền trong 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều như các triệu chứng tâm thần kinh, thận (đái ra tinh thể) và rối loạn tiêu hóa.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, có thể loại bỏ amoxicilin bằng thẩm phân máu. Điều trị triệu chứng, đặc biệt chú ý đến cân bằng nước - điện giải.

Thông tin quy chế

Amoxicilin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B.

Mã ATC: A01A B04, A07A A07, GO1A A03, JO2 A01.

Loại thuốc: Kháng sinh chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm:

Chế phẩm thông thường phức hợp với muối mật deoxycholat: Bột để pha tiêm: 50mg (50 000 đơn vị)/lọ.

Chế phẩm phức hợp với natri cholesteryl sulfat: Bột để pha tiêm: 50mg/lọ - 100mg/lọ.

Chế phẩm phức hợp với L-alpha dimyristoylphosphatidylglycerol: Hỗn dịch 5mg/ml, 10 ml/lọ, 20 ml/lọ.

Chế phẩm dạng liposom: Bột để pha tiêm 50mg/lọ.

Thuốc uống, ngậm:

Viên nén 100mg.

Hỗn dịch 100mg/ml, 12 ml/lọ. Viên ngậm 10mg.

Thuốc bôi ngoài:

Lotion 3%, 3g/100 ml, 30ml/1 tuýp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amphotericin B là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm của màng. Amphotericin B cũng gắn vào sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Thuốc không hòa tan trong nước nhưng lại được bào chế để tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách phức hợp với muối mật deoxycholat, hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính.

Amphotericin B có tác dụng kìm nấm đối với một số nấm như: Absidia spp, Aspergillus spp, Basidiobolus spp, Blastomyces dermatitis spp, Coccidioides immitis, Conidiobolus spp, Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum, Mucor spp, Paracoccidioides brasiliensis, Rhizopus spp, Rhodotorula spp và Sporothrix schenckii. Mức độ nhạy cảm của nấm với amphotericin B liên quan đến nồng độ ergosterol có trong màng bào tương của nấm. In vitro, nồng độ trong khoảng từ 0,03 - 1 microgram/ml có thể ức chế hoàn toàn đa số các loài nấm này.

In vivo, với liều dùng trong lâm sàng thuốc chỉ kìm nấm. Nếu muốn diệt nấm, phải có nồng độ thuốc trong huyết thanh gây độc. Đối với các chế phẩm hiện có trên thị trường, chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh với tác dụng điều trị và gây độc của thuốc. Những loài khác như: Prototheta spp, và Leishmania và Naegleria fowleri cũng được thông báo có nhạy cảm với amphotericin B. Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn và virus.

Kháng thuốc: Dường như không có kháng thuốc in vivo. Chưa thấy có chủng Candida nào kháng amphotericin B trên lâm sàng mặc dù có một số ít chủng kháng in vitro, nhưng chỉ thấy ở các chủng thứ cấp sau nhiều lần cấy.

Dược động học

Dược động học của amphotericin B thay đổi nhiều tùy theo các chế phẩm dùng. Thông thường liều của amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat hoặc amphotericin B lipid complex cho nồng độ amphotericin B trong huyết thanh thấp hơn và cho thể tích phân bố lớn hơn so với nồng độ huyết thanh và thể tích phân bố khi dùng chế phẩm thông thường. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng amphotericin dạng liposom thường cao hơn và thể tích phân bố thấp hơn so với khi dùng amphotericin B thông thường với liều tương tự. Tầm quan trọng về lâm sàng của sự khác nhau về các chế phẩm chưa được làm sáng tỏ.

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, do vậy thuốc chủ yếu được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các nhiễm nấm nặng toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hóa và niêm mạc miệng). Khi tiêm truyền tĩnh mạch thuốc dưới dạng dung dịch keo với liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 tới 4 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml với liều duy trì 400 - 600 microgam/kg thể trọng/ngày. Amphotericin B liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể nhưng chỉ một lượng nhỏ vào trong dịch não tủy. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 24 giờ, khi dùng thời gian dài, nửa đời cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin B bài tiết rất chậm qua thận, 2 - 5% liều đã dùng bài tiết dưới dạng hoạt tính sinh học. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu ít nhất sau 7 tuần. Lượng thuốc tích lũy trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã được truyền. Có thể như vậy mà amphotericin B có nguy cơ gây độc cao với thận. Không loại được amphotericin B ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Chi tiết về sự phân bố trong các mô và cách chuyển hóa vẫn chưa được biết.

Amphotericin B dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc.

Thuốc uống hấp thu kém qua đường tiêu hóa (liều 100mg/lần, 4 - 6 lần/ ngày) nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh ít nhất sau 14 ngày điều trị là 0,05 microgam/ml. Sau 2 tuần không có bằng chứng thuốc tích lũy trong huyết thanh.

Chỉ định

Thuốc uống được dùng tại chỗ để điều trị nấm Candida ở miệng, đường tiêu hóa.

Amphoterricin B thông thường tiêm truyền tĩnh mạch được chỉ định để điều trị:

Nhiễm nấm nặng nhạy cảm với thuốc đe doạ tính mạng (Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides immitis, Cryptocccus, Histoplasma, Mucor, Paracoccidioides và Sporotrichum).

Phòng nhiễm nấm cho những người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính và đã được điều trị lâu bằng kháng sinh phổ rộng, bao gồm cả người bị ung thư, ghép tủy, hoặc ghép nội tạng đặc.

Điều trị lâu dài, duy trì (dự phòng thứ phát) để ngăn nhiễm nấm tái phát ở người bị nhiễm HIV (sau khi nhiễm nấm ban đầu đã được điều trị thoả đáng). Chỉ định dự phòng tiên phát còn đang tranh luận đối với người bị suy giảm miễn dịch do ung thư, ghép cơ quan nội tạng đặc, lo ngại phát sinh nấm kháng thuốc.

Điều trị viêm não - màng não tiên phát do Naegleria fowleri và để điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc.

Amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp với lipid: Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít đối với các chế phẩm mới này, hơn nữa các chế phẩm này rất đắt, nên chỉ được chỉ định cho những trường hợp đã được điều trị bằng amphotericin thông thường mà bị thất bại hoặc những trường hợp mà amphotericin thông thường có thể gây độc cho thận và suy thận.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Bệnh nhân cần phải được theo dõi tại bệnh viện vì thuốc tiêm truyền có nhiều

tai biến trong quá trình điều trị, đa số bệnh nhân ít nhiều có tai biến phụ, đặc biệt liều đầu tiên, thường xảy ra từ 1 - 3 giờ sau khi bắt đầu truyền.

Phải giám sát chức năng thận, gan, huyết học. Phải kiểm tra chức năng thận ít nhất 2 - 3 lần/tuần; chức năng gan và huyết học mỗi tuần 1 - 2 lần trong thời gian điều trị ban đầu. Vì thuốc có tiềm năng gây độc cho thận nên phải thận trọng khi dùng amphotericin B thông thường cho người có chức năng thận suy giảm. Phải giám sát chặt chẽ khi dùng phối hợp bất cứ một chế phẩm amphotericin B nào với một thuốc có tiềm năng gây độc cho thận.

Phải tránh truyền nhanh dưới 60 phút vì dễ gây sốc, loạn nhịp tim.

Truyền amphotercin B cách xa truyền bạch cầu trung tính ít nhất 6 giờ. Truyền xong amphotericin B ít nhất 2 giờ trước khi truyền tiểu cầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn khi dùng cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ, khi dùng cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng chung: Rét run, sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và hồi phục được.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, đau bụng ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải giảm kali huyết, giảm magnesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bôi tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thận: Tổn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người tiêm truyền trên 5 g amphotericin B bị vô niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp. Da: Nổi dát sần.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Dạ dày xuất huyết.

Thính lực: Ù tai, mất thính lực, chóng mặt. Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Thần kinh: Bệnh não trắng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân), co giật, viêm giây thần kinh ngoại biên, bí đái sau khi tiêm thuốc vào tủy sống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR hay gặp bao gồm các phản ứng do tiêm truyền, nhiễm độc, thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu kích thước bình thường và viêm tĩnh mạch. Các triệu chứng này thường xảy trong vòng 60 - 90 phút sau khi truyền xong. Meperidin 25 - 50mg tiêm tĩnh mạch làm giảm thời gian và cường độ rét run. Acetaminophen 325 - 650mg uống làm giảm sốt cao và thường cho uống trước. Diphenhydramin 25 - 50mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch thường được cho trước khi truyền amphotericin B. Chỉ dùng hydrocortison khi các thuốc trên không hiệu quả. Tuy ibuprofen cho uống trước có thể làm giảm cơn rét run, nhưng không nên dùng vì đa số người tiêm truyền amphotericin B dạng thông thường có nguy cơ bị tác dụng phụ do tác dụng nhiễm độc thận và kháng tiểu cầu của thuốc chống viêm không steroid. Tỷ lệ phản ứng do tiêm truyền amphotericin thông thường hoặc amphotericin B cholesteryl sulfat cao hơn so với khi dùng chế phẩm phức hợp lipid hoặc dạng liposom.

Amphotericin B cholesteryl sulfat, dạng phức hợp lipid và dạng liposom đều ít gây độc thận hơn so với chế phẩm thông thường, tuy nhiên vẫn gây độc cho thận và thường hồi phục. Tổn thương vĩnh viễn có thể xảy ra với chế phẩm thông thường với liều trên 1mg/kg/ngày hoặc đã có tổn thương thận từ trước, điều trị kéo dài, cơ thể mất natri hoặc dùng đồng thời thuốc có tiềm năng gây độc cho thận. Các dấu hiệu nhiễm độc thận bao gồm tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thanh, giảm kali, magnesi huyết và nhiễm acid ống thận. Có thể làm giảm nhiễm độc thận bằng cách tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9%, 250 - 1000 ml trong vòng 30 - 45 phút ngay trước khi dùng amphotericin B. Có thể tiêm truyền lại ngay dung dịch natri clorid 0,9% sau khi tiêm truyền amphotericin B. Thể tích và tốc độ truyền dung dịch natri clorid 0,9% phụ thuộc vào cân nặng và tình trạng tim mạch của người bệnh.

Thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường thứ phát do nhiễm độc thận vì tiêm truyền amphotericin B thường nhẹ và nhất thời và rất ít khi phải điều trị. Viêm

tĩnh mạch thứ phát do tiêm truyền lâu ngày, có thể làm bớt viêm bằng cách cho thêm heparin 1 đvqt/ml vào dung dịch truyền amphotericin B.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Trước khi dùng phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Hoàn nguyên và cách dùng: Amphotericin thông thường (deoxycholat natri) phải tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng đã từng được tiêm trong khớp, trong màng phổi, trong ống tủy sống hoặc tưới rửa (bàng quang).

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 50mg amphotericin B thông thường, lắc ngay để dung dịch được trong và được nồng độ 5mg/ml. Pha loãng thêm với dung dịch tiêm dextrose 5%, pH > 4,2 để có nồng độ 0,1mg/ml. Có thể dùng màng lọc khi truyền với điều kiện lỗ trên màng lọc có đường kính không dưới 1 micromét. Dung dịch tiêm truyền phải truyền chậm trong khoảng 2 - 6 giờ phụ thuộc vào liều dùng.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (Amphotec): Cho 10 ml hoặc 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa bột đông khô chứa 50mg hoặc 100mg chế phẩm này tương ứng để có nồng độ 5mg/ml. Lắc nhẹ lọ để hòa tan bột, sau đó pha loãng bằng dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ cuối cùng khoảng 0,6mg/ml. Bột đông khô không được hoàn nguyên bằng các dung dịch chứa natri clorid hoặc dextrose và thuốc khi đã hoàn nguyên không được trộn với bất cứ một thuốc nào khác chứa natri clorid hoặc các chất điện giải. Dung dịch truyền không được lọc trước khi truyền, phải dùng bộ dây truyền riêng, nếu dùng dây truyền đang dùng thì phải tráng sạch dây truyền đó bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm này.

Amphotericin B lipid complex (Abelcet): Phải pha loãng hỗn dịch này với dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ 1mg/ml; nồng độ 2mg/ml có thể thích hợp với trẻ em và người mắc bệnh tim mạch. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc chứa các chất kìm khuẩn để pha loãng và cũng không được trộn các thuốc khác hoặc các chất điện giải. Trước khi hoàn nguyên, lọ chứa 5mg/ml phải lắc nhẹ cho tới khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ. Phải pha loãng amphotericin B lipid complex bằng dung dịch tiêm dextrose 5% và nếu có vẩn không được dùng. Phải dùng bộ dây truyền riêng và không có bộ lọc. Phải truyền với tốc độ 2,5mg/kg/giờ. Trước khi truyền phải lắc lọ truyền cho tới khi thuốc hòa tan hết và cứ 2 giờ lại phải lắc lọ truyền nếu truyền quá 2 giờ.

Amphotericin B dạng liposom (Ambisome): Cho 12 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột amphotericin B dạng liposom 50mg để có nồng độ 4mg/ml. Không được dùng các dung dịch natri clorid hoặc một chất kìm khuẩn để hoàn nguyên. Dung dịch hoàn nguyên được bơm qua một bộ lọc do nhà sản xuất cung cấp vào dung dịch tiêm dextrose 5% để được một nồng độ 1 - 2mg/ml. Các nồng thấp hơn (0,2 - 0,5mg/ml) có thể thích hợp với trẻ nhỏ. Amphotericin B dạng liposom có thể truyền qua bộ lọc miễn là đường kính trung bình của lỗ màng lọc không dưới 1 micromét. Có thể truyền qua dây truyền đang dùng với điều kiện là phải tráng sạch trước bằng dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải truyền trong khoảng 2 giờ. Nếu thuốc được dung nạp tốt, thời gian truyền có thể rút xuống khoảng 1 giờ.

Liều lượng

Phụ thuộc vào các chế phẩm.

Amphotericin B thông thường (Fungizone): Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và được điều chỉnh theo mức độ dung nạp thuốc và tình trạng lâm sàng (vị trí, mức độ nhiễm nấm nặng, loại nấm và tình trạng tim mạch, thận của người bệnh). Nhà sản xuất đã khuyến cáo trong bất cứ trường hợp nào tổng liều hàng ngày cũng không được vượt quá 1,5mg/kg.

Trước khi truyền phải làm một liều test: 1mg trong 20 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 phút và phải giám sát chặt chẽ người bệnh (tần số mạch và thở, nhiệt độ, huyết áp) cách 30 phút một lần trong 2 giờ. Nếu người bệnh có chức năng tim mạch tốt, dung nạp được liều test, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng một liều hàng ngày nhỏ (5 - 10mg). Tùy theo tình trạng tim mạch của người bệnh, liều lượng có thể tăng dần hàng ngày 5 - 10mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng 0,5 - 0,7mg/kg.

Khi cho cách một ngày, liều khuyến cáo từ 1 - 1,5mg/kg. Khi chuyển liều hàng ngày truyền tĩnh mạch sang liệu pháp cách một ngày/1 lần, liều lượng phải tăng dần cách 2 ngày 1 lần, tăng cho tới khi liều gấp đôi liều hàng ngày trước kia. Nếu nghỉ thuốc trên 1 tuần và bắt đầu điều trị lại, liều khởi đầu thông thường là 0,25mg/kg/ngày và sau đó liều sẽ tăng dần.

Đối với nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương (như viêm màng não do Candida spp., Coccidioides spp, Cryptococcus neoformans) tiêm trong bể lớn, trong não thất hoặc trong ống sống amphotericin thông thường có thể phối hợp với tiêm truyền tĩnh mạch. Để tiêm trong ống sống, amphotericin B được hoàn nguyên với nước vô khuẩn để tiêm với nồng độ 0,25mg/ml. Liều khởi đầu thông thường là 0,025mg (0,1 ml dung dịch hoàn nguyên pha với 10 - 20 ml dịch não tủy bằng cách vừa rút nước não tủy vừa bơm vào) 2 - 3 tuần một lần. Liều tăng dần cho tới khi đạt được liều tối đa mà không gây khó chịu. Liều này thông thường là 0,5 - 1mg tuy liều 0,2 - 0,3mg có thể có hiệu quả đối với một số nhiễm nấm (do Coccidioides) nhưng có thể phải dùng tới 1,5mg. Thường dùng thêm ở người lớn corticosteroid (10 - 15mg hydrocortison) để giảm nhức đầu.

Dự phòng nhiễm nấm thứ phát ở người nhiễm HIV thuộc mọi lứa tuổi sau khi đã được điều trị nấm đầy đủ (Coccidioides, histoplasma capsulatum): Liều 1mg/kg/tuần; nấm Cryptoccocus spp: Ở người lớn và thiếu niên, liều 0,6 - 1mg/kg, 1 - 3 lần mỗi tuần; trẻ nhỏ và trẻ em: 0,5 - 1mg/kg, 1 - 3 lần/tuần.

Dự phòng nhiễm nấm ở người bị ung thư hoặc ghép tủy có bạch cầu trung tính giảm: 0,1mg/kg/ngày.

Điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc: Người lớn và trẻ em liều khởi đầu: 0,25 - 0,5mg/kg/ngày, sau đó tăng dần cho tới 0,5 - 1mg/kg/ngày, khi đạt được liều 1mg/kg/ngày, liều thường cho cách một ngày một lần. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng và đáp ứng với thuốc, nhưng thường là 3 - 12 tuần với tổng liều 1 - 3 g. Leish mania nội tạng ở trẻ em và người lớn đã từng được điều trị với liều 0,5 - 1mg/kg cho cách 1 ngày 1 lần, 14 - 20 liều.

Điều trị viêm màng não do Naegleria fowleri: Người lớn và trẻ em 1mg/kg/ngày. Chưa xác định được thời gian điều trị.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (Amphocil, Amphotec): Người lớn và trẻ em (nấm Aspergillus): 3 - 4mg/kg/ngày 1 lần. Nấm Candida hoặc Cryptococcus lan rộng: 3 - 6mg/kg/ngày. Bệnh Leishmania nội tạng: 2mg/kg/ngày 1 lần trong 7 - 10 ngày.

Amphotericin B lipid complex (Abelcet): Người lớn và trẻ em 5mg/kg/ngày. Thời gian trung bình điều trị nấm Aspergillus là 25 ngày. Người nhiễm HIV bị viêm màng não do Cryptococcus 5mg/kg/ngày 1 lần trong 6 tuần, tiếp theo 12 tuần uống fluconazol. Bệnh Leishmania nội tạng 1 - 3mg/kg/ngày 1 lần trong 5 ngày.

Amphotericin B dạng liposom (AmBisome): Người lớn và trẻ em 1 tháng tuổi (Aspergillus, Candida hoặc Cryptococcus), liều thông thường 5mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị 15 - 29 ngày, thời gian điều trị trung bình 5 - 7 ngày. Viêm màng não do Cryptococcus ở người nhiễm HIV: 6mg/kg/ngày 1 lần. Điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ có nhiễm nấm ở người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính: 3mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị trung bình khoảng 10,8 ngày. Có thể ngừng điều trị nếu sau 2 tuần không phát hiện được tổn thương rõ ràng (lâm sàng, X-quang phổi, CT các cơ quan ổ bụng). Bệnh Leishmania nội tạng ở người lớn và trẻ em 1 tuổi đáp ứng miễn dịch tốt: 3mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 14 và 21. Một liệu trình thứ hai có thể có ích nếu nhiễm nấm chưa hết sau đợt điều trị duy nhất. Người suy giảm miễn dịch: 4mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 10, 17, 24, 31 và 38. Tuy vậy, nếu bệnh Leishmania không hoàn toàn dứt điểm hoặc tái phát lại, có thể tham khảo ý kiến chuyên gia để trị thêm.

Tương tác

Thuốc gây độc thận (aminoglycosid, capreomycin, colistin, cisplatin, cyclosporin, methoxyfluran, pentamidin, polymyxin B, vancomycin) phải tránh dùng đồng thời với amphotericin B.

Thuốc làm giảm kali máu (glycosid trợ tim, tubocurarin…) dùng đồng thời với amphotericin B làm tăng độc tim do glycosid trợ tim và làm tăng tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ.

Thuốc chống nấm: Flucytosin và amphotericin B có tác dụng hiệp đồng ức chế một số nấm, nhưng có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thụ tại chỗ của tế bào và/ hoặc làm giảm bài tiết thuốc qua thận. Nếu dùng đồng thời 2 thuốc đó ở người nhiễm HIV, phải đo nồng độ flucytosin huyết thanh và đếm tế bào máu.

Ngoài ra, liều khởi đầu flucytosin phải thấp (75 - 100mg/kg/ngày), và điều chỉnh liều về sau dựa theo nồng độ huyết thanh flucytosin. Imidazol và triazol về lý thuyết có tác dụng đối kháng với amphotericin B khi dùng đồng thời, tuy nhiên chưa rõ in vivo có đối kháng không. Phải thận trọng khi dùng đồng thời, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng tác dụng chống nấm của amphotericin B. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm.

Rifabutin: In vitro, rifabutin không có tác dụng chống nấm Aspergillus hoặc Furasium nhưng khi phối hợp với amphotericin B, tác dụng chống nấm rõ rệt.

Zidovudin: Dùng phối hợp 2 thuốc này trên chó trong 30 ngày thấy tăng độc tính đối với tủy và thận. Tuy chưa rõ trên người, khi phối hợp 2 thuốc này phải thận trọng, giám sát chặt chẽ chức năng thận và huyết học.

Thuốc chống ung thư (như mechlorethamin) có thể làm tăng độc tính cho thận, co thắt phế quản, và hạ huyết áp ở người bệnh dùng đồng thời 2 thuốc đó.

Corticosteroid có thể làm tăng mất kali trong cơ thể do amphotericin B thông thường nên không được phối hợp, trừ khi cần thiết để điều trị các phản ứng phụ của amphotericin B. Nếu phải phối hợp corticosteroid với bất cứ chế phẩm nào của amphotericin B, phải theo dõi sát chức năng tim và điện giải huyết thanh.

Truyền bạch cầu: Phản ứng phổi (khó thở cấp, thở gấp, giảm oxy máu, ho ra máu và thâm nhiễm tổ chức kẽ lan tỏa) đã được báo cáo khi dùng amphotericin B trong vòng 4 giờ đầu sau khi truyền bạch cầu, đặc biệt ở người nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm.

Tương kỵ

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc nước muối đẳng trương. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch tiêm dextrose 5%, không được pha với dung dịch tiêm natri chlorid 0,9% hoặc thêm các thuốc khác, các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Amphotericin B thông thường: Thuốc bột bảo quản ở 2 - 8oC. Dung dịch keo đã hoàn nguyên phải tránh ánh sáng và ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần khi để ở 2 - 8oC. Tuy nhà sản xuất khuyến cáo thuốc đã pha phải tránh ánh sáng khi truyền, tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng khi để ra ánh sáng trong thời gian dưới 8 - 24 giờ.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex, bột đông khô: Phải bảo quản ở 15 - 30oC. Sau khi hoàn nguyên bằng nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch keo phải để ở 2 - 8oC và dùng trong 24 giờ. Chế phẩm này khi đã hoàn nguyên không được để đông lạnh. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5% phải để ở 2 - 8oC và phải dùng trong 24 giờ; bất cứ lọ thuốc nào đã dùng một phần đều phải loại bỏ.

Amphotericin B lipid complex: Hỗn dịch phải để ở 2 - 8oC và tránh ánh sáng. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5%, dung dịch ổn định tới 48 giờ ở 2 - 8oC và thêm 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Chế phẩm này không được làm đông lạnh, dung dịch thuốc còn lại phải loại bỏ.

Amphotericin B dạng liposom: Bột đông khô phải để ở 2 - 8oC, sau khi đã hoàn nguyên, dung dịch thuốc có nồng độ 4mg/ml có thể bảo quản đến 24 giờ ở 2 - 8oC và không được làm đông lạnh. Phải bắt đầu truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ sau khi pha vào dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải loại bỏ thuốc dùng thừa.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều amphotericin B thông thường có thể gây ngừng tim, hô hấp. Một số trẻ em dùng quá liều thường có những tai biến về tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và ngừng tim. Một trẻ em đã dùng liều 4,6mg/kg, amphotericin thông thường truyền

tĩnh mạch trong 2 giờ đã bị nôn, co giật và ngừng tim ngay sau khi truyền xong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ triệu chứng, amphotericin B không thẩm tách máu được. Tình trạng bệnh nhân phải được ổn định bao gồm cả điều chỉnh điện giải huyết thanh trước khi cho điều trị lại.

Thông tin quy chế

Amphotericin B có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ARTEMETHER

Tên chung quốc tế: Artemether.

Mã ATC: P01B E02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50mg.

Ống tiêm: 100mg/1 ml hoặc 80mg/1 ml. Artemether trong dầu dừa tinh chế.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemether là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, được chế tạo bằng cách khử artemisinin, rồi ether hóa lactol thu được. Artemether tan trong dầu tốt hơn artemisinin và artesunat. Artemether chủ yếu có tác dụng diệt thể phân liệt ở máu. Tác dụng chống sốt rét chủ yếu là do sự có mặt của cầu nối endoperoxid. Hoạt tính của artemether gấp 2 - 4 lần artemisinin. Hồng cầu bị nhiễm Plasmodium falciparum có nồng độ dihydroartemisinin (chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether) cao hơn rất nhiều so với hồng cầu không nhiễm.

Cơ chế tác dụng cơ bản của artemether là ức chế tổng hợp protein. Cơ chế tác dụng của artemether cũng như của artemisinin ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemether tạo phức chất với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Nồng độ trong máu lớn hơn 7,5 nanogam/ml ức chế được sự phát triển của ký sinh trùng. Sự phân hủy ký sinh trùng có thể xảy ra sớm, 5 giờ sau khi tiếp xúc với nồng độ 15 - 30 nanogam/ml. Những thay đổi trong tế bào bao gồm sự kết tập ribosom, những thay đổi hệ lưới ở trong bào tương, màng nhân và ti lạp thể. Chất chuyển hóa có hoạt tính dihydroartemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng ký sinh trùng là do tác dụng của gốc tự do, nồng độ tối thiểu ức chế khoảng 20 nanogam/ml.

Artemether có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp. Sau khi uống, artemether hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ, nhưng nếu tiêm bắp thì phải 4 - 9 giờ, thường trong vòng 6 giờ. Một số trường hợp thuốc hấp thu chậm và thất thường, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tới 18 giờ hoặc lâu hơn. Artemether liên kết với protein huyết tương là 95%. Sau khi tiêm bắp, artemether chiếm ưu thế, trái lại sau khi uống dihydroartemisin chiếm ưu thế trong huyết tương. Artemether bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi

bị chuyển hóa tiếp thông qua enzyme cytochrom P450 CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 1 giờ. Khi tiêm bắp thời gian thải trừ kéo dài hơn vì thuốc vẫn tiếp tục hấp thu cùng với thải trừ.

Dược động học của artemether đã được nghiên cứu ở 6 người tình nguyện khỏe mạnh và 8 người bệnh bị sốt rét chưa có biến chứng. Sau khi uống một liều duy nhất 200mg, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ở người khỏe là 118 nanogam/ml, còn người bệnh là 231 nanogam/ml, cùng đạt được sau khoảng 3 giờ.

Tỉ lệ trung bình của chất chuyển hóa so với thuốc mẹ ở người khỏe là 5 : 1 và người bệnh là 24 : 1. Thời gian bán thải khỏi huyết tương của artemether là 1 – 10 giờ (trung bình 4 giờ) và của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ (trung bình là 10 giờ). Những trị số này phản ánh sự hấp thu chậm của artemether hơn là nửa đời thực sự của artemether và dihydroartemisinin (vì khi đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương, artemether vẫn tiếp tục còn hấp thu cùng với sự thải trừ). Có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể về nồng độ trong huyết tương của artemether và dihydroartemisinin.

Các chất chuyển hóa khác của artemether là 3-alpha-hydroxydeoxy dihydroartemisinin, 2-alpha-hydroxyartemether và 9-alpha-hydroxyartemether. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemether cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể có liên quan đến tác dụng của artemether đối với sốt rét thể não. Dữ liệu của 19 công trình nghiên cứu lâm sàng kể từ năm 1982 tới gần đây đã được xem xét. Những nghiên cứu này bao gồm 812 người bệnh sốt rét do P. falciparum với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Artemether có tác dụng cắt sốt nhanh với thời gian dao động trong khoảng 17 - 47 giờ (trung bình là 24 giờ). Trong 14 nghiên cứu, thời gian hết sốt ở người bệnh sốt rét không có biến chứng (17 - 30 giờ, trung bình là 22 giờ) nhanh hơn so với 5 nghiên cứu với sốt rét nặng (30 - 84 giờ, trung bình là 43 giờ). Không có biểu hiện độc tại chỗ hoặc toàn thân.

Có 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, đã so sánh artemether tiêm bắp với cloroquin tiêm bắp hoặc quinin tiêm tĩnh mạch điều trị sốt rét có biến chứng ở trẻ em. Trong nghiên cứu đầu, artemether (liều khởi đầu 3,2mg/kg, sau đó 1,6mg/kg mỗi ngày cho tới khi tỉnh táo) có thời gian hôn mê (8 giờ) và sạch ký sinh trùng (28 giờ) ngắn hơn so với quinin (thời gian hôn mê 14 giờ, thời gian sạch ký sinh trùng 48 giờ), tỷ lệ tử vong ngang nhau. Ở nghiên cứu thứ 2, artemether (liều khởi đầu 4mg/kg, sau đó 2mg/kg mỗi ngày) cũng giảm được thời gian sạch ký sinh trùng so với cloroquin (37 giờ so với 48 giờ) trong số 30 trẻ em sốt rét mức độ vừa phải. Ở nhóm trẻ em điều trị artemether, tỷ lệ tử vong là 10% (2/22) ít hơn so với nhóm điều trị cloroquin có tỷ lệ tử vong là 27% (6/22). Không có độc tính được ghi nhận ở cả hai nhóm.

Một trong những vấn đề chính của artemether và nhóm artemisinin nói chung là tỷ lệ tái phát cao, trong vòng 1 tháng sau khi điều trị.

Artemether thường được kết hợp với lumefantrin, một diclorobenzylidin để làm tăng hiệu quả điều trị sốt rét chưa có biến chứng do chủng P. falciparum.

Chỉ định

Artemether được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại Plasmodium, kể cả sốt rét nặng do các chủng P. falciparum kháng nhiều loại thuốc.

Artemether là thuốc có hiệu quả tốt trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ nên dùng artemether khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như artemisinin, artemether cần phải dùng đủ liều và nên phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.

Chống chỉ định

Còn chưa biết rõ các chống chỉ định.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm trên người còn hạn chế, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. Không có những tác dụng phụ có ý nghĩa ở 23 trẻ sinh ra của những bà mẹ đã dùng artemether trong giai đoạn 16 - 38 tuần của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu ở 28 phụ nữ mang thai ở Đông Sudan, trong đó có 1 trường hợp đang trong 3 tháng đầu mang thai, 12 trường hợp ở 3 tháng giữa thời kỳ mang thai và 15 trường hợp mang thai ở ba tháng cuối bị sốt rét đã kháng cloroquin, quinin, được điều trị với artemether bằng đường tiêm bắp. Một trẻ được sinh ra ở tuần thứ 32 nhưng chết sau đó 6 giờ, tất cả các trẻ được sinh ra đủ tháng bình thường và không có bất cứ dị tật bẩm sinh nào. Vì vậy thuốc có thể dùng cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở những vùng có P. falciparum kháng nhiều loại thuốc.

Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo, ở dạng tiêm, artemether là lựa chọn thứ hai sau artesunat trong điều trị sốt rét cho phụ nữ đang mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên nên ngừng cho trẻ bú, nếu mẹ đang điều trị bằng artemether.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tổng liều 700mg không thấy có tác dụng phụ. Hàng triệu người đã dùng artemether, nhưng không thấy tác dụng có hại nghiêm trọng. Đã có báo cáo về những thay đổi các thông số xét nghiệm, như giảm hồng cầu lưới, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua.

Ở liều cao có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: Dùng thuốc uống. Viên thuốc có thể nhai rồi nuốt mà không có vị khó chịu.

Ngày 1: 5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ngày 2: 2,5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày và thêm mefloquin base 15 - 25mg/kg thể trọng. Ngày 3: 2,5mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Một cách điều trị khác artemether được uống cùng với lumefantrin, tổng 6 liều, bắt đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau 8, 24, 36, 48 và 60 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 34 kg, artemether 80mg và lumefantrin 480mg. Trẻ em từ 5 - 14 kg, artemether 20mg và lumefantrin 120mg.

Trẻ em từ 15 - 24 kg, artemether 40mg và lumefantrin 240mg.

Trẻ em từ 25 - 34 kg, artemether 60mg và lumefantrin 360mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng, cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày. Những người bệnh lúc đầu phải tiêm bắp có thể chuyển sang thuốc uống khi tình trạng người bệnh cho phép.

Cách 1: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2mg/kg/ngày; 4 ngày tiếp theo: 1,6mg/kg/ngày.

Cách 2: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2mg/kg/ngày. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa.

Artemether dù uống hay tiêm cũng chỉ dùng ngày 1 lần. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tương tác thuốc

Artemether có thể dùng phối hợp với các thuốc sốt rét khác đặc biệt là với lumefantrin.

Với các thuốc khác chưa có báo cáo về tương tác thuốc. Vì vậy cần hết sức chú ý khi dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: Cần tránh ánh sáng và ẩm, bảo quản ở nơi mát, đồ đựng phải đậy kín. Thuốc tiêm: Cần tránh ánh sáng, tránh nóng, bảo quản ở nhiệt độ phòng. Nếu để lâu ở nhiệt độ lạnh, có thể kết tủa, nhưng lại có thể tan nếu để lại ở nhiệt độ phòng. Còn nếu kết tủa không tan lại hoàn toàn, phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp dùng quá liều, cần điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Artemether có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ARTEMISININ

Tên chung quốc tế: Artemisinin.

Mã ATC: P01B E01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang cứng 250mg;

Viên đạn 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemisinin là thuốc chống sốt rét, được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (Artemisia annua L.), họ Asteraceae. Thuốc có hiệu quả cao, thậm chí cả với ký sinh trùng sốt rét Plasmodium falciparum đã kháng cloroquin. Khác với các thuốc chống sốt rét hiện đang dùng có cấu trúc dị vòng chứa nitrogen, artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid. Cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Artemisinin có tác dụng mạnh diệt thể phân liệt, nhưng thực tế không có tác dụng trên thể ngoại hồng cầu, thể thoa trùng và thể giao tử.

Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemisinin và dẫn xuất tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế tác dụng của artemisinin và dẫn chất không liên quan đến cơ chế phản ứng với haem như cloroquin.

Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tại Trung Quốc và Việt Nam, so sánh artemisinin với nhiều thuốc sốt rét khác, kết quả cho thấy với artemisinin thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn so với cloroquin, quinin, mefloquin hoặc phối hợp mefloquin/ sulphadoxin/ pyrimethamin ở người bệnh sốt rét do P. falciparum không biến chứng. Kết quả rõ nhất là với sốt rét do P. falciparum kháng cloroquin và biến chứng thể não cả ở người lớn và trẻ em. Ở 141 người bệnh thể não điều trị dùng uống qua ống thông hoặc tiêm bắp, tỷ lệ tử vong là 7%. Một nghiên cứu tương tự ở trẻ em dưới 15 tuổi, thấy tỷ lệ tử vong là 9%. Những tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo trong một số nghiên cứu khác sử dụng cloroquin hoặc quinin.

Một trong những vấn đề chủ yếu của artemisinin và dẫn xuất là tỷ lệ tái phát cao trong vòng một tháng sau khi điều trị, nên có khuynh hướng phối hợp với mefloquin để tránh tái phát sớm.

Dược động học

Artemisinin có thể dùng uống hoặc đặt hậu môn. Sau khi uống, artemisinin hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 3 giờ. Sự hấp thu qua trực tràng của hỗn dịch trong nước kém và thay đổi so với dùng uống hoặc tiêm bắp dung dịch dầu. Sau khi đặt hậu môn, liều 10mg/kg ở người, nồng độ trong máu của artemisinin là 8,6 nanogam/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogam/ml 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Sau khi tiêm bắp, artemisinin hấp thu chậm hơn chút ít so với khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải là 3,85 - 5,38 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng.

Sau khi tiêm tĩnh mạch artemisinin cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể minh chứng cho tác dụng của artemisinin đối với sốt rét thể não.

Artemisinin liên kết mạnh với protein huyết tương và với hồng cầu (hemoglobin). Sự liên kết với protein huyết tương ở người là 64%. Thuốc phân bố rất rộng vào cơ thể với thể tích phân bố ở chuột cống trắng là 1,1 lít/kg. Thực nghiệm cho thấy gan là nơi chuyển hóa chính của artemisinin.

Artemisinin bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa còn hoạt tính là dihydroartemisinin (arterimol). Artemisinin chuyển hóa thành chất không hoạt tính thông qua enzym cytocrom P450 CYP2B6 và các enzyme khác. Người uống artemisinin sẽ cho 4 chất chuyển hóa là deoxyartemisinin, deoxydihydroartemisinin, dihydroxydihydroartemisinin và một chất được gọi là crystal - 7 có thể phân lập được ở nước tiểu. Các chất này đều không có nhóm peroxid và đều không còn hoạt tính trên ký sinh trùng. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho chuột cống trắng và thỏ, thời gian bán thải trong huyết tương của artemisinin khoảng 30 phút, còn của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ artemisinin được thải nguyên dạng qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loại Plasmodium, kể cả sốt rét nặng do chủng P. falciparum đa kháng. Artemisinin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Artemisinin và dẫn chất nên kết hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.

Chống chỉ định

Chưa được biết rõ.

Thận trọng

Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 123 người mang thai 3 tháng đầu dùng artemisinin, không thấy tác dụng không mong muốn ở người mẹ cũng như sức khỏe của bào thai và trẻ sơ sinh. Nghiên cứu 1500 người mang thai được 16 - 38 tuần dùng artemisinin, trẻ đẻ ra không thấy có tác dụng phụ có hại. Do đó, có thể dùng artemisinin cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà P. falciparum đã kháng nhiều thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artemisinin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hàng triệu người đã dùng artemisinin, nhưng chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác

hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Viên nén: Viên thuốc có thể nhai và nuốt mà không có vị khó chịu. Liều người lớn và trẻ trên 6 tháng như sau:

Ngày 1: 25mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ngày 2: 12,5mg/kg, dùng một lần duy nhất cộng với mefloquin dạng base 15 - 25mg/kg.

Ngày 3: 12,5mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ở Việt Nam, liều artemisinin cho người lớn như sau: Ngày 1: 1000mg (4 viên) chia làm 2 lần. Sau đó 500mg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

Viên đạn: Người lớn: Ngày 1: 1250mg chia làm hai lần. Sau đó 750mg/ngày, trong 2 - 3 ngày liên tiếp.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artemisinin khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Phải dùng đủ liều để chống kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Artemisinin có thể phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác, đặc biệt là với mefloquin hoặc với sulfadoxin và pyrimethamin; tác dụng hiệp đồng giữa artemisinin và mefloquin hoặc tetracyclin cả trên in vitro với P. falciparum và in vivo với P. berghei.

Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin hoặc cloroquin với pyrimethamin có tính chất đối kháng in vitro chống lại P. falciparum.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng đậy nút kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Artemisinin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01F A10.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250mg và 500mg azithromycin. Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200mg azithromycin/5 ml.

Thuốc tiêm tĩnh mạch 500mg azithromycin. Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. In vitro, tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae và H. influenzae.

Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (S. aureus, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Salmonella typhi).

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng in vitro và in vivo đối với S. aureus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae và S. pyogenes. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicilin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (Staphylococcus epidermidis) thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột (Enterococcus faecalis).

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila và N. gonorrhoeae. Azithromycin cũng có tác dụng in vitro đối với N. meningitidis và một số chủng Bordetella pertussis và Legionella pneumophila.

Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng in vitro và in vivo đối với Mycobacterium avium complex (MAC). Nhưng M. tuberculosis, M. kansaii, M. scrofulaceum, M. leprae kháng với azithromycin.

Vi khuẩn kỵ khí: Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp, Propionibacterium acnes, Prevotella (trước đây là Bacteroides spp) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng in vitro và in vivo với Chlamydophila pneumophilae và C. trachomatis.

Mycoplasma: Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với Mycoplasma pneumoniae so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với Ureoplasma urealyticum so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng in vitro và in vivo với Borrelia burgdorferi gây bệnh Lyme, in vitro với Treponema pallidum nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng in vitro và in vivo với Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Plasmodium falsiparum, Rickettsia.

Kháng khuẩn: Vi khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn..

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu.

Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250mg) ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số dược động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng. Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azthrromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion- hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tủy khi màng não không bị viêm.

Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (Vd): 23-31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hóa ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời (t1/2) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới do H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. pyogenes) nhẹ và vừa: Viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da do S. aureus, S. pyogenes hoặc S. agalactia (Streptococcus nhóm B).

Bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do Haemophilus ducreyi; bệnh lậu không biến chứng do N. gonorrhoeae nhạy cảm; viêm niệu quản không do lậu cầu.

Nhiễm Chlamydia trachomatis: Nhiễm C. trachomatis ở hệ tiết niệu - sinh dục; viêm phổi do C. trachomatis ở trẻ em; bệnh mắt hột do C. trachomatis; viêm cấp các cơ quan trong tiểu khung do C. trachomatis.

Nhiễm Legionella pneumophila.

Nhiễm phức hợp Mycobacterium avium (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa; điều trị và dự phòng tái phát do nhiễm MAC lan tỏa; điều trị nhiễm MAC ở phổi ở người lớn HIV âm tính.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn tan huyết nhóm Viridans ở người dị ứng với penicilin.

Ho gà do Bordetella pertussis.

Một số các bệnh khác đã từng được chỉ định làm thuốc thay thế:

Bệnh xoắn khuẩn do Leptospira; bệnh Lyme; bệnh sốt rét; loét tá tràng nhiễm Helicobacter pylori; tả do Vibrio O1 hoặc O139; nhiễm Cryptosporodium ở người nhiễm HIV; người lành mang mầm bệnh N. meningitidis; nhiễm Toxoplasma gondii.

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm cho người dị ứng với penicilin.

Bệnh thương hàn và các nhiễm Salmonella khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon).

Nhiễm Shigella, E. coli.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều trị nhiễm chlamydia ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ. Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 hoặc 200mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều.

Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600mg, 900mg hoặc 1,2 g azithrromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500mg để có một dung dịch chứa 100mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do Chlamydia trachomatis (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do Hemophilus ducreyi): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol Bệnh mắt hột: 20mg/kg (cho tới 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do vibrio cholera O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm Cryptosporodium ở người nhiễm HIV: 600mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm Mycobacterium avium complex (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa : 600mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tùy theo quyết định của thày thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300mg/1 lần/ngày). Điều trị nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600mg/1lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều đầu uống 500mg/1 lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày. Nhiễm Neisseria meningitidis: người lành mang mầm bệnh: 500mg/1 liều.

Nhiễm Shigella liều đầu uống 500mg/1 lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10mg/kg/ngày (tới 500mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

Toxoplasma gondii: 900 - 1200mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

Ỉa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500mg/lần/ngày trong 3 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500mg/1 lần/ ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tùy theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do Streptococcus pyogenes (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10mg/kg (tối đa 500mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5mg/kg/lần/ngày (tối đa 250mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20mg/kg/lần, cách 4 tuần /1 lần, tổng liều: 6 tuần.

Nhiễm Escherichia coli (ETEC): 10mg/kg/1 lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm Salmonella: 20mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tổn thương gan, thận: có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chưa có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều.

Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophylin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophylin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophylin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về dược động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều đơn 15mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30oC. Giữ xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3000 - 4000mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Azithromycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01F A10.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250mg và 500mg azithromycin.

Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200mg azithromycin/5 ml.

Thuốc tiêm tĩnh mạch 500mg azithromycin. Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. In vitro, tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae và H. influenzae.

Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (S. aureus, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Salmonella typhi).

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng in vitro và in vivo đối với S. aureus, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae và S. pyogenes. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicilin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (Staphylococcus epidermidis) thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột (Enterococcus faecalis).

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: Haemophilus influenzae, H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila và N. gonorrhoeae. Azithromycin cũng có tác dụng in vitro đối với N. meningitidis và một số chủng Bordetella pertussis và Legionella pneumophila.

Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng in vitro và in vivo đối với Mycobacterium avium complex (MAC). Nhưng M. tuberculosis, M. kansaii, M. scrofulaceum, M. leprae kháng với azithromycin.

Vi khuẩn kỵ khí: Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp, Propionibacterium acnes, Prevotella (trước đây là Bacteroides spp) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng in vitro và in vivo với Chlamydophila pneumophilae và C. trachomatis.

Mycoplasma: Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với Mycoplasma pneumoniae so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với Ureoplasma urealyticum so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng in vitro và in vivo với Borrelia burgdorferi gây bệnh Lyme, in vitro với Treponema pallidum nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng in vitro và in vivo với Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Plasmodium falsiparum, Rickettsia.

Kháng khuẩn: Vi khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn..

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu.

Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250mg) ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số dược động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng.

Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azthrromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của

azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion-hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tủy khi màng não không bị viêm.

Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (Vd): 23-31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hóa ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời (t1/2) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới (do H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, S. pyogenes) nhẹ và vừa.

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da do S. aureus, S. pyogenes hoặc S. agalactia (Streptococcus nhóm B).

Các bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do Haemophilus ducreyi; nhiễm Chlamydia trachomatis ở hệ tiết niệu sinh dục, phổi ở trẻ em, bệnh mắt hột; bệnh lậu do N. gonorrhoeae; viêm niệu quản không do lậu cầu. Viêm cấp các cơ quan trong tiểu khung do Chlamydia trachomatis.

Nhiễm Legionella pneumophila. Bệnh xoắn khuẩn do Leptospira. Ho gà.

Sốt rét do P. falsiparum đã kháng nhiều thuốc (azithromycin phải phối hợp với một thuốc chống sốt rét khác như cloroquin, quinin hoặc artesunat).

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm.

Bệnh thương hàn và các nhiễm Salmonella khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon).

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở người đã có bệnh tim.

Ngoài ra, azithromycin đã từng được chỉ định để điều trị lỵ Shigella, nhiễm Helicobacter pylori trong loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều trị nhiễm chlamydia ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ. Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp

uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 hoặc 200mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều.

Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600mg, 900mg hoặc 1,2 g azithrromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch: Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500mg để có một dung dịch chứa 100mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do Chlamydia trachomatis (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do Hemophilus ducreyi): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol Bệnh mắt hột: 20mg/kg (cho tới 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do vibrio cholera O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm Cryptosporodium ở người nhiễm HIV: 600mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm Mycobacterium avium complex (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa : 600mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tùy theo quyết định của thày thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300mg/1 lần/ngày). Điều trị nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600mg/1lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều đầu uống 500mg/1 lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày. Nhiễm Neisseria meningitidis: người lành mang mầm bệnh: 500mg/1 liều.

Nhiễm Shigella liều đầu uống 500mg/1 lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10mg/kg/ngày (tới 500mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

Toxoplasma gondii: 900 - 1200mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

Ỉa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500mg/lần/ngày trong 3 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500mg/1 lần/ ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tùy theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do Streptococcus pyogenes (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10mg/kg (tối đa 500mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5mg/kg/lần/ngày (tối đa 250mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20mg/kg/lần, cách 4 tuần /1 lần, tổng liều: 6 tuần.

Nhiễm Escherichia coli (ETEC): 10mg/kg/1 lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm Salmonella: 20mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày.

Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tổn thương gan, thận: có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chưa có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Dược động học của azithromycin không bị ảnh hưởng nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ.

Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều.

Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến dược động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophylin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học khi 2 thuốc azithromycin và theophylin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophylin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về dược động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều đơn 15mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30oC. Giữ xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3000 - 4000mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Azithromycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BẠC SULFADIAZIN

Tên chung quốc tế: Silver sulfadiazine.

Mã ATC: D06B A01.

Loại thuốc: Phòng và chữa tại chỗ nhiễm khuẩn các vết thương, vết bỏng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem ưa nước màu trắng, chứa bạc sulfadiazin thể bột mịn 1% (Tuýp 20g, 50 g, 100 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bạc sulfadiazin là một thuốc kháng khuẩn tổng hợp từ phản ứng bạc nitrat với sulfadiazin được dùng tại chỗ để phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở các tổn thương bỏng độ 2 và độ 3. Cơ chế tác dụng của bạc sulfadiazin khác cơ chế tác dụng của bạc nitrat và sulfadiazin. Bạc sulfadiazin tác dụng trên màng và vỏ (thành) tế bào vi khuẩn. Không giống như sulfadiazin hoặc các sulfonamid khác, tác dụng kháng khuẩn của bạc sulfadiazin không phụ thuộc vào ức chế vi khuẩn tổng hợp acid folic và cũng không bị acid aminobenzoic ức chế cạnh tranh. Cả bạc sulfadiazin và bạc nitrat đều gắn vào ADN in vitro, nhưng không giống bạc nitrat, sự gắn của bạc sulfadiazin vào ADN chưa đủ giải thích được hoạt tính in vivo của thuốc này. Bạc sulfadiazin được dùng tại chỗ, có phổ tác dụng rộng trên đa số các chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tính chất diệt khuẩn, nhưng đôi khi có vi khuẩn kháng thuốc. In vitro, bạc sulfadiazin ở nồng độ 10 - 50 microgam/ml ức chế đa số các chủng Klebsiella, Proteus, Pseudomonas và Staphylococcus. Thuốc cũng ức chế Escherichia coli, Corynebacterium diphtheria và một số chủng Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Providencia, Serratia và Streptococcus in vitro. Candida albicans có thể bị ức chế ở nồng độ 50 - 100 microgam/ml, và Herpesvirus hominis có thể bị ức chế ở nồng độ 10 microgam/ml. Ở nồng độ cao hơn, thuốc có thể ức chế Clostridium perfringens. Kem bạc sulfadiazin còn có tác dụng làm mềm các mảng mục, làm dễ loại bỏ mảng mục và chuẩn bị cho ghép da.

Bạc sulfadiazin không phải là một chất ức chế carbonic anhydrase và do đó không làm mất cân bằng acid-base. Không giống dung dịch bạc nitrat, kem bạc sulfadiazin không làm thay đổi cân bằng điện giải và không làm bẩn quần áo.

Dược động học

Bản thân bạc sulfadiazin không bị hấp thu. Khi tiếp xúc với mô và dịch của cơ thể, bạc sulfadiazin phản ứng chậm với natri clorid, nhóm sulfhydryl và protein để giải phóng sulfadiazin và chất này có thể được hấp thu vào cơ thể từ chỗ bôi thuốc, đặc biệt khi thuốc bôi lên các vết bỏng rộng độ 2. Khi bôi thuốc lên một diện bỏng rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh đã tới 12mg/dl. Khi dùng kem bạc sulfadiazin 1% với liều lượng 5 - 10 g/ngày, nồng độ sulfadiazin trong máu là 1 - 2mg/dl; 100 - 200mg sulfadiazin được đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi bôi kem. Khi bôi 5 - 15 g/kg/ngày kem chứa bạc sulfadiazin 1% lên vùng da làm trầy xước ở thỏ trong 100 ngày, một hợp chất bạc không xác định được đã lắng đọng trên mô thận. Tuy nhiên, không thấy tổn thương chức năng thận cùng thời gian đó.

Chỉ định

Phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh bỏng độ 2 và độ 3 (sau khi đã hồi sức giảm đau, chống sốc, cắt lọc).

Thuốc cũng được dùng hỗ trợ trong thời gian ngắn, điều trị nhiễm khuẩn các vết loét ở chân và nơi tỳ cọ sát mảng mục do nằm lâu; hỗ trợ phòng nhiễm khuẩn tại chỗ ở người cho mảnh ghép da hoặc xây xước da diện rộng.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị bảo tồn các tổn thương ở đầu ngón tay như mất móng.

Chống chỉ định

Do các sulfonamid có thể gây bệnh vàng da nhân, nên không dùng thuốc cho phụ nữ gần đến ngày đẻ, trẻ đẻ non hoặc trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi.

Người mẫn cảm với bạc sulfadiazin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người có tổn thương gan, thận vì sulfadiazin có thể bị tích lũy trong cơ thể.

Cần thận trọng khi điều trị bỏng rộng, phải theo dõi nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh và chức năng thận. Phải tìm tinh thể sulfonamid trong nước tiểu.

Phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho người thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase, vì có thể gây thiếu máu huyết tán.

Bạc sulfadiazin có thể ức chế vi khuẩn tạo enzym tiêu protein, nên có thể làm các mảng mục chậm bóc tách; đôi khi phải cắt lọc các mảng mục đó. Phải chú ý, có thể bội nhiễm nấm.

Trong kem bạc sulfadiazin có propylen glycol, có thể tác động đến kết quả của một số xét nghiệm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng cho người mang thai nếu cân nhắc thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai. Chống chỉ định dùng bạc sulfadiazin cho phụ nữ mang thai sắp đến hoặc đến ngày sinh vì có thể gây vàng da nhân cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết bạc sulfadiazin có vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết sulfonamid đã được phân bố vào sữa mẹ và sulfonamid có thể gây vàng da nhân cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi, nên phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có thể xảy ra các phản ứng có hại do sự hấp thu sulfadiazin vào cơ thể. Đã có báo cáo da nhiễm bạc khi dùng quá nhiều kem bạc sulfadiazin 1% để điều trị vết loét rộng ở chân.

Thường gặp, ADR >1/100

Da: Ngứa, đau, nóng bỏng

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan nhiễm độc.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin và urê huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng và thường biểu hiện sau khi bắt đầu điều trị 2 - 3 ngày. Thường tự giới hạn và không cần phải ngừng thuốc, mặc dù vẫn cần theo dõi cẩn thận công thức máu để đảm bảo bạch cầu sẽ trở lại bình thường sau vài ngày. Nhưng phải ngừng điều trị ngay khi thấy rối loạn máu nặng và phát ban.

Thuốc có thể làm chậm bong mảng vảy che vết bỏng, có thể phải cắt lọc.

Liều lượng và cách dùng

Sau khi làm sạch và loại bỏ các mô hoại tử ở vết thương, dùng tay đi găng vô khuẩn, bôi một lớp kem dày 1 - 3 mm vào diện tích bị bỏng, ngày 1 hoặc 2 lần. Cần chú ý bôi kem vào tất cả các khe kẽ, các chỗ nứt nẻ hoặc xùi trên vết bỏng. Thường không cần băng kín nhưng cũng có thể băng kín hoặc đặt gạc có mặt vải mịn, rồi quấn băng lại để thuốc tiếp xúc với vết thương.

Hàng ngày rửa bằng nước vô khuẩn và loại bỏ các mô hoại tử, đặc biệt là ở người bệnh bị bỏng độ 3. Tiếp tục điều trị cho đến khi vết thương lành hoặc cho đến khi các vết bỏng đã có thể ghép da được.

Tương tác thuốc

Bạc có thể làm mất hoạt tính của các thuốc có enzym làm tiêu các mô hoại tử, vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Với bỏng diện rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh có thể đạt gần đến nồng độ điều trị; vì vậy có thể làm thay đổi tác dụng của một số thuốc khác, đặc biệt là làm tăng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống và phenytoin. Với những thuốc này cần theo dõi nồng độ của chúng trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30□ C và tránh ánh sáng. Các tuýp thuốc 20 g, 50 g hoặc 100 g nếu chỉ dùng cho 1 người, sau khi mở ra dùng được trong 7 ngày, nếu còn cũng phải bỏ. Các lọ thuốc để dùng chung, sau khi mở ra chỉ dùng trong 24 giờ.

Thông tin quy chế

Bạc sulfadiazin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BARI SULFAT

Tên chung quốc tế: Barium sulfate.

Mã ATC: V08B A01, V08B A02.

Loại thuốc: Thuốc cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình 300 ml hỗn dịch bari sulfat 100%, có carbon dioxyd làm chất tạo bọt. Bình 300 ml hỗn dịch uống bari sulfat 96,25%.

Nhũ tương chứa 100 g bari sulfat, có sorbitol và chất bảo quản methyl-parahydroxybenzoat.

Bột nhão uống: Tuýp 150 g (70 g bari sulfat/100 g) có chất bảo quản methylparahydroxy- benzoat.

Túi thụt trực tràng 400 ml bari sulfat 70% (cung cấp trong bộ thụt trực tràng).

Gói thuốc 200 g bari sulfat dạng hạt để tạo hỗn dịch với nước. Gói thuốc 140 g bari sulfat.

Viên nén 650mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bari sulfat là một muối kim loại không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ, rất ít tan trong acid và hydroxyd kiềm. Bari sulfat thường được dùng dưới dạng hỗn dịch uống hoặc thụt hậu môn, hoặc dưới dạng bột nhão uống để làm chất cản quang trong xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa. Bari là một kim loại có khối lượng nguyên tử 137, có tính chất hấp thụ mạnh tia X. Hỗn dịch hoặc bột nhão bari sulfat tùy theo nồng độ được dùng theo đường uống hay đường trực tràng để bao phủ lên ống tiêu hóa làm rõ tổn thương trên phim X-quang, dùng trong kỹ thuật tương phản đơn hoặc kép hoặc chụp cắt lớp điện toán.

Hỗn dịch bari sulfat ổn định, đồng nhất, có tỷ trọng 1,8 g/cm3 với nồng độ 1 g bari sulfat trong 1 ml, và có độ nhớt 2000 cP, ở nhiệt độ 25^{o}C.

Vì bari sulfat không hòa tan trong nước nên không có độc tính nặng như ion bari. Tử vong đã xảy ra khi dùng nhầm bari sulfid là một chất hòa tan trong nước.

Do tính chất không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ nên bari sulfat không hấp thu qua đường tiêu hóa.

Chỉ định

Thuốc cản quang dùng để thăm khám bằng X-quang toàn bộ đường tiêu hóa và theo dõi thời gian vận chuyển qua đường tiêu hóa.

Chống chỉ định

Tắc nghẽn hoặc thủng trên đường tiêu hóa.

Thận trọng

Bari sulfat không được chỉ định cho người bệnh bị tắc ruột và phải thận trọng đối với người có chứng hẹp môn vị hoặc có tổn thương dễ dẫn đến tắc nghẽn ống tiêu hóa. Phải tránh dùng thuốc, nhất là cho qua đường hậu môn, ở những người có nguy cơ bị thủng như trong viêm đại tràng loét cấp hoặc viêm túi thừa Meckel, sau khi làm sinh thiết trực tràng hoặc đại tràng, soi đại tràng sigma hoặc quang tuyến liệu pháp.

Thận trọng đối với người bị suy kiệt nặng. Để tránh táo bón sau khi dùng bari sulfat, cần cho người bệnh uống nước đủ.

Vì bari sulfat có tính chất trơ nên những vết mờ còn để lại sẽ cản trở cho những lần chụp X-quang tiếp theo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người mang thai. Nói chung, nên tránh tất cả các loại thăm dò bằng X-quang ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người cho con bú. Nói chung cần thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Táo bón (có thể ngăn ngừa táo bón bằng cách cho người bệnh dùng thuốc nhuận tràng nhẹ sau khi kiểm tra X-quang).

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Dị ứng phản vệ (khi dùng hỗn dịch bari sulfat).

Da: Nổi mày đay, phù mặt.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng bari sulfat phụ thuộc vào loại thăm khám và kỹ thuật dùng.

Thực quản: Uống cho tới 150 ml hỗn dịch nồng độ 50 - 200% (trọng lượng/thể tích).

Dạ dày và tá tràng: Uống cho tới 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 200%. Tiểu tràng: Uống 100 - 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 150%.

Đại tràng: Thụt 200 ml tới 2 lít hỗn dịch có nồng độ 20 - 130%.

Phần trên ống tiêu hóa: (hầu, hạ hầu, thực quản): Uống bột nhão 2 - 4 thìa canh tùy theo vị trí thăm khám. Để có các hình ảnh tốt nhất (không có bọt không khí), phải nuốt không nhai.

Thăm khám X-quang phải thực hiện lúc đói đối với ống tiêu hóa phần trên. Đối với đường tiêu hóa dưới, phải thụt tháo buổi tối và ăn chế độ ít cặn bã 3 ngày trước khi xét nghiệm.

Hỗn dịch có nồng độ 1,6 đến 2,2% có thể dùng để chụp cắt lớp điện toán đường tiêu hóa.

Để thực hiện tương phản kép, khí có thể đưa vào đường tiêu hóa bằng cách dùng các hỗn dịch bari sulfat chứa carbon dioxyd. Cũng có các chế phẩm có natri bicarbonat để tạo khí riêng. Không khí có thể đưa vào qua một ống để thay thế carbon dioxyd.

Thuốc cản quang và siêu âm cả hai đã được dùng để chẩn đoán lồng ruột, nhưng siêu âm thường được đánh giá cao hơn trong chẩn đoán còn thụt để dành cho tháo lồng ruột. Hỗn dịch bari sulfat đã được dùng từ nhiều năm để chẩn đoán lồng ruột và tháo lồng, nhưng hiện nay nhiều nơi đã thay thế hỗn dịch bari sulfat bằng thụt tháo lồng

bằng không khí hoặc bằng thụt nước muối có siêu âm hướng dẫn để giảm nguy cơ viêm màng bụng do chất hóa học nếu xảy ra thủng ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 35oC, tránh ẩm. Không được để ở nhiệt độ làm đóng băng (chế phẩm hỗn dịch, nhũ dịch). Để xa tầm tay của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Khi chỉ định nhầm hoặc do quá trình chụp gây thủng, sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn (do vi khuẩn trong ống tiêu hóa), làm nghẽn mạch (trong trường hợp xuất huyết).

Cần phải mổ cấp cứu, làm sạch tại chỗ càng sớm càng tốt (trước 6 giờ).

Thông tin quy chế

Bari sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BECLOMETASON

Tên chung quốc tế: Beclomethasone.

Mã ATC: A07E A07, D07A C15, R01A D01, R03B A01.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Beclometason dùng ở dạng beclometason dipropionat.

Phun hít định liều: 50 microgam, 100 microgam hoặc 200 microgam/liều; 250 microgam/liều hoặc 400 microgam/liều. Lọ chứa 200 liều.

Ống xịt: 40 liều, 120 liều, 200 liều.

Nang chứa bột hít: 100 microgam, 200 microgam hoặc 400 microgam/1 nang. Hỗn dịch phun mù (dùng cho trẻ em): 50 microgam/ml ; ống 10 ml.

Hỗn dịch nước xịt mũi (chỉ dùng điều trị viêm mũi dị ứng): 50 microgam/liều; ống 200 liều.

Thuốc mỡ hoặc kem: 0,025%, dùng ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Beclometason dipropionat là một halogencorticoid có tác dụng glucocorticoid mạnh và tác dụng mineralocorticoid yếu. Khi uống, beclometason có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 6 - 7 lần. Dùng tại chỗ, beclomethason dipropionat có tác dụng chống viêm. Tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh hơn hydrocortison 5 000 lần, mạnh hơn dexamethason 500 lần và hơn triamcinolon hoặc fluocinolon acetonid khoảng 5 lần.

Cơ chế tác dụng chống viêm chủ yếu liên quan đến khả năng làm giảm số lượng các tế bào hiệu ứng (bạch cầu ưa base và tế bào mast), giảm số lượng bạch cầu ưa eosin ở biểu mô thành mạch, giảm nhạy cảm của thần kinh cảm giác với kích thích cơ học,

giảm dẫn truyền cholinergic, giảm hoạt tính của nguyên bào sợi. Các cơ chế khác có thể liên quan đến tác dụng chống viêm bao gồm: Ức chế giãn mạch và tăng tính thấm mao mạch, ổn định màng lysosom và ngăn ngừa giải phóng các enzym thủy phân protein. Beclomethason dipropionat không gây tác dụng ức chế thượng thận, hoặc ảnh hưởng đến nồng độ cortisol huyết tương khi dùng qua đường xịt mũi với liều điều trị (400 microgam). Tác dụng ức chế tuyến thượng thận chỉ xảy ra với liều rất cao 8 000 microgam/ngày dùng qua đường xịt mũi, 2 000 microgam/ngày khi dùng đường phun hít để điều trị hen.

Dược động học

Beclometason ở dạng khí dung hoặc ở dạng bột rất mịn trộn với lactose, khi hít thuốc sẽ vào đường hô hấp, khoảng 25% đến 60% liều hít tới đường hô hấp dưới để tác dụng ở phế quản và các tiểu phế quản. Một phần của liều thuốc thường bị nuốt. Khi dùng xịt qua đường mũi, 41 - 43% lượng thuốc sẽ đọng lại tại vùng mũi hầu, trong đó 4% sẽ phát huy tác dụng tại hốc xoang mũi, một phần thuốc còn lại sẽ được hấp thu qua niêm mạc mũi vào tuần hoàn chung. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của beclomethason dipropionat khoảng 87%. Lượng beclometason dipropionat hấp thu vào máu từ đường hô hấp sẽ bị chuyển hóa dưới tác dụng của enzym hydroxylase thành beclomethason monopropionat (còn một phần hoạt tính chống viêm) và beclomethason với gốc alcol tự do mất hoàn toàn hoạt tính. Thuốc và các chất chuyển hóa không bị tích lũy ở các mô. Chỉ một phần rất nhỏ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng dẫn chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của chất mẹ trong huyết tương khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Điều trị dự phòng lâu dài các cơn co thắt phế quản cho nhiều đối tượng bệnh nhân hen khác nhau: Hen nhẹ mà thuốc giãn phế quản đã trở nên kém hiệu lực, hen vừa phải mà không còn kiểm soát được đầy đủ bằng natri cromoglycat kết hợp với thuốc giãn phế quản. Trường hợp hen nặng phải phụ thuộc vào corticoid dùng đường toàn thân, để kiểm soát bệnh khi chuyển sang dùng beclometason dipropionat có thể cho phép giảm liều hoặc cắt được dùng corticoid đường toàn thân. Corticoid đường khí dung như beclomethason dipropionat là lựa chọn hàng đầu trong kiểm soát lâu dài bệnh hen phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi. Thuốc được chỉ định sử dụng điều trị đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác (kích thích beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài như salmeterol hoặc formeterol, montelukast hay theophylin dạng giải phóng kéo dài).

Phòng và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm mũi vận mạch; phòng tái phát polyp mũi sau khi đã cắt bỏ bằng phẫu thuật: dùng dạng xịt mũi.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticoid: Dùng dạng kem hoặc mỡ bôi ngoài da.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với beclomethason dipropionat hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Khi chuyển đổi từ corticosteroid dạng uống sang dạng khí dung cần lưu ý các biểu hiện của hiện tượng cai thuốc (đau cơ, đau khớp, buồn rầu, trầm cảm, suy thượng thận cấp, bùng phát cơn hen). Cần giảm liều từ từ corticosteroid đường uống (đặc biệt sau khi dùng liều cao và kéo dài) trước khi chuyển sang dùng corticosteroid dạng khí dung, phun hít hay dạng xịt mũi như beclomethason dipropionat.

Tuy nguy cơ xuất hiện các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng Cushing (như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn phân bố lipid ở mặt, lưng, bụng, cẳng tay, tổn thương dạng trứng cá, đục thủy tinh thể…) rất hiếm gặp khi dùng beclomethason dạng khí dung, phun hít hay xịt mũi, cần lưu ý khả năng xuất hiện hội chứng này ở một số bệnh nhân nhạy cảm với corticosteroid hoặc khi dùng liều cao.

Cần thận trọng đặc biệt đối với người lao phổi tiến triển hoặc tiềm ẩn, bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng không được kiểm soát thích đáng bằng thuốc điều trị đặc hiệu do khả năng ức chế miễn dịch của beclomethason dipropionat, mặc dù tác dụng này yếu hơn khi dùng dạng khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Người bệnh phải dùng thuốc đều đặn hằng ngày, ngay cả khi họ không thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Phải gặp thầy thuốc nếu bệnh diễn biến xấu, vì khi đó dù dùng beclometason cũng không thể trì hoãn việc dùng một phương pháp điều trị khác nữa.

Với trường hợp hen nặng: Cần theo dõi và đánh giá đều đặn. Khi các thuốc giãn phế quản kém tác dụng, cần xét đến tăng cường điều trị bằng thuốc chống viêm (tăng liều hít hoặc dùng một đợt điều trị bằng corticoid uống).

Trong trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, eczema...), đã được khống chế bằng thuốc uống mà lại xuất hiện thì có thể điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng corticoid dùng tại chỗ, hoặc cả hai.

Không ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng đầy đủ của thuốc không thể xuất hiện ngay, mà sẽ tăng dần, thường sau 10 - 14 ngày dùng đều đặn đúng liều thuốc mới đạt được tác dụng tối đa.

Với dạng thuốc bôi ngoài da, cần tránh không bôi trên diện rộng, trên vùng da có tổn thương để ngăn ngừa khả năng tăng hấp thu vào tuần hoàn chung, làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn toàn thân của beclomethason dipropionat.

Hiệu quả và độ an toàn của beclomethason dạng bột hít hoặc xịt mũi chưa được đánh giá ở trẻ em dưới 5 tuổi, vì vậy nên thận trọng khi dùng hai dạng này cho lứa tuổi trên.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng đầy đủ về an toàn cho người mang thai. Ở động vật mang thai, dùng corticosteroid đường toàn thân ở liều tương đối cao có thể gây khiếm khuyết cho thai và chậm phát triển. Ở người, nguy cơ này rất ít xảy ra, vì beclometason dùng đường hít, do đó tránh được tiếp xúc với hàm lượng cao như khi dùng corticosteroid đường toàn thân. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của beclomethason trên thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này đường khí dung, xông hít hay xịt mũi.

Việc dùng beclometason cho phụ nữ có thai cần được cân nhắc kỹ dựa trên lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa khi người mẹ được điều trị bằng beclomethason đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Đã có báo cáo về khả năng bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp của một corticosteroid khác (prednison). Vì vậy, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho mẹ và con khi dùng beclometason cho người đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị hen:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhiễm nấm Candida, gặp ở tỷ lệ khoảng 5% với liều chuẩn.

Nhiễm nấm Candida miệng và họng; đau họng và khản tiếng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, phản vệ. Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ưa eosin.

Trong điều trị viêm mũi dị ứng: Các phản ứng thường gặp là viêm họng, ho, chảy máu cam, nóng bỏng ở mũi, đau cơ, ù tai, viêm màng tiếp hợp, khô mũi, ngạt mũi, nhiễm nấm Candida ở hầu họng.

Chung cho cả điều trị hen và viêm mũi dị ứng: Sử dụng beclomethason, đặc biệt khi dùng liều cao và sử dụng kéo dài có thể gây các tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid, với tỷ lệ rất hiếm gặp như: ức chế vỏ thượng thận, ảnh hưởng lên chuyển hóa của xương, ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ, đục thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh và điều trị co thắt phế quản: Sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh đường xông hít như salbutamol hay terbutalin.

Phòng nhiễm nấm Candida albicans hoặc Aspergillus niger: Súc miệng kỹ bằng nước sau khi hít hay xịt thuốc. Có thể điều trị tại chỗ bằng thuốc chống nấm song song với beclomethason. Khi khản tiếng hoặc bị kích ứng ở họng cũng súc miệng bằng nước.

Điều trị các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng các thuốc tác dụng tại chỗ, kể cả thuốc steroid hoặc phối hợp cả hai loại thuốc.

Khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng corticoid đường hít, cần chú ý: Sau một tuần lễ thì bắt đầu giảm liều uống. Mức giảm và tần suất giảm liều tương ứng với liều duy trì của thuốc uống đang dùng. Người bệnh đang dùng liều duy trì một ngày prednisolon (hoặc lượng tác dụng tương đương của chất tương tự) là 10mg, thì cứ mỗi tuần giảm liều uống 1mg. Nếu liều duy trì hàng ngày lớn hơn 10mg, thì hàng tuần giảm liều hơn 1mg. Người đã thôi dùng steroid đường uống mà chức năng thượng thận của họ đã từng bị suy giảm, thì phải có một phiếu nêu rõ họ có thể cần dùng steroid bổ sung trong các thời kỳ bệnh (như hen tiên lượng xấu, nhiễm khuẩn hô hấp, chấn thương...). Đã có trường hợp người hen tử vong do suy thượng thận trong và sau khi chuyển dùng steroid đường uống sang dùng beclometason đường hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn của beclometason dipropionat để điều trị hen và viêm mũi là 50 microgam hoặc bội số của 50 microgam.

Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi, người có bệnh gan, có bệnh thận.

Dự phòng cơn hen trong hen phế quản:

Do khả dụng sinh học tương đối ở phổi khác nhau, liều 100 microgam dạng bột hít tương đương về tác dụng với liều 50 microgam dạng phun hít.

Với dạng phun hít:

Người lớn: Liều thường dùng một ngày 400 microgam chia ra 2 - 4 lần để điều

trị duy trì. Nếu cần, bắt đầu liều 600 - 800 microgam/ngày sau đó điều chỉnh liều dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trường hợp hen nặng hoặc cho những người bệnh chỉ đáp ứng một phần khi dùng liều chuẩn, dùng liều cao 1mg/ngày (250 microgam x 4 lần hoặc 500 microgam x 2 lần/ngày) hoặc khi cần, có thể tăng lên tới 1,5 - 2mg/ngày (500 microgam x 3 hoặc 4 lần/ngày). Liều tối đa không quá 2mg/ngày.

Trẻ em:

Từ 2 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày.

Từ 12 đến 18 tuổi: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, khi cần có thể tăng liều đến 1mg/lần, 2 lần/ngày.

Với các dạng bột hít:

Người lớn: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, có thể tăng tới 800 microgam/lần, 2 lần/ngày khi cần.

Trẻ em lớn hơn 5 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày hoặc 200 microgam/lần. Thường sẽ có tiến triển tốt về chức năng phổi sau từ 1 đến 4 tuần điều trị.

Trường hợp kết quả kém hoặc hen nặng lên: Cần tăng liều beclometason, nếu cần, bổ sung corticosteroid đường uống. Nếu có nhiễm khuẩn thì phối hợp điều trị kháng sinh và dùng thuốc kích thích beta2.

Điều trị viêm mũi dị ứng:

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 50 microgam/lần cho mỗi bên lỗ mũi, 3 - 4 lần/ngày; không quá 400 microgam/ngày.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa đủ các dữ liệu đảm bảo hiệu quả và độ an toàn.

Sau một vài ngày điều trị sẽ có tiến triển tốt. Tuy nhiên, nếu triệu chứng không được cải thiện sau 3 tuần thì nên ngừng điều trị.

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến polyp mũi phải mất vài tuần hoặc hơn mới có thể đánh giá đầy đủ kết quả điều trị.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticosteroid: Dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,025% bôi ngoài.

Chú ý:

Việc đưa thuốc vào tới tiểu phế quản là có tính chất quyết định đến tác dụng điều trị nên đã có một số thiết bị khác nhau được sử dụng.

Dạng bình áp lực phun hít định liều (pressuried aerosol inhaler) vẫn là dạng thuận tiện nhất. Người bệnh dùng dạng này không đạt yêu cầu thì có thể dùng phễu ngửi (spacer device). Hít dạng bột từ các nang, dùng hệ thống quay hít (Rotohaler) đặc biệt có lợi cho trẻ em và người cao tuổi.

Đối với thuốc dạng bình phun hít định liều (aerosol inhaler): Lắc mạnh trước khi dùng; ngay sau khi bơm luồng hơi thuốc tới họng, thì động tác hít vào phải đồng bộ, khớp nhau.

Đối với các nang thuốc (blister): Chọc thủng nang bằng chiếc kim kèm theo (integral needle) cho bột thuốc lên đĩa hít (diskhaler) để người bệnh hít.

Với các nang (capsule): Bộ phận quay hít (rotahaler inhaler) tách nang cứng thành các nửa phần, quay, giải phóng ra thuốc, để người bệnh hít.

Với các dung dịch để phun sương: Dùng máy thở hoặc máy phun sương. Có thể pha loãng thuốc với cùng thể tích dung dịch muối sinh lý vô khuẩn. Dạng thuốc này phù hợp với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ.

Máy đo lưu lượng đỉnh thở ra (PEF - meter) giúp bệnh nhân có thể tự xác định được giá trị PEF hàng ngày. Liều dùng của beclomethason và các thuốc giãn cơ trơn phế quản cần được điều chỉnh cho phù hợp với giá trị PEF đo được.

Tương tác thuốc

Chưa thấy tương tác được mô tả với beclomethason dùng đường khí dung, xông hít, xịt mũi hay bôi ngoài da.

Đã có báo cáo về xuất hiện hội chứng Cushing ở bệnh nhân được điều trị bằng fluticason đường khí dung đồng thời với uống ritonavir. Do ritonavir có khả năng ức chế chuyển hóa của các corticosteroid ở gan nên nhà sản xuất khuyên không nên dùng chất ức chế protease này khi đang điều trị bằng các corticosteroid (trong đó có beclomethason) đường toàn thân hay đường khí dung, xông hít.

Độ ổn định và bảo quản

Các dạng thuốc hít khí dung (Aerosol inhaler):

Giữ ở nhiệt độ 15 - 30oC, tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp, tránh nóng và tránh lửa. Ở nhiệt độ cao, ống thuốc có thể nổ. Không bẻ, làm vỡ hoặc đốt ống thuốc, kể cả khi đã hết thuốc và không vứt vào lửa hoặc lò đốt rác. Dùng thuốc ở nhiệt độ dưới 15oC hoặc trên 30oC có thể làm sai lệch khả năng định liều của dạng bào chế.

Các dạng thuốc bột để hít:

Bảo quản các đĩa dưới 30 oC, tránh nhiệt độ cao. Có thể luôn luôn để đĩa trong đĩa hít. Chỉ chọc rách nang thuốc ngay trước khi dùng. Không làm đúng hướng dẫn có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả của đĩa hít.

Bảo quản các nang trong điều kiện thích hợp, đặc biệt ở nơi khô ráo, dưới 30oC, tránh nhiệt độ cao. Chỉ cho nang thuốc vào rotohaler ngay trước khi dùng để tránh nang bị

mềm. Không theo đúng hướng dẫn có thể làm ảnh hưởng tới sự dẫn thuốc khi hít. Các nang thuốc này chỉ dùng được trong rotohaler.

Các hỗn dịch nước phun mũi: Giữ ở 2 - 30oC, không để đông lạnh. Lắc mạnh trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Hít thuốc với liều vượt quá liều quy định có thể làm suy giảm nhất thời chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không cần thiết phải sử dụng các biện pháp cấp cứu. Ở những người bệnh này, dùng beclometason hít vẫn phải tiếp tục với liều đủ để kiểm soát được hen. Chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày và có thể kiểm tra bằng cách đo cortisol huyết tương.

Mạn tính: Ở người bệnh dùng gấp đôi liều tối đa quy định beclometason hít, có sự giảm hàm lượng cortisol huyết tương. Khi dùng beclometason với liều rất cao hàng tuần hoặc hàng tháng, tuyến thượng thận có thể bị teo ở một mức độ nào đó, kèm theo suy giảm chức năng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Người bệnh phải được điều trị coi như bị phụ thuộc steroid và chuyển sang dùng liều duy trì thích hợp bằng một steroid dùng đường toàn thân, thí dụ prednisolon. Sau khi thể trạng người bệnh đã ổn định, có thể chuyển lại dùng beclometason hít.

Thông tin quy chế

Beclomethason có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BENZATHIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Benzathine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01C E08.

Loại thuốc: Kháng sinh họ beta-lactam (nhóm penicilin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch để tiêm: 300 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 10 ml); 600 000 đơn vị benzylpenicilin trong 1 ml (lọ 1 ml và 2 ml hoặc bơm tiêm dùng 1 lần, 2 ml và 4 ml).

Bột pha để tiêm: 600 000 đơn vị, 1 200 000 đơn vị và 2 400 000 đơn vị penicilin G, kèm theo ống nước cất để pha hỗn dịch: 2 ml, 4 ml và 8 ml tương ứng.

Viên nén 200 000 đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzathin penicilin G là muối benzathin tetrahydrat của benzylpenicilin, được tạo thành từ phản ứng của 1 phân tử dibenzylethylendiamin diacetat và 2 phân tử benzylpenicilin natri. Vì benzathin benzylpenicilin có độ hòa tan thấp, sau khi tiêm bắp, thuốc được chứa tại mô cơ, từ đó hấp thu từ từ và thủy phân thành benzylpenicilin. Nồng độ benzylpenicilin đạt được trong huyết thanh do vậy sẽ kéo dài hơn nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều tương đương các dạng muối benzylpenicillin khác như procain, natri hoặc kali. Benzathin penicilin có tác dụng

kháng khuẩn giống như benzylpenicilin (xem benzylpenicilin), nhưng do nồng độ benzylpenicilin đạt được trong máu tương đối thấp, thuốc chỉ giới hạn dùng cho trường hợp nhiễm các vi sinh vật nhạy cảm cao với benzylpenicilin.

Trong nhiễm khuẩn cấp, hoặc có nhiễm khuẩn máu, cần khởi đầu điều trị với benzylpenicilin tiêm.

Dược động học

Tiêm bắp liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G cho người lớn, nồng độ penicilin G thu được trong huyết thanh sau 1, 14 và 32 ngày lần lượt là 0,15; 0,03 và 0,003 đơn vị/ml. Nếu tiêm bắp cho người lớn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G mỗi 4 tuần, nồng độ penicilin G trung bình trong huyết thanh tại ngày 21 sau khi tiêm đạt được ít nhất là 0,02 microgam/ml, tuy nhiên đến ngày 28, thuốc chỉ phát hiện được trong máu của 44% số bệnh nhân và nồng độ trên 0,02 microgam/ml chỉ đạt được ở 36% số mẫu.

Trẻ từ 1,8 đến 10,7 tuổi, sau khi tiêm bắp một liều đơn benzathin penicilin G 600 000 đơn vị (cân nặng dưới 27 kg) hoặc 1 200 000 đơn vị (cân nặng trên 27 kg), nồng độ tối đa trong huyết thanh của penicilin G đạt được sau 24 giờ và dao động trong khoảng 0,11 - 0,2 microgam/ml.

Sau khi tiêm bắp benzathin penicilin G, penicilin G được phân bố rộng khắp cơ thể với nồng độ rất khác nhau. Nồng độ đạt được cao nhất ở thận, thấp hơn ở gan, da và ruột. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, hoạt dịch, dịch màng phổi và màng trong tim, dịch tiết xoang hàm, amidan và nước bọt. Thuốc đạt nồng độ rất thấp trong dịch não tủy, kể cả khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và được thải trừ vào sữa. Tỉ lệ liên kết với protein huyết thanh của thuốc khoảng 60%.

Thuốc được thải trừ chậm qua thận. Tiêm bắp một liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G, 12 tuần sau khi tiêm vẫn phát hiện thấy penicilin G trong nước tiểu. Độ thanh thải thận của thuốc bị giảm ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận; có thể bị giảm ở người cao tuổi do giảm khả năng bài tiết qua ống thận.

Chỉ định

Benzathin penicilin G tiêm bắp được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm cao với penicilin G ở nồng độ thấp và kéo dài, đặc trưng của dạng thuốc đặc biệt này. Việc điều trị phải dựa vào kết quả xét nghiệm vi khuẩn học (kể cả thử độ nhạy cảm) và đáp ứng lâm sàng.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do Streptococcus pyogenes (liên cầu beta tan máu nhóm A)

Nhiễm Treponema: Giang mai, ghẻ cóc, bejel (bệnh do Treponema pallidum có phản ứng huyết thanh giống giang mai), pinta (bệnh da đốm màu do Treponema carateum rất nhạy cảm với penicilin).

Điều trị dự phòng sốt thấp khớp tái phát. Thuốc cũng được dùng để điều trị dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp.

Bệnh bạch hầu: Điều trị cho những người lành mang bệnh và dự phòng cho những người không có triệu chứng, có tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn Arcanobacterium diphtheriae ở da hoặc đường hô hấp (chỉ định này không được ghi trong nhãn sản phẩm lưu hành tại Mỹ do FDA phê duyệt).

Thuốc có thể sử dụng theo đường uống trong trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có tiền sử dị ứng hoặc/và hen nặng.

Không được tiêm vào mạch máu vì có thể gây thiếu máu cục bộ. Tiêm thuốc vào mạch máu, tiêm vào hoặc tiêm gần các dây thần kinh ngoại vi chủ yếu có thể gây hủy hoại thần kinh mạch nặng nề và/hoặc vĩnh viễn.

Không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây huyết khối, hủy hoại thần kinh mạch trầm trọng, ngừng tim phổi và tử vong.

Không tiêm dưới da hoặc lớp mỡ dưới da vì gây đau và tạo cục cứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa thiết lập độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai. Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Do penicilin G được phân bố vào sữa, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng gây mẫn cảm đáng kể. Những phản ứng có hại thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số người bệnh được điều trị. Những phản ứng tại nơi tiêm cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp mày đay, rát đỏ da, các phản ứng giống bệnh huyết thanh, có thể dùng các thuốc kháng histamin để khống chế, và khi cần, dùng corticoid toàn thân. Khi đó nên ngừng thuốc, trừ trường hợp có quyết định của bác sĩ khi chỉ có thuốc này mới cứu được tính mạng người bệnh. Nếu có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, cần dùng ngay adrenalin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do vi khuẩn Streptococcus pyogenes (liên cầu beta tan máu nhóm A): Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Dự phòng sốt thấp khớp tái phát: Tiêm 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm (kéo dài chưa đến 1 năm): Tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị.

Giang mai tiềm tàng muộn (kéo dài hơn một năm): Tiêm 2 400 000 đơn vị, tuần một lần trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm bắp 18 - 24 triệu đơn vị natri hoặc kali penicilin G mỗi ngày hoặc 2 400 000 đơn vị procain penicilin G cùng với probenecid đường uống mỗi ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm benzathin penicilin G một liều 2 400 000 đơn vị mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh bạch hầu: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Trẻ em:

Viêm họng, viêm amidan do Streptococcus pyogenes (liên cầu beta tan máu nhóm A) và dự phòng cấp 1 sốt thấp khớp: Tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa đường hô hấp trên do Streptococcus pyogenes: Tiêm liều duy nhất 300 000 - 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 900 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Phòng sốt thấp khớp tái phát (phòng thấp cấp 2): Liều thông thường là 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần tiêm một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai bẩm sinh không triệu chứng ở trẻ sơ sinh: Tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: Giang mai bẩm sinh chưa được điều trị, sau khi sử dụng penicilin natri hoặc kali tiêm tĩnh mạch 200 000 - 300 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi ngày trong 10 ngày, tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 1 - 3 tuần; giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng

giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị); giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị) mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Trẻ vị thành niên: giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng; giang mai tiềm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm bắp liều duy nhất: 600 000 đơn vị cho trẻ dưới 10 tuổi hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ từ 10 tuổi trở lên.

Bệnh bạch hầu: Trẻ dưới 6 tuổi hoặc nặng dưới 30 kg, tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị, trẻ từ 6 tuổi trở lên hoặc nặng hơn 30 kg, tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Giữ nguyên khoảng cách liều, bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ lọc cầu thận GFR từ 10 - 50 ml/phút) dùng 75% liều thông thường, suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận GFR dưới 10 ml/phút) dùng 20 - 50% liều thông thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận GFR trên 50 ml/phút).

Cách dùng:

Thuốc được tiêm bắp sâu, không pha loãng. Ở người lớn, thường tiêm cơ mông, hoặc giữa cơ đùi bên, với trẻ em ưu tiên tiêm giữa cơ đùi bên. Khi bắt đầu tiêm phải kiểm tra chắc chắn là không cắm kim tiêm vào mạch máu. Với trẻ dưới 2 tuổi, nếu cần, liều thuốc cần được chia đôi và tiêm vào hai vị trí khác nhau.

Tương tác thuốc

Tetracyclin là kháng sinh kìm khuẩn có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của penicilin, cần tránh dùng đồng thời 2 loại này trong những trường hợp cần diệt khuẩn nhanh, ví dụ như viêm màng não do não mô cầu.

Dùng đồng thời penicilin và probenecid sẽ làm tăng và kéo dài nồng độ penicilin trong huyết thanh do làm giảm thể tích phân bố và làm giảm tốc độ thải trừ vì ức chế cạnh tranh bài tiết penicilin qua ống thận.

Benzathin penicilin G làm tăng nồng độ và tác dụng của Methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ trong máu và tác dụng của vắc xin chống thương hàn.

Gây test Coombs' dương tính, gây kết quả protein niệu dương tính giả, kết quả glucose niệu bằng Clinitest dương tính hoặc âm tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2 - 8oC), tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Quá liều sẽ làm kích ứng quá mức thần kinh cơ hoặc làm co giật.

Thông tin quy chế

Benzathin penicilin G có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BETAMETHASON

Tên chung quốc tế: Betamethasone.

Mã ATC: A07E A04; C05A A05; D07A C01; H02A B01; R01A D06; R03B A04; S01B A06; S02B A07; S03B A03.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng (tính theo betamethason base).

Viên nén: 0,5mg, 0,6mg.

Thuốc tiêm: 4mg/ml. Kem: 0,05%, 0,1%.

Thuốc mỡ, gel: 0,05%; 0,1%.

Sirô: 0,6mg/5 ml.

Dung dịch thụt: 5mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Betamethason là một corticosteroid tổng hợp, có tác dụng glucocorticoid rất mạnh, kèm theo tác dụng chuyển hóa muối nước không đáng kể. 0,75mg betamethason có tác dụng chống viêm tương đương với khoảng 5mg prednisolon. Betamethason có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống dị ứng, và liều cao có tác dụng ức chế miễn dịch. Thuốc dùng đường uống, tiêm, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi để trị nhiều bệnh cần chỉ định dùng corticosteroid. Do ít có tác dụng trên chuyển hóa muối nước, nên betamethason rất phù hợp trong những trường hợp bệnh lý mà giữ nước là bất lợi.

Dược động học

Betamethason dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc cũng dễ được hấp thu khi dùng tại chỗ. Khi bôi, đặc biệt nếu băng kín hoặc khi da bị rách hoặc khi thụt trực tràng, có thể có một lượng betamethason được hấp thu đủ cho tác dụng toàn thân. Các dạng betamethason tan trong nước được dùng tiêm tĩnh mạch để cho đáp ứng nhanh, các dạng tan trong lipid tiêm bắp sẽ cho tác dụng kéo dài hơn.

Betamethason phân bố nhanh chóng vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và có thể bài xuất vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Trong tuần hoàn, betamethason liên kết chủ yếu với globulin, ít với albumin. Tỷ lệ betamethason liên kết với protein huyết khoảng 60%, thấp hơn so với hydrocortison. Betamethason là một glucocorticoid tác dụng kéo dài với nửa đời khoảng 36 - 54 giờ. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ chưa chuyển hóa dưới 5%. Do betamethason có tốc độ chuyển hóa chậm, tỷ lệ liên kết với protein thấp và nửa đời dài nên hiệu lực mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn so với các corticosteroid tự nhiên.

Chỉ định

Dùng trong nhiều bệnh như thấp khớp, bệnh hệ thống tạo keo, dị ứng, bệnh ngoài da, bệnh nội tiết, bệnh ở mắt, hô hấp, máu, ung thư và nhiều bệnh khác có đáp ứng với liệu pháp corticosteroid.

Các bệnh thấp khớp: Viêm khớp dạng thấp, viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp, viêm mỏm lồi cầu, viêm bao gân cấp không đặc hiệu, viêm cơ, viêm mô xơ, viêm gân, viêm khớp vảy nến.

Các bệnh hệ thống tạo keo: Luput ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng bì, viêm da cơ.

Các trạng thái dị ứng: Cơn hen, hen phế quản mạn, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm phế quản dị ứng nặng, viêm da dị ứng, phản ứng quá mẫn với thuốc và vết côn trùng đốt (cắn).

Các bệnh da: Thương tổn thâm nhiễm khu trú, phì đại của liken (lichen) phẳng, ban vảy nến, sẹo lồi, luput ban dạng đĩa, ban đỏ đa dạng (hội chứng Stevens - Johnson), viêm da tróc vảy, viêm da tiếp xúc.

Các bệnh nội tiết: Suy vỏ thượng thận tiên phát hoặc thứ phát (dùng phối hợp với mineralocorticoid), tăng sản thượng thận bẩm sinh, viêm tuyến giáp không mưng mủ và tăng calci huyết do ung thư.

Các bệnh mắt: Các quá trình viêm và dị ứng ở mắt và phần phụ, thí dụ viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm màng mạch nho sau và màng mạc mạch lan tỏa, viêm dây thần kinh thị giác.

Các bệnh hô hấp: Bệnh sarcoid triệu chứng, tràn khí màng phổi, xơ hóa phổi, phòng suy hô hấp cấp và chảy máu nội nhãn cầu ở trẻ đẻ non.

Các bệnh máu: Giảm tiểu cầu tự phát hoặc thứ phát ở người lớn, thiếu máu tan máu mắc phải (tự miễn), phản ứng truyền máu.

Các bệnh tiêu hóa: Các bệnh viêm gan mạn tính tự miễn và các bệnh đại tràng, đợt tiến triển của bệnh Crohn và viêm loét đại trực tràng chảy máu.

Các bệnh ung thư: Điều trị tạm thời bệnh bạch cầu và u lympho ở người lớn và bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em.

Hội chứng thận hư: Để hạ protein niệu và phù trong hội chứng thận hư không tăng urê huyết tiên phát hoặc do luput ban đỏ.

Chống chỉ định

Như với các corticosteroid khác, chống chỉ định dùng betamethason cho người bệnh bị tiểu đường, tâm thần, trong nhiễm khuẩn và nhiễm virus, trong nhiễm nấm toàn thân và ở người bệnh quá mẫn với betamethason hoặc với các corticosteroid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Phải dùng liều corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng thấp nhất có thể được để kiểm soát bệnh đang điều trị; khi giảm liều, phải giảm dần từng bước để tránh nguy cơ xuất hiện suy thượng thận cấp.

Khi dùng corticosteroid toàn thân phải rất thận trọng trong trường hợp suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim mới mắc, tăng huyết áp, đái tháo đường, động kinh, glôcôm,

thiểu năng tuyến giáp, suy gan, loãng xương, loét dạ dày và hành tá tràng, loạn tâm thần và suy thận. Ở trẻ em và người cao tuổi, betamethason có thể làm tăng nguy cơ đối với một số tác dụng không mong muốn, ngoài ra còn gây chậm lớn trẻ em.

Do có tác dụng ức chế miễn dịch, việc sử dụng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng ở liều cao hơn liều cần thiết cho liệu pháp thay thế sinh lý thường làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát. Do vậy, trong trường hợp nhiễm khuẩn cấp khi chưa được kiểm soát bằng kháng sinh thích hợp thì không chỉ định dùng betamethason. Betamethason có thể che lấp triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn gây khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị. Người bệnh bị lao tiến triển hoặc nghi lao tiềm ẩn không được dùng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng trừ trường hợp dùng để bổ trợ cho điều trị với thuốc chống lao. Khi dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài ở người bị bệnh lao thể ẩn, cần phải theo dõi chặt chẽ và phải dùng kèm thuốc dự phòng chống lao. Đáp ứng miễn dịch giảm khi dùng corticosteroid đường toàn thân nên làm tăng nguy cơ bị thủy đậu, và có thể cả nhiễm Herpes zoster nặng nên người bệnh phải tránh tiếp xúc với các bệnh này. Trong trường hợp người bệnh không có đáp ứng miễn dịch mà tiếp xúc với thủy đậu hoặc sởi cần được gây miễn dịch thụ động. Không được dùng các vắc xin sống cho người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid liều cao đường toàn thân ít nhất cả trong 3 tháng sau; Tuy nhiên, có thể dùng các vaccin chết hoặc giải độc tố, mặc dù đáp ứng có thể giảm.

Đối với mắt: Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây đục thể thủy tinh (đặc biệt ở trẻ em), glôcôm với khả năng tổn thương dây thần kinh thị giác.

Trong quá trình dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài, phải theo dõi người bệnh đều đặn và cần phải giảm lượng natri và bổ sung thêm calci, kali vào cơ thể.

Tiêm tĩnh mạch nhanh liều lớn corticosteroid đôi khi có thể gây trụy tim mạch, vì vậy phải tiêm chậm hoặc tiêm truyền.

Tiêm tại chỗ vào các mô mềm hoặc trong khớp cần đảm bảo vô trùng tuyệt đối. Cần hết sức cẩn thận khi dùng thuốc bôi tại chỗ trên diện tích rộng, hoặc vùng da bị tổn thương hoặc dùng kéo dài hoặc bôi kèm băng chặt cho trẻ em, do thuốc có thể hấp thu gây nên ức chế chức năng trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận đưa đến các tác dụng không mong muốn toàn thân.

Đối với dạng uống của betamethason có chứa natri benzoat không được dùng cho trẻ sơ sinh vì có thể gây nên một số tác dụng không mong muốn trên tim mạch, hô hấp và thần kinh của trẻ do có hiện tượng cạnh tranh tại vị trí gắn trên protein của natri benzoat với bilirubin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng corticosteroid khi mang thai hoặc ở người có khả năng mang thai phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc đối với người mẹ và phôi hoặc thai nhi.

Đã ghi nhận có sự giảm cân ở trẻ sơ sinh khi người mẹ đã điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Vì khả năng ức chế vỏ thượng thận ở trẻ mới đẻ do mẹ đã dùng corticosteroid kéo dài, nên khi kê đơn corticosteroid phải cân nhắc giữa nhu cầu của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi. Sử dụng ngắn hạn betamethason trước khi sinh, để dự phòng hội chứng suy hô hấp cấp, chảy máu nội nhãn cầu cho trẻ sơ sinh non yếu. Trẻ sơ sinh mà

mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thời kỳ mang thai phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu giảm chức năng tuyến thượng thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài xuất vào sữa mẹ và có thể có hại cho trẻ nhỏ vì thuốc có thể ức chế sự phát triển và gây các tác dụng không mong muốn khác, ví dụ giảm chức năng tuyến thượng thận. Lợi ích cho người mẹ phải được cân nhắc với khả năng nguy hại cho trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của betamethason liên quan cả đến liều lượng và thời gian điều trị. Giống như với các corticosteroid khác, các tác dụng không mong muốn bao gồm: các rối loạn về nước và điện giải, cơ xương, tiêu hóa, da, thần kinh, nội tiết, mắt, chuyển hóa và tâm thần.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Mất kali, giữ natri, giữ nước.

Nội tiết: Kinh nguyệt thất thường, phát triển hội chứng dạng Cushing, ức chế sự tăng trưởng của thai trong tử cung và của trẻ nhỏ, giảm dung nạp glucose, bộc lộ đái tháo đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ đường huyết ở người đái tháo đường.

Cơ xương: Yếu cơ, mất khối lượng cơ, loãng xương, teo da và dưới da, áp xe vô khuẩn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Sảng khoái, thay đổi tâm trạng, trầm cảm nặng, mất ngủ.

Mắt: Glôcôm, đục thể thủy tinh.

Tiêu hóa: Loét dạ dày và có thể sau đó bị thủng và chảy máu, viêm tụy, trướng bụng, viêm loét thực quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Viêm da dị ứng, mày đay, phù thần kinh mạch.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Khác: Các phản ứng dạng phản vệ hoặc quá mẫn và giảm huyết áp hoặc tương tự sốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn thường có thể phục hồi hoặc giảm thiểu bằng cách giảm liều; cách này thường ưa dùng hơn là ngừng thuốc.

Dùng corticosteroid dạng uống kèm với thức ăn hạn chế được chứng khó tiêu hoặc kích ứng đường tiêu hóa có thể xảy ra. Người bệnh điều trị kéo dài với corticosteroid ở liều điều trị có thể phải hạn chế dùng natri và bổ sung kali trong quá trình điều trị.

Vì corticosteroid làm tăng dị hóa protein, nên cần thiết phải tăng khẩu phần protein trong quá trình điều trị kéo dài. Dùng calci và vitamin D có thể giảm nguy cơ loãng xương do corticosteroid gây nên trong quá trình điều trị kéo dài. Những người có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ loét dạ dày phải được điều trị dự phòng bằng thuốc chống

loét (thuốc kháng acid, hoặc đối kháng thụ thể H2 hoặc ức chế bơm proton). Người bệnh đang dùng corticoid mà bị thiếu máu thì cần nghĩ đến nguyên nhân có thể do chảy máu dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Betamethason được dùng dưới dạng alcol tự do hoặc dưới dạng ester hóa. Betamethason hoặc betamethason phosphat được dùng cho đường uống; liều dùng thông thường là 0,5 đến 5mg/ngày (tính theo betamethason base).

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, ester natri phosphat có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều thông thường từ 4 đến 20mg betamethason. Thuốc cũng có thể dùng tiêm tại chỗ vào các mô mềm với liều tương đương 4 - 8mg betamethason.

Liều betamethason gợi ý cho trẻ em, dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm là: Trẻ nhỏ tới 1 tuổi: 1mg.

Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 2mg. Trẻ từ 6 đến 12 tuổi: 4mg.

Liều có thể nhắc lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, nếu cần thiết, tùy theo tình trạng bệnh đang điều trị và đáp ứng lâm sàng.

Đôi khi cũng dùng phối hợp dạng ester natri phosphat với ester acetat hoặc dipropionat là dạng có tác dụng chậm và kéo dài hơn.

Betamethason natri phosphat cũng được dùng để bôi, trong điều trị các bệnh dị ứng và viêm ở mắt, tai hoặc mũi, dưới dạng giọt hoặc thuốc mỡ 0,1%.

Dùng để bôi trong điều trị nhiều bệnh da khác nhau, các ester benzoat, dipropionat và valerat betamethason được dùng rộng rãi. Nồng độ betamethason base thường dùng là 0,05% hoặc 0,1%.

Betamethason valerat cũng đã được dùng đường hít để dự phòng hen với liều khởi đầu là 200 microgam, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Paracetamol: Corticosteroid cảm ứng các enzym gan, có thể làm tăng tạo thành một chất chuyển hóa của paracetamol độc đối với gan. Do vậy, khi corticosteroid được dùng cùng với paracetamol liều cao hoặc kéo dài sẽ tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Những thuốc này không làm bớt và có thể làm tăng các rối loạn tâm thần do corticosteroid gây ra; không được dùng những thuốc chống trầm cảm này để điều trị những tác dụng không mong muốn nói trên.

Các thuốc chống đái tháo đường uống hoặc insulin: Betamethason có thể làm tăng nồng độ glucose huyết, nên cần thiết phải điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc khi dùng đồng thời; có thể cũng cần phải điều chỉnh lại liều của thuốc hạ đường huyết sau khi ngừng liệu pháp glucocorticoid.

Glycosid digitalis: Dùng đồng thời với betamethason có thể làm tăng khả năng loạn nhịp tim hoặc độc tính của digitalis kèm với hạ kali huyết.

Phenobarbiton, phenytoin, rifampicin hoặc ephedrin có thể làm tăng chuyển hóa của corticosteroid và làm giảm tác dụng điều trị của chúng.

Người bệnh dùng cả corticosteroid và estrogen phải được theo dõi về tác dụng quá mức của corticosteroid vì estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và mức liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm độ thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid.

Dùng đồng thời corticosteroid với các thuốc chống đông loại coumarin có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng chống đông, nên có thể cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tác dụng phối hợp của thuốc chống viêm không steroid hoặc rượu với glucocorticoid có thể dẫn đến tăng xuất hiện hoặc tăng mức độ trầm trọng của loét đường tiêu hóa. Corticosteroid có thể làm tăng nồng độ salicylat trong máu. Phải thận trọng khi dùng phối hợp aspirin với corticosteroid trong trường hợp giảm prothrombin huyết.

Khi dùng betamethason có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của các thuốc ức chế cholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, lợi niệu quai, natalizumab, lợi niệu nhóm thiazid. Ngược lại, một số thuốc khi dùng cùng sẽ làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của betamethason như: các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất azol, các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm quinolon, macrolid, trastuzumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 30ºC trong đồ bao gói kín. Tránh ánh sáng, lửa và không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Một liều đơn corticosteroid quá liều có lẽ không gây các triệu chứng cấp. Tác dụng do tăng corticosteroid không xuất hiện sớm trừ khi dùng liều cao liên tiếp.

Triệu chứng: Các tác dụng toàn thân do quá liều corticosteroid trường diễn bao gồm: Tác dụng giữ natri và nước, tăng chứng thèm ăn, huy động calci và phospho kèm theo loãng xương, mất nitơ, tăng đường huyết, giảm tái tạo mô, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thư phát, suy thượng thận, tăng hoạt động vỏ thượng thận, rối loạn tâm thần và thần kinh, yếu cơ.

Điều trị: Trong trường hợp quá liều cấp, cần theo dõi điện giải đồ huyết thanh và nước tiểu. Đặc biệt chú ý đến cân bằng natri và kali. Trong trường hợp nhiễm độc mạn, ngừng thuốc từ từ. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần.

Thông tin quy chế

Betamethason valerat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

Betamethason có trong Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

BISACODYL

Tên chung quốc tế: Bisacodyl.

Mã ATC: A06A B02, A06A G02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng kích thích.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao tan trong ruột: 5mg. Viên nén: 5mg.

Viên đạn đặt trực tràng: 5mg, 10mg.

Hỗn dịch dùng cho trẻ em: 5mg. Hỗn dịch để thụt: 10mg/30 ml. Dược lý và cơ chế tác dụng Bisacodyl là dẫn chất của diphenylmethan, có tác dụng nhuận tràng kích thích dùng để điều trị ngắn ngày táo bón hoặc làm sạch đại tràng trước khi làm thủ thuật hoặc phẫu thuật. Bisacodyl kích thích đám rối thần kinh trong thành ruột chủ yếu ở đại tràng nên tác dụng trực tiếp lên cơ trơn ruột, làm tăng nhu động đại tràng; thuốc cũng làm tăng chất điện giải và dịch thể trong đại tràng, gây nhuận tràng.

Acid tanic có trong phức hợp bisacodyl tannex làm kết tủa protein và tác dụng làm săn của tanin làm giảm bài tiết chất nhày ở đại tràng. Cũng có người cho là acid tanic có khả năng làm các chất cản quang dễ bám vào niêm mạc đại tràng nhưng điều này còn chưa được công nhận. Một số người cho là acid tanic làm tăng sạch đại tràng, một số lại cho là acid tanic gây táo bón do tính chất làm săn.

Ngay cả với liều điều trị, bisacodyl uống có thể gây buồn nôn, đau quặn bụng nhẹ. Viên đạn hay hỗn dịch dùng qua đường trực tràng có thể gây kích ứng, cảm giác nóng rát ở niêm mạc đại tràng và gây viêm nhẹ trực tràng.

Dược động học

Bisacodyl được hấp thu rất ít khi uống hoặc dùng đường trực tràng (< 5%). Khi uống, bisacodyl bắt đầu tác dụng trong vòng 6 - 10 giờ sau khi uống. Khi đặt viên đạn vào trực tràng, tác dụng bắt đầu trong vòng sau 15 - 60 phút. Nếu thụt tháo dùng hỗn dịch bisacodyl, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Bisacodyl được chuyển hóa ở gan, thành dạng chuyển hóa desacetyl có hoạt tính là bis(p- hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan nhờ một số enzym ruột và vi khuẩn. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu thải trừ qua nước tiểu ở dạng glucuronid, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón (vô căn, hoặc do dùng thuốc gây táo bón, hoặc do hội chứng đại tràng kích thích).

Thải sạch ruột trước và sau phẫu thuật.

Chuẩn bị X-quang đại tràng.

Chống chỉ định

Các bệnh cấp ngoại khoa ổ bụng, tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu trực tràng, bệnh viêm ruột cấp (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), mất nước nặng.

Chống chỉ định dùng bisacodyl tannex cho trẻ em dưới 10 tuổi vì chưa có nghiên cứu đầy đủ sự hấp thu acid tanic ở lứa tuổi này (acid tanic có thể gây độc với gan).

Thận trọng

Viên bao bisacodyl được sản xuất để chỉ phân rã ở ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống, các thuốc kháng acid và sữa phải uống cách xa 1 giờ.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc, đại tràng mất trương lực, không hoạt động và chứng rối loạn chất điện giải. Vì vậy cần tránh dùng các thuốc nhuận tràng kéo dài quá 1 tuần, trừ khi có hướng dẫn của thầy thuốc.

Thông thường, nên tránh dùng các thuốc nhuận tràng kích thích ở trẻ em dưới 6 - 10 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay chưa có dữ liệu đáng tin cậy về thuốc gây quái thai ở súc vật. Trong lâm sàng, hiện nay chưa có dữ liệu thích đáng đầy đủ để đánh giá bisacodyl gây dị dạng hoặc độc cho thai khi dùng bisacodyl cho người mang thai. Sử dụng an toàn bisacodyl tannex trong khi mang thai cũng chưa được xác định. Do đó, không nên dùng bisacodyl cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng, phải theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua sữa với một lượng rất nhỏ. Rất thận trọng dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng dịch và điện giải.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Kích ứng trực tràng, viêm trực tràng (dùng dạng viên đạn đặt trực tràng).

Dùng dài ngày làm đại tràng mất trương lực và giảm kali huyết, giảm calci huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ nếu dùng ngắn ngày và thường tự hết. Tránh dùng thuốc đạn hoặc hỗn dịch để thụt ở người hay bị đau quặn ruột, nứt hậu môn hoặc trĩ bị loét. Viên bao phải nuốt. Nếu ỉa chảy, cần giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Bisacodyl dùng đường uống hoặc đường trực tràng dưới dạng viên đạn hay thụt rửa. Để giảm kích ứng ở dạ dày và buồn nôn, dùng dạng viên bao bisacodyl tan trong ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống; các thuốc kháng acid và sữa cũng phải uống cách xa 1 giờ.

Điều trị táo bón

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 1 liều duy nhất 5 - 10mg (có thể tăng tới 15mg) vào buổi tối, hoặc đặt 1 viên đạn trực tràng 10mg vào buổi sáng, nếu muốn tác dụng ngay.

Chuẩn bị chụp X- quang đại tràng hoặc phẫu thuật

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 10 - 20mg vào buổi tối trước ngày làm thủ thuật, sau đó 1 viên đạn trực tràng 10mg vào buổi sáng hôm sau, trước khi chụp chiếu hoặc phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc dễ gây xoắn đỉnh (amiodaron, astemisol, bepridil, bretylium, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin,

quinidin, sparfloxacin, sotalol, sultoprid, terfenadin, vincamin: Làm tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đỉnh, do giảm kali huyết.

Thận trọng khi phối hợp:

Digital: Giảm kali huyết dễ làm tăng tác dụng độc của digital. Phải theo dõi kali huyết, và nếu cần, làm điện tâm đồ.

Các thuốc làm giảm kali huyết khác (như thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết, amphotericin tiêm tĩnh mạch, corticoid toàn thân, tetracosactid): Tác dụng cộng hiệp làm tăng nguy cơ giảm kali huyết.

Dùng phối hợp các thuốc kháng acid, các thuốc đối kháng thụ thể H2 như cimetidin, famotidin, nizatidin, và ranitidin, hoặc sữa với bisacodyl trong vòng 1 giờ, sẽ làm cho dạ dày và tá tràng bị kích ứng do thuốc bị tan quá nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần được đựng trong đồ đựng kín, tránh nóng, ánh sáng và ẩm. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25□ C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng có thể kèm với dấu hiệu mất nước, đặc biệt ở người cao tuổi và trẻ em. Yếu cơ. Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày. Cần duy trì bù nước và theo dõi kali huyết. Thuốc chống co thắt có thể phần nào có giá trị. Đặc biệt chú ý cân bằng thể dịch ở người cao tuổi và trẻ nhỏ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Bisacodyl có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ HMG - CoA REDUCTASE

(Các Statin)

Tên chung quốc tế: HMG - CoA reductase inhibitors.

Mã ATC:

C10A A01 Simvastatin

C10A A02 Lovastatin

C10A A03 Pravastatin

C10A A04 Fluvastatin

C10A A05 Atorvastatin

C10A A07 Rosuvastatin

Loại thuốc: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Simvastatin: Viên nén bao phim 5mg, 10mg, 20mg, 40mg.

Lovastatin: Viên nén 10mg, 20mg, 40mg.

Pravastatin: Viên nén 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.

Fluvastatin: Nang 20mg, 40mg, 80mg.

Atorvastatin: Viên nén bao phim 10mg, 20mg, 40mg, 80mg. Rosuvastatin: Viên nén 5mg, 10mg, 20mg, 40mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid huyết. Statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng mạch máu: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương.

Hiệu lực tương đối của các statin: Trên cơ sở tính theomg/kg, hiệu lực tương đối làm giảm nồng độ LDL-c và triglycerid của các statin không tương đương nhau. Rosuvastatin thường làm giảm mạnh nhất nồng độ LDL-c và triglycerid.

10mg rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-c tương đương với 20mg hoặc 40mg atorvastatin, hoặc tương đương với 40mg pravastatin, hoặc 40mg simvastatin. Có nghiên cứu lại cho thấy simvastatin mạnh gấp 3 lần lovastatin hoặc pravastatin và mạnh gấp 8 lần fluvastatin.

Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Mức độ hấp thu sau khi uống thay đổi rất nhiều tùy theo các loại statin. Sinh khả dụng tuyệt đối của các statin thấp: Atorvastatin (14%), fluvastatin (24%), lovastatin (5%), pravastatin (17%), rusuvastatin (20%) và simvastatin (< 5%). Sinh khả dụng tương đối trung bình của fluvastatin dạng giải phóng kép dài xấp xỉ 29% so với nang giải phóng nhanh uống lúc đói.

Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin (như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin) sau khi uống. Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng do giảm ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Hấp thu fluvasstatin và lovasstatin dạng giải phóng chậm đạt tối ưu khi thuốc được uống cùng với thức ăn. Lovastatin dạng giải phóng nhanh khi uống lúc đói, nồng độ thuốc trong huyết tương có hoạt tính chỉ bằng 2/3 nồng độ thuốc trong huyết tương nếu uống thuốc sau bữa ăn. Sinh khả dụng của fluvastatin dạng giải phóng chậm cũng tăng (khoảng 50%) sau bữa ăn nhiều mỡ; tuy vậy, sự tăng này không làm thay đổi nhiều tác dụng điều hòa lipid huyết của thuốc.

Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: Uống atorvastatin và pravastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60%. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và hơi cao hơn so với uống vào buổi sáng.

Sau khi uống các statin dạng giải phóng nhanh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng từ 1 - 5 giờ; nếu uống fluvastatin hoặc lovastatin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được vào khoảng 3 - 6 giờ hoặc 14 giờ, tương ứng. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 - 6 tuần.

Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết.

Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 - 90 ml/phút): Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút, nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ở người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin).

Phân bố: Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 - 99% với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50%).

Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương).

Đào thải: Statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P450 (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Fluvastatin chuyển hóa chủ yếu do CYP 2C9. Pravastatin chuyển hóa qua enzym và không do enzym, độc lập đối với hệ enzym CYP. Rosuvastatin không chuyển hóa mạnh, khoảng 10% thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu do CYP 2C9. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có chất chuyển hóa có hoạt tính, còn các chất chuyển hóa chính của fluvastatin và pravastatin không có hoạt tính.

Đa số statin có nửa đời thải trừ trong huyết tương ngắn (0,5 - 3 giờ), trừ atorvastatin (14 giờ) và rosuvastatin (19 giờ). Mặc dù vậy, không có mối tương quan giữa thông số dược động học với thời gian tác dụng điều trị (ít nhất 24 giờ đối với tất cả các statin).

Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương.

Statin được đào thải qua nước tiểu (2 - 20% liều) và phân (60 - 90% liều).

Chỉ định

Loạn lipid huyết: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát và loạn lipid huyết hỗn hợp, tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử và tăng triglycerid huyết.

Dự phòng tiên phát (cấp 1) tai biến tim mạch: Ở người tăng cholesterol huyết chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định kết hợp với liệu phát ăn uống nhằm: Giảm nguy cơ tai biến mạch vành cấp nặng đầu tiên (thí dụ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phải làm thủ thuật tái tạo mạch vành, tử vong do mạch vành hoặc đột quỵ).

Dự phòng thứ phát (cấp II) tai biến tim mạch: Ở người bệnh tăng cholesterol máu đã có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và đau thắt ngực trước đó, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cùng liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ (bằng cách làm giảm tử vong do mạch vành), làm giảm tái diễn nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, phải nằm viện do suy tim sung huyết, và giảm nguy cơ phải tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.

Dự phòng tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng để bổ trợ liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol cao trong huyết thanh và giảm nguy cơ tai biến mạch vành lần đầu hoặc tái diễn (dự phòng tiên phát hoặc thứ phát) ở người bệnh đái tháo đường có hoặc không có bằng chứng lâm sàng mắc bệnh mạch vành và tăng cholesterol máu.

Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành: Statin được dùng để bổ trợ cho chế độ ăn ở người tăng cholesterol huyết có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành gồm có nhồi máu cơ tim trước đó, để làm chậm quá trình tiến triển xơ vữa mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholestrol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và theo định kỳ sau đó ở mọi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự như nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng, và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9%), chóng mặt (3 - 5%), nhìn mờ (1 - 2%), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Người bệnh cần theo chế độ ăn ít cholesterol, trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc.

Liều khởi đầu và liều duy trì hàng ngày của các statin là:

	Khởi đầu	Duy trì
Lovastatin	20mg	20 - 80mg
Simvastatin	5 - 10mg	5 - 40mg
Pravastatin	10 - 20mg	10 - 40mg
Fluvastatin	20mg	20 - 40mg
Atorvastatin	10mg	10 - 80mg
Rosuvastatin	5mg	tối đa 40mg

Phối hợp thuốc: Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa. Hạn chế phối hợp statin với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ.

Tương tác thuốc

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochrom CYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (> 1 g/ngày).

Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc kháng retrovirus: Phối hợp một số statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với thuốc ức chế protease HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ các thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương gây độc cho cơ.

Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế men chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 5 - 30^{o}C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí ngộ độc

Có thông báo về một vài ca quá liều lovastatin, fluvastatin, simvastatin hoặc pravastatin. Không người bệnh nào có triệu chứng đặc biệt và mọi người bệnh đều hồi phục không để lại di chứng.

Riêng đối với cerivastatin, trên thế giới đã gặp nhiều ca tiêu cơ vân gây tử vong nên thị trường đã ngừng lưu hành thuốc này.

Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Do gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không hy vọng làm tăng đáng kể thanh thải statin.

Thông tin quy chế

Atorvastatin, simvastatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005. Atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, pravastatin và rosuvastatin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Tóm tắt những khác biệt của các Statin

SIMVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1,3 đến 2,4 giờ.

Liều lượng và cách dùng: Có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 5 đến 10mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Điều chỉnh liều, cứ 4 tuần một lần.

Liều duy trì: 5 đến 40mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Liều tối đa là 80mg/ngày.

LOVASTATIN

Dược lý/ Dược động học

Hấp thu giảm một phần ba khi uống thuốc vào lúc đói.

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 2 - 4 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống vào bữa ăn để hấp thu tối đa.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20mg, một lần mỗi ngày, vào bữa ăn tối. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 80mg, mỗi ngày uống một lần hoặc hai lần, vào bữa ăn.

Ghi chú: Ở người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch, nên bắt đầu dùng lovastatin với liều 10mg mỗi ngày và không vượt quá 20mg/ngày.

Giới hạn kê đơn cho người lớn: Cao nhất là 80mg mỗi ngày.

PRAVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 đến 1,5 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường của người lớn: Khởi đầu 10 đến 20mg, một lần mỗi ngày vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần, nếu cần và dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40mg ngày một lần vào lúc đi ngủ. Nếu cần, có thể tăng liều tới tối đa là 80mg/ngày.

FLUVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh: Dưới 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20mg, một lần mỗi ngày, vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 40mg/ngày. Nếu cần có thể dùng ngay liều 80mg/ngày chia ra 2 lần, mỗi lần 40mg.

ATORVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 - 2 giờ.

Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử, bổ trợ cho các cách điều trị hạ lipid khác.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống liều duy nhất vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói. Liều khởi đầu 10mg, một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40mg/ngày. Nếu cần có thể tăng liều, nhưng không quá 80mg/ngày.

CALCIFEDIOL

Tên chung quốc tế: Calcifediol.

Mã ATC: A11C C06.

Loại thuốc: Thuốc tương tự vitamin D.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 20 microgam, 50 microgam.

Dung dịch uống: Lọ 10 ml dung dịch trong propylenglycol (1 ml = 30 giọt; 1 giọt = 5 microgam calcifediol).

Dung dịch uống: 15mg/100 ml.

(Cách dùng: Pha giọt thuốc vào trong một ít nước, sữa hoặc nước ép quả).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcifediol là một dạng tổng hợp của vitamin D3, hòa tan trong mỡ.

Trong cơ thể, calcifediol là chất chuyển hóa đầu tiên của cholecalciferol (vitamin D3) ở gan. Cholecalciferol phải trải qua quá trình chuyển hóa 2 bước trước khi có tác dụng sinh học. Bước chuyển hóa đầu tiên xảy ra ở microsom của gan, do cholecalciferol bị hydroxyl hóa ở vị trí carbon 25 tạo thành calcifediol (25- hydroxy-cholecalciferol: 25-OHD). Calcifediol vào máu và được hoạt hóa bước hai chủ yếu ở thận để thành 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol (calcitriol) có hoạt tính mạnh hơn nhờ enzym 25-hydroxy-cholecalciferol-1hydroxylase có trong ti thể của vỏ thận. Sau đó 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol được chuyển tới mô đích (ruột, xương, một phần ở thận và tuyến cận giáp) nhờ các protein liên kết đặc hiệu trong huyết tương. Như vậy, calcifediol là chất chuyển hóa trung gian, bản thân có một ít tác dụng nhưng cũng được chuyển thành calcitriol có hoạt tính mạnh hơn; khi đưa calcifediol vào cơ thể đã cung cấp trực tiếp chất này cho cơ thể, bỏ qua giai đoạn ở gan.

Calcifediol, thuốc tương tự vitamin D, rất cần thiết trong vận chuyển calci từ ruột và trong chuyển hóa xương; có vai trò chủ yếu đối với ruột để làm tăng khả năng hấp thụ calci, phosphat và đối với xương để khoáng hóa.

Tuy calcifediol có hoạt tính gấp 2 - 5 lần so với cholecalciferol hoạt hóa để điều trị còi xương, kích thích hấp thu calci và huy động calci từ xương, nhưng hoạt tính gia tăng này vẫn chưa đủ để tác động vào các chức năng ở nồng độ sinh lý. Phải dùng liều cao calcifediol mới có thể tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

Dược động học

Calcifediol dùng theo đường uống, được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Sự có mặt của mật là rất cần thiết cho việc hấp thu đầy đủ vitamin D trong ruột, sự hấp thu có thể giảm ở những người khả năng hấp thu chất béo kém. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống, từ 4 - 8 giờ. Calcifediol vận chuyển gắn với một alpha-globulin đặc hiệu và có nửa đời khoảng 16 ngày (10 ngày đến 22 ngày). Sau khi dùng uống, khoảng thời gian tác dụng từ 15 đến 20 ngày (tăng lên 2 - 3 lần ở người suy thận). Thuốc phân bố trong sữa rất ít (trẻ nhỏ bú mẹ hoàn toàn và không ra nắng cần phải bổ sung vitamin D), đào thải qua mật và phân, chỉ có một phần nhỏ qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh còi xương hoặc nhuyễn xương do không đủ dinh dưỡng (thường ergocalciferol hoặc cholecalciferol được chọn vì rẻ tiền hơn).

Loạn dưỡng xương do thận hoặc giảm calci huyết thứ phát do suy thận mạn.

Còi xương hoặc nhuyễn xương do dùng thuốc chống co giật (phenobarbital và/hoặc phenytoin) lâu dài.

Loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài. Loãng xương tiên phát (thường dùng calcitriol).

Ngoài ra, các chỉ định khác như còi xương kháng vitamin D (giảm calci và phosphat huyết mang tính gia đình), còi xương phụ thuộc vitamin D, giảm năng tuyến cận giáp hoặc giả giảm năng tuyến cận giáp, nếu dùng ergocalciferol hoặc cholecalciferol hoặc calcifediol, phải dùng liều cao nên có nhiều nguy cơ nhiễm độc. Do đó, các thuốc tương tự vitamin D khác (calcitriol, dihydrotachysterol…) thường được ưa dùng hơn.

Chống chỉ định

Những người bệnh có mẫn cảm với vitamin D hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức; tăng calci huyết; có dấu hiệu ngộ độc vitamin D, loạn dưỡng xương do thận kèm theo tăng phosphat huyết; vôi hóa di căn (metastatic calcification).

Thận trọng

Để tránh nguy cơ quá liều, phải kiểm tra calci niệu, calci huyết, 1 - 3 tháng từ sau khi bắt đầu điều trị. Sau đó, cứ cách 3 tháng lại kiểm tra 1 lần (trong trường hợp điều trị kéo dài).

- Nếu calci huyết > 105mg (2,62 mmol/lít): Phải ngừng điều trị ít nhất 3 tuần.

- Nếu calci niệu > 4mg/kg/ngày (0,1 mmol/kg/ngày): Phải cho uống nhiều nước ít chất khoáng mỗi ngày (2 lít ở người lớn) và tạm ngừng điều trị vitamin D.

Phải theo dõi cẩn thận calci huyết thanh, ít nhất hàng tuần, trong khi điều chỉnh liều dùng.

Phải ngừng thuốc nếu xuất hiện tăng calci huyết.

Thuốc tương tự vitamin D phải dùng thận trọng cho người đang điều trị glycosid tim, vì tăng calci huyết ở các người bệnh này có thể dẫn đến loạn nhịp tim. Phải kiểm tra calci huyết hai lần một tuần ở người bệnh dang dùng đang dùng digitalis.

Các thuốc tương tự vitamin D không được dùng đồng thời.

Trước khi điều trị vitamin D, nồng độ phosphat tăng cao trong huyết thanh cần được kiểm soát để giảm nguy cơ vôi hóa các mô mềm và thành mạch.

Sử dụng rất thận trọng cho trẻ em và người suy thận, sỏi thận, bệnh tim do có thể tăng nguy cơ tổn hại các cơ quan đó khi xảy ra tăng calci huyết.

Trẻ đang bú mẹ có sử dụng liệu pháp vitamin D để chữa bệnh phải được theo dõi kiểm tra cẩn thận về tăng calci huyết và những biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc vitamin D.

Thời kỳ mang thai

Phải thận trọng khi dùng calcifediol cho người mang thai, vì vitamin D nói chung gây độc cho thai. Tăng calci huyết trong khi mang thai có thể gây dị tật cho bào thai và giảm năng tuyến cận giáp cho trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, nguy cơ cho bào thai ở người mẹ bị suy tuyến cận giáp mà không được điều trị được coi là nguy hiểm hơn nguy cơ tăng calci huyết do điều trị bằng vitamin D.

Thời kỳ cho con bú

Sự an toàn của calcifediol đối với người cho con bú chưa được xác định. Thuốc phân bố trong sữa và nồng độ đó cũng xuất hiện trong trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn các ADR liên quan đến dùng quá liều vitamin D. Chưa xác định được tần suất xuất hiện các ADR. Có thể xảy ra các ADR:

Tim mạch: Loạn nhịp tim, tăng huyết áp.

Thần kinh trung ương: Vô cảm, đau đầu, hạ thân nhiệt, tâm thần, rối loạn giác quan, buồn ngủ.

Da: Hồng ban đa dạng, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, ngừng phát triển, tăng calci huyết, tăng magnesi huyết, tăng phosphat huyết, giảm dục vọng, uống nhiều.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, táo bón, vị kim loại, buồn nôn, nôn, viêm tụy, đau dạ dày, sụt cân, khô miệng.

Sinh dục, tiết niệu: Đái đêm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Gan: Tăng ALT, AST.

Tại chỗ: Đau ở vùng tiêm

Thần kinh - cơ - xương: Đau xương, đau cơ, loạn dưỡng, vôi hóa các mô mềm, yếu cơ.

Mắt: Viêm màng tiếp hợp, sợ ánh sáng.

Thận: Đái ra albumin, tăng urê huyết, tăng creatinin huyết, đái nhiều, vôi hóa thận.

Hô hấp: Chảy nước mũi.

Các biểu hiện khác: Phản ứng dị ứng.

Những triệu chứng liên quan đến tăng calci huyết có thể bao gồm nôn, chán ăn, đau đầu, táo bón, đái nhiều, đổ mồ hôi trộm, khát nước, buồn ngủ, chóng mặt, ngứa, mệt mỏi, giảm thể trọng. Trẻ nhỏ và trẻ em dễ mắc các tác dụng phụ độc hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong khi điều trị, phải theo dõi tăng calci huyết hàng tuần.

Nếu tăng calci huyết thì phải ngừng dùng thuốc; hoặc nếu thấy các biểu hiện sớm nhiễm độc vitamin D như đau xương, táo bón (thường gặp ở trẻ em, thiếu niên); ỉa chảy, buồn ngủ, khô miệng, đau đầu, khát nhiều, đái nhiều lần, nhất là về đêm, chán ăn, đau cơ, buồn nôn, nôn thì phải ngừng ngay điều trị. Kiểm tra calci huyết và calci niệu.

Điều trị các tác dụng phụ được khuyến cáo như sau:

Quá liều vitamin D: Phải ngừng ngay vitamin D, cho chế độ ăn nghèo calci và cho uống hoặc tiếp nhiều nước.

Nếu tăng calci huyết vẫn kéo dài: Có thể cho prednison. Nếu tăng calci huyết nặng, có thể điều trị bằng calcitonin, etidronat, pamidronat hoặc gali nitrat.

Cơn tăng calci huyết: Cần phải truyền tĩnh mạch dung dịch muối để tăng bài tiết calci, dùng hoặc không dùng một thuốc lợi niệu quai.

Loạn nhịp tim: Có thể điều trị bằng một liều nhỏ kali, kèm theo giám sát liên tục tim.

Liệu pháp có thể cho lại với liều thấp hơn khi nồng độ calci huyết trở lại bình thường. Nồng độ calci huyết thanh hoặc nước tiểu phải được định lượng 2 lần/tuần sau khi thay đổi liều.

Liều lượng và cách dùng

Liều cho người lớn và thanh thiếu niên:

Liều uống khởi đầu cho người lớn là 300 - 350 microgam mỗi tuần, uống một lần mỗi ngày hoặc cách một ngày, uống trong 4 tuần. Cứ sau 4 tuần, liều có thể tăng thêm nếu cần.

Hầu hết người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam mỗi ngày, hoặc 100 - 200 microgam, uống cách một ngày một lần. Ở người bệnh có nồng độ calci huyết bình thường có thể chỉ cần liều thấp 20 microgam, dùng cách ngày là đủ.

Nhuyễn xương:

Do dinh dưỡng: 2 - 5 giọt/ngày (10 - 25 microgam/ngày)

Do kém hấp thu và do các thuốc chống co giật: 4 -10 giọt/ngày (20 – 50 microgam/ngày)

Thiếu vitamin D: 2 - 5 giọt /ngày (10 - 25 microgam/ngày)

Dự phòng các rối loạn calci:

Do corticosteroid: 1 - 4 giọt/ ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày)

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày)

Liều cho trẻ em (Theo dõi calci niệu và calci huyết).

Trẻ em đến 2 tuổi: Uống 20 - 50 microgam/ngày,

Trẻ em 2 tuổi đến 10 tuổi: Uống 50 microgam/ ngày,

Bệnh giảm năng tuyến cận giáp: Dùng một liều 3 - 6 microgam/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày cho trẻ dưới 10 tuổi.

Trẻ 10 tuổi hoặc lớn hơn dùng liều như người lớn.

Hiếm khi xảy ra trường hợp chỉ thiếu vitamin D, nên sản phẩm phối hợp các vitamin thường được sử dụng trong các trường hợp nhằm bổ sung vitamin.

Còi xương do dinh dưỡng: 2 - 4 giọt/ ngày(10 - 20 microgam/ngày).

Dự phòng rối loạn calci:

Do corticosteroid liệu pháp: 1 - 4 giọt/ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày)

Tương tác thuốc

Orlistat có thể làm chậm hấp thu vitamin D, nếu uống cách xa ít nhất 2 giờ.

Các thuốc chống động kinh có thể làm tăng nhu cầu dùng vitamin D (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon). Nếu dùng kéo dài phenytoin và các thuốc chống co giật khác như phenobarbital có thể gây cảm ứng enzym cytochrom dẫn đến phá hủy cholecalciferol (vitamin D3) và làm rối loạn chuyển hóa vitamin D và calci, nên có thể gây loãng xương.

Không dùng calcifediol cùng với các thuốc kháng acid có chứa magnesi vì nguy cơ bị tăng magnesi trong máu do tăng hấp thu magnesi ở ruột.

Các thuốc gây hạ calci huyết là: Glucocorticoid, thuốc chống động kinh, cisplatin, bisphosphonat.

Các thuốc corticosteroid có thể làm mất tác dụng của vitamin D.

Nguy cơ gây tăng calci huyết nếu vitamin D được dùng phối hợp với các thiazid lợi tiểu, lithi, tamoxifen phosphat, calci và phải kiểm soát nồng độ calci huyết trong những trường hợp này.

Các thuốc kháng acid chứa nhôm sử dụng kéo dài kết hợp với vitamin D có thể làm tăng mức nhôm trong máu và dẫn tới ngộ độc xương do nhôm, đặc biệt ở bệnh nhân viêm thận mãn.

Rifampicin và isoniazid có thể làm giảm hiệu lực của vitamin D.

Độ ổn định và bảo quản

Calcifediol phải được bảo quản trong chai, hộp kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40ºC, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Nang calcifediol có hạn sử dụng 24 tháng nếu giữ ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Giống như tất cả các chất chuyển hóa của vitamin D, calcifediol dùng quá liều sẽ gây tăng calci huyết và có thể tăng calci niệu. Điều trị quá liều được khuyến cáo như sau:

Khi quá liều phải ngừng thuốc cho đến khi calci huyết trở lại mức bình thường. Nếu tăng calci huyết vẫn dai dẳng, có thể được dùng prednison. Trường hợp tăng calci huyết nặng có thể điều trị với calcitonin, etidronat, pamidronat hoặc gali nitrat.

Đối với cơn tăng calci huyết cần truyền dung dịch muối để tăng thải trừ calci.

Nếu bị loạn nhịp tim có thể điều trị với những liều nhỏ kali kèm theo dõi tim liên tục.

Có thể điều trị vitamin D trở lại ở liều thấp khi nồng độ calci huyết thanh trở về mức bình thường.

Phải xác định nồng độ calci trong huyết thanh hoặc nước tiểu 2 lần mỗi tuần sau khi thay đổi liều.

CANDESARTAN CILEXETIL

Tên chung quốc tế: Candesartan cilexetil.

Mã ATC: C09C A06.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 4mg, 8mg, 16mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT_1 ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzym), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan cilexetil bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hòa tim mạch.

Phong bế thụ thể AT_1 của angiotensin II làm ức chế điều hòa ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần.

Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16mg không thấy tác động đến glucose - huyết hoặc lipid - huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tống máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì).

Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.

Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Nửa đời thải trừ pha cuối của candesartan khoảng 9 giờ. Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candesartan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu ^{14}C, khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan ghi dấu ^{14}C, tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Trẻ em dưới 18 tuổi: chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Dược động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hóa không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m2) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm phân máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: $AUC_{0 - 72 \text{ giờ}}$ cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% so với tổn thương thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% so với suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khỏe sau khi uống 1 liều đơn 16mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Suy tim: Dược động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khỏe mạnh.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - III theo phân loại của Hội tim New York (New York Heart Association: NYHA II - III) ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tống máu ≤ 40%), để giảm tử vong do tim mạch và để giảm số lần phải nằm viện do suy tim, dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở người bệnh đang điều trị 1 thuốc ức chế ACE nhưng chưa đỡ, hoặc khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE.

Chống chỉ định

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc ứ mật.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30mg/lít) hoặc hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức cockcroft).

Thận trọng

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thẩm tách máu. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng kiểu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Tác động trên thận: Do hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAA) có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận. Đặc biệt, trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiểu niệu, tăng urê huyết tiến triển, suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại (ADR) là tăng creatinin huyết thanh, do đó phải dừng thuốc trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó, cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động trên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (như spironolacton). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi phải phẫu thuật lớn, phải gây mê có nguy cơ tụt huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh: Dùng các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ thống renin - angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ.

Theo phân loại của FDA, candesartan cilexetil xếp nhóm C (3 tháng đầu thai kỳ) và nhóm D (3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị tăng huyết áp: ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều.

Tỷ lệ phải ngừng thuốc (2,4%) tương tự như nhóm dùng giả dược (2,6%).

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.

Cơ xương: Đau cơ, khớp.

Thận: Suy thận.

Điều trị suy tim: Liều dùng tới 32mg/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...

Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc. Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng

Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

Tăng huyết áp:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Liều khởi đầu cho người lớn (kể cả người cao tuổi) là 8mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn là 16mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8mg/ngày cho đến khi huyết áp giảm đạt yêu cầu hoặc đến liều tối đa 32mg/ngày (dùng 1 - 2 lần). Không dùng liều lớn hơn 32mg/ngày vì liều cao hơn không làm tăng tác dụng. Nếu liều 32mg/ngày vẫn không có tác dụng thì điều trị phối hợp hoặc thay thuốc khác. Ở liều có tác dụng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần.

Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan là 2mg/ngày, suy thận hoặc giảm thể tích nội mạch là 4mg/ngày.

Liều duy trì: Trong khi điều chỉnh liều, nếu huyết áp giảm đạt yêu cầu thì dùng liều duy trì, có thể 8 đến 32mg/ngày tùy cá thể, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày.

Suy tim:

Liều khởi đầu: 4mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

Tương tác thuốc

Lithi: Candesartan làm tăng nồng độ của lithi trong huyết thanh. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ của lithi khi dùng đồng thời hai thuốc.

Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như wafarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai uống; với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym cytochrom P450.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30oC), trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dữ liệu về quá liều ở người còn hạn chế. Biểu hiện về quá liều hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phế vị.

Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cân nhắc dùng than hoạt tính.

Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid 0,9%, 10 - 20 ml/kg, dùng dopamin, epinephrin.

Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu sống, chức năng thận, enzym gan. Thẩm phân máu không thải loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Thông tin quy chế

Candesartan cilexetil có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CARBIDOPA - LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Carbidopa - levodopa.

Mã ATC: N04B A02.

Loại thuốc: Thuốc chống bệnh Parkinson; thuốc chống loạn động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng nhanh 10 - 100 (10 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 250 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa).

Viên nén giải phóng chậm 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 50 - 200 (50 mg carbidopa/200 mg levodopa).

Viên nén 25 mg carbidopa (cho những người chỉ cần bổ sung riêng carbidopa để ngăn ngừa những tác dụng không mong muốn của levodopa).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carbidopa - levodopa là thuốc được dùng để điều trị bệnh Parkinson (bệnh liệt rung). Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở thể vân nằm ở đáy não có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Không thể đưa dopamin vào cơ thể để chữa bệnh Parkinson được vì dopamin không qua được hàng rào máu - não.

Levodopa là tiền chất trực tiếp của dopamin, có tác dụng giống như dopamin. Khi được đưa vào cơ thể, levodopa qua được hàng rào máu - não và được chuyển hóa thành dopamin tại các hạch đáy não nên bù lấp được sự thiếu hụt dopamin ở các nhân đáy não có vai trò trong điều hòa trương lực cơ. Khi uống levodopa, thuốc chuyển nhanh thành dopamin cả ở các mô khác ngoài não, chỉ còn một phần nhỏ liều dùng được vận chuyển dưới dạng không đổi tới hệ thần kinh trung ương; do đó phải dùng levodopa liều cao mới có hiệu quả điều trị bệnh Parkinson. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của levodopa có nhiều và phụ thuộc vào liều dùng, nhất là ở người cao tuổi và khi phải dùng thuốc dài ngày.

Carbidopa là chất ức chế enzym decarboxylase (enzym khử carboxyl) ngăn cản khử carboxyl của levodopa ở ngoại vi, làm tăng lượng levodopa trong máu nên làm tăng lượng levodopa vào não. Carbidopa không ảnh hưởng tới chuyển hóa của levodopa trong não vì không qua được hàng rào máu - não. Carbidopa dùng một mình với liều thông thường có rất ít hoặc không có hoạt tính dược lý. Dùng carbidopa kết hợp với levodopa sẽ không phải dùng liều levodopa quá cao nên phòng ngừa và giảm thiểu

được những tác dụng phụ của levodopa và do đó củng cố vai trò của levodopa. Do đó, trong thực hành hiện nay, bao giờ cũng kết hợp levodopa với carbidopa. Một số người bệnh đáp ứng kém với levodopa đã được cải thiện hơn khi thay thế bằng carbidopa - levodopa. Điều này có thể do tác dụng của carbidopa làm giảm sự khử carboxyl ngoại vi của levodopa hơn là do tác dụng tiên phát của carbidopa trên hệ thần kinh. Chế phẩm kết hợp này ít gây buồn nôn và nôn hơn so với levodopa. Tuy nhiên, người bệnh đáp ứng không đều với levodopa cũng đáp ứng không tốt với trị liệu kết hợp carbidopa - levodopa.

Carbidopa không làm giảm những tác dụng không mong muốn do tác dụng trung ương của levodopa.

Dạng viên nén carbidopa - levodopa giải phóng chậm có tác dụng làm nồng độ levodopa ổn định hơn so với nồng độ đạt được khi uống dạng bào chế thông thường. Dạng viên nén giải phóng chậm có ích trong một số trường hợp, nhưng không dự đoán được hấp thu của thuốc.

Dược động học

Levodopa được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa, chủ yếu là ở ruột non, rất ít ở dạ dày. Do sự khử carboxyl xảy ra ở thành dạ dày là nơi có chứa thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều protein nên sẽ làm giảm lượng levodopa hấp thu. Ở ruột, gan, thận, levodopa nhanh chóng bị L-amino acid decarboxylase khử carboxyl trở thành dopamin, sau đó dopamin lại được chuyển hóa thành acid dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Các con đường chuyển hóa khác là con đường O-methyl-hóa, chuyển amin, oxy-hóa tạo thành nhiều chất chuyển hóa trong đó có noradrenalin, 3-O-methyldopa. Chất này có thể được tích tụ trong hệ thần kinh trung ương do có nửa đời tương đối dài. Nửa đời của levodopa là từ 30 đến 60 phút. Nếu có chất ức chế decarboxylase (như carbidopa), con đường chuyển hóa chính của levodopa là tạo thành 3-O- methyldopa nhờ enzym catechol-O-methyltransferase.

Khả dụng sinh học của levodopa là 30% khi không có carbidopa. Khi dùng viên nén giải phóng nhanh 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 99%. Nồng độ đỉnh huyết tương là 3,2 ± 1,1 mg/lít ở 0,7 ±,3 giờ. Khi dùng viên nén giải phóng chậm 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 71 ± 24%, tăng lên khi có thức ăn. Đỉnh huyết tương là 1,14 ±,42 mg/lít ở 2,4 ±,2 giờ. Carbidopa làm tăng gấp 4 - 5 lần nồng độ huyết tương của levodopa, nhưng không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến nửa đời của thuốc này.

Thể tích phân bố của levodopa là 1,09 ±,59 lít/kg; độ thanh thải là 0,28 ±,06 lít/giờ/kg. Nửa đời của levodopa là khoảng 1 giờ, của carbidopa là 1 - 2 giờ; nhưng khi phối hợp levodopa và carbidopa thì nửa đời của levodopa tăng lên đến 1,5 - 2 giờ.

Khoảng 80% liều levodopa uống được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Một lượng nhỏ levodopa được thải theo phân dưới dạng không bị thay đổi. Levodopa qua được nhau thai và được bài tiết vào sữa.

Chỉ định

Viên nén carbidopa - levodopa được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson sau viêm não, hội chứng Parkinson sau nhiễm độc carbon monoxyd và nhiễm độc mangan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với carbidopa hoặc levodopa. Glôcôm góc hẹp.

Không được dùng đồng thời những thuốc ức chế monoamin oxydase với carbidopa - levodopa. Phải ngừng dùng những thuốc ức chế này ít nhất hai tuần trước khi bắt đầu trị liệu với carbidopa - levodopa.

Vì levodopa có thể hoạt hóa u melanin ác tính nên không được dùng levodopa cho những người bệnh có thương tổn da nghi ngờ, không chẩn đoán hoặc có bệnh sử của bệnh u melanin (u hắc tố).

Thận trọng

Khi dùng carbidopa - levodopa, cần đánh giá định kỳ chức năng gan, tạo máu, tim mạch và thận trọng khi điều trị lâu dài.

Khi người bệnh đang dùng levodopa, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu điều trị với carbidopa - levodopa. Phải dùng thay thế carbidopa - levodopa với liều khoảng 25 % liều levodopa dùng trước đó.

Cũng như levodopa, chế phẩm kết hợp này có thể gây những động tác không hữu ý và rối loạn tâm thần, có thể do tăng dopamin ở não sau khi dùng levodopa.

Phải thận trọng khi sử dụng levodopa cũng như với chế phẩm kết hợp cho những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất.

Phải theo dõi cẩn thận tất cả người bệnh về sự xuất hiện trầm cảm kèm theo xu hướng tự sát. Cần điều trị thận trọng những người có tiền sử loạn thần hoặc đang loạn thần.

Carbidopa cho phép đưa nhiều levodopa hơn tới não; vì vậy, chứng loạn động do tăng dopamin có thể xảy ra sớm hơn với những liều carbidopa - levodopa thấp hơn so với levodopa.

Phải thận trọng khi dùng carbidopa - levodopa cho người có bệnh tim mạch hoặc bệnh phổi nặng, hen phế quản, bệnh thận, gan hoặc nội tiết.

Cũng như với levodopa, khi dùng chế phẩm kết hợp này có thể xảy ra chảy máu đường tiêu hóa ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày, tá tràng.

Đã có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính gồm co cứng cơ, tăng thân nhiệt, rối loạn tâm thần và tăng creatin phosphokinase huyết thanh khi ngừng đột ngột những thuốc chống Parkinson.

Vì hội chứng cai thuốc có thể xảy ra, phải theo dõi cẩn thận người bệnh khi giảm đột ngột liều lượng hoặc ngừng dùng carbidopa - levodopa, đặc biệt khi người bệnh đang dùng thuốc an thần.

Dùng thuốc vào các bữa ăn có thể gây cản trở hoặc làm giảm rối loạn tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng carbidopa - levodopa cho người mang thai khi lợi ích dự tính đạt được lớn hơn nguy hại có thể xảy ra đối với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Không biết thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng carbidopa - levodopa cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm sai kết quả của một số xét nghiệm: Nồng độ iod gắn với protein tăng; nồng độ acid uric trong máu và trong nước tiểu tăng (đo bằng sắc kế); phản ứng dương tính giả khi định tính glucose niệu (phương pháp sulfat đồng); phản ứng âm tính giả định tính glucose niệu (phương pháp dùng glucose oxydase); phản ứng dương tính giả định tính ceton niệu (phương pháp dùng natri nitroprussid); nồng độ catecholamin niệu cao (phương pháp Hingerty).

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, trạng thái kích thích, trầm cảm, mất trí nhớ, mất ngủ, mệt mỏi, ảo giác, mất điều phối, rối loạn trương lực, loạn động.

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, hồi hộp, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chảy máu đường tiêu hóa, nuốt khó.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét tá tràng.

Hô hấp: Thở nhanh, nhịp thở bất thường, chảy nước mũi.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, đái rắt, nước tiểu đục.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn một thành hai, giãn hoặc co đồng tử.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết hoặc không tan huyết

Thần kinh - cơ: Nhức đầu, chuột rút, yếu cơ, nhiều mồ hôi, da và răng đen, tăng hoặc giảm cân, phù, rụng tóc, cương cứng dương vật, chảy máu sau mãn kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra loạn động, cần giảm liều.

Ở những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất, phải theo dõi đặc biệt cẩn thận chức năng tim trong thời gian điều chỉnh liều lượng ban đầu, cần có phương tiện dự phòng và điều trị tăng cường về tim.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng chế phẩm kết hợp cho phép uống liều levodopa thấp hơn.

Vì carbidopa ngăn ngừa sự mất tác dụng của levodopa do pyridoxin, nên có thể sử dụng carbidopa - levodopa cho những người bệnh đang dùng bổ sung pyridoxin (vitamin B6).

Trong điều trị lâu dài, những chất chuyển hóa độc hại của levodopa có thể làm bệnh trầm trọng thêm và do đó điều quan trọng là giữ liều carbidopa - levodopa càng thấp càng tốt. Khi điều trị kết hợp với bromocriptin, pergolid hoặc selegilin có thể cho phép dùng liều thấp hơn. Nếu bệnh tiến triển, có thể cần liệu pháp phụ thêm với một thuốc ức chế MAO - B hoặc một thuốc chủ vận của dopamin để làm giảm tần suất những dao động do loạn động hoặc loạn trương lực cơ gây nên.

Carbidopa làm bão hòa dopa decarboxylase ngoại vi với liều khoảng 70 đến 100 mg một ngày. Những người bệnh dùng liều carbidopa ít hơn có nhiều khả năng hay bị buồn nôn và nôn.

Liều dùng carbidopa - levodopa cần được lựa chọn cẩn thận theo tình trạng bệnh, đáp ứng và dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Phải bắt đầu từ liều ban đầu thấp nhất có tác dụng. Bệnh Parkinson là bệnh tiến triển từ từ nên cần định kỳ đánh giá tình trạng bệnh để điều chỉnh trị liệu. Theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân khi phải giảm liều đột ngột hoặc phải ngừng thuốc do có nguy cơ xuất hiện phức hợp triệu chứng giống như hội chứng an thần kinh ác tính.

Liều dùng:

Liều bắt đầu thông thường:

Liều bắt đầu được khuyên là 10 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày 3 đến 4 lần; hoặc 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba lần. Khi cần thiết có thể tăng liều mỗi lần thêm 25 mg carbidopa/100 mg levodopa hàng ngày hoặc hai ngày một lần, cho tới khi đạt liều hàng ngày tối đa là 200 mg carbidopa/800 mg levodopa.

Cách chuyển đổi từ levodopa sang carbidopa - levodopa: Phải ngừng dùng levodopa ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu dùng chế phẩm kết hợp carbidopa - levodopa.

Những người bệnh đang dùng dưới 1500 mg levodopa/ngày nên bắt đầu với liều 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần.

Liều bắt đầu cho phần lớn người bệnh đang dùng trên 1500 mg levodopa nên là 25 mg carbidopa/250 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần. Liều giới hạn thông thường kê đơn cho người lớn: Tối đa 200 mg carbidopa và 2 g levodopa/ngày.

Liều duy trì:

Xác định liều lượng theo từng người bệnh và điều chỉnh tùy theo tác dụng điều trị mong muốn. Mỗi ngày nên dùng ít nhất 70 đến 100 mg carbidopa/280 đến 400 mg levodopa.

Dùng viên nén giải phóng chậm:

Sinh khả dụng của viên nén giải phóng chậm thấp hơn, đòi hỏi phải tăng trung bình 25% liều hàng ngày của levodopa so sánh với viên nén carbidopa - levodopa không giải phóng chậm.

Hướng dẫn chuyển đổi ban đầu từ viên nén sang viên giải phóng chậm carbidopa và levodopa:

Tổng liều levodopa/ ngày (mg)	Liều lượng gợi ý viên giải phóng chậm carbidopa/levodopa (dựa trên hàm lượng levodopa)

300 - 400	200 mg, 2 lần/ngày
500 - 600	300 mg, 2 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/ngày
700 - 800	Tổng liều 800 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (300 mg sáng, 300 mg trưa và 200 mg chiều)
900 - 1000	Tổng liều 1000 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (400 mg sáng, 400 mg trưa và 200 mg chiều)

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm hấp thu levodopa: Atropin, biperiden, muối sắt.

Các thuốc làm giảm tác dụng của carbidopa - levodopa: Phenothiazin, butyrophenon, phenytoin và papaverin có thể làm giảm tác dụng điều trị của carbidopa- levodopa. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với carbidopa - levodopa.

Carbidopa - levodopa làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc: Acetazolamid, amilorid, atenolol, captopril, furosemid, glyceryl trinitrat, hydralazin, hydroclorothiazid, isorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprussiat, nifedipin, prazosin, propranolol, reserpin, spironolacton, timolol, verapamil. Cần phải điều chỉnh liều lượng của thuốc chống tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

Các thuốc đối kháng tác dụng của levodopa: Clorpromazin, clonazepam, diapezam, fluphenazin, haloperidol, methyldopa, pyridoxin, reserpin (reserpin dùng đồng thời làm giảm tác dụng của levodopa nên tránh dùng cùng lúc hai thuốc này).

Thuốc gây mê toàn thân (cyclopropan, halogen hydrocarbon) dùng đồng thời với carbidopa -levodopa có thể gây loạn nhịp tim. Nên dùng thuốc gây mê loại khác ở người dùng levodopa.

Metoclopramid làm thức ăn mau ra khỏi dạ dày do đó làm tăng sinh khả dụng của levodopa nhưng lại làm tăng các triệu chứng của bệnh Parkinson vì tác dụng đối kháng lên các thụ thể dopamin.

Các isoniazid có thể đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Cần theo dõi đáp ứng với thuốc của bệnh nhân.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng và carbidopa - levodopa có thể gây những tác dụng không mong muốn bao gồm tăng huyết áp và loạn động.

Selegilin (thuốc ức chế MAO-B) có thể làm tăng những tác dụng không mong muốn của levodopa và có thể cần phải giảm liều carbidopa - levodopa 10 - 30 % khi bắt đầu dùng selegilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carbidopa - levodopa ở nhiệt độ 15 - 30 oC, và tránh ánh sáng. Đựng thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng, xa tầm tay trẻ em.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cấp tính carbidopa - levodopa về cơ bản giống như điều trị quá liều cấp tính levodopa; tuy nhiên pyridoxin không làm mất tác dụng của chế phẩm này.

Có thể dùng những biện pháp hỗ trợ chung, cùng với rửa dạ dày ngay nếu uống chưa lâu. Cần truyền dịch tĩnh mạch một cách thận trọng và duy trì thông khí thích hợp. Cần theo dõi điện tâm đồ và quan sát người bệnh cẩn thận về loạn nhịp tim; nếu cần thiết, phải dùng liệu pháp chống loạn nhịp thích hợp.

Phải xem xét khả năng người bệnh có thể đã dùng những thuốc khác cùng với viên nén carbidopa - levodopa. Không biết rõ giá trị của thẩm tách khi quá liều carbidopa - levodopa.

Thông tin bổ sung

Về những nguyên tắc hướng dẫn trong điều trị bệnh Parkinson, xem thêm:

Bromocriptin (để làm giảm nguy cơ loạn động và hiệu ứng " tiến - thoái", hoặc đôi khi là liệu pháp đơn, dùng cho người bệnh trẻ tuổi).

Apomorphin (để chẩn đoán cũng như chống lại những dao động vận động "tiến - thoái").

Thuốc ức chế monoamin oxydase: Selegilin, để phong bế MAO-B là enzym cần thiết phân giải dopamin trong hệ thần kinh trung ương. Selegilin kéo dài nửa đời của dopamin và làm giảm nhu cầu về levodopa.

Amantadin, không có hiệu quả với mọi người bệnh. Những thuốc chống tiết acetyl cholin, không được khuyên dùng trong điều trị thường quy bệnh Parkinson.

Thông tin quy chế

Carbidopa - levodopa có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CEFACLOR

Tên chung quốc tế: Cefaclor.

Mã ATC: J01D A08.

Loại thuốc: Kháng sinh uống, nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng cefaclor monohydrat.

Liều và hàm lượng biểu thị theo cefaclor khan.

Nang mềm và nang cứng: 250mg, 500mg.

Bột hoặc hạt để pha hỗn dịch trong nước, chứa 125mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 187mg/5 ml (50 ml, 100 ml); 250mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 375mg/5 ml (50 ml, 100 ml).

Viên nén giải phóng kéo dài: 375mg, 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefaclor là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2, có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicilin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế

bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefaclor với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefaclor phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefaclor. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Cefaclor có tác dụng in vitro đối với cầu khuẩn Gram dương tương tự cefalexin nhưng có tác dụng mạnh hơn đối với các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với Haemophilus influenzae và Moraxella catarrhalis, ngay cả với H. influenzae và M. catarrhalis sinh ra beta lactamase. Tuy nhiên, tác dụng trên tụ cầu sinh beta- lactamase và penicilinase thì yếu hơn cefalexin.

Trên in vitro, cefaclor có tác dụng đối với phần lớn các chủng vi khuẩn sau, phân lập được từ người bệnh:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Staphylococcus, kể cả những chủng sinh ra penicilinase, coagulase dương tính, coagulase âm tính, tuy nhiên có biểu hiện kháng chéo giữa cefaclor và methicilin; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes (Streptococcus tan máu beta nhóm A); Propionibacterium acnes; Corynebacterium diphtheriae.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Moraxella catarrhalis; Haemophilus influenzae (kể cả những chủng sinh ra beta lactamase, kháng ampicilin); Escherichia coli; Proteus mirabilis; Klebsiella spp.; Citrobacter diversus; Neisseria gonorrhoeae;

Vi khuẩn kỵ khí: Bacteroides spp. (ngoại trừ Bacteroides fragilis là kháng); các Peptococcus; các Peptostreptococcus.

Cefaclor không có tác dụng đối với Pseudomonas spp. hoặc Acinobacter spp., Staphylococcus kháng methicilin, tất cả các chủng Enterococcus (ví dụ như Enterococcus faecalis cũng như phần lớn các chủng Enterobacter spp., Serratia spp., Morganella morganii, Proteus vulgaris và Providencia rettgeri.

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefaclor chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefaclor qua màng tế bào vi khuẩn.

Hiện nay, một số chủng vi khuẩn nhạy cảm đã trở nên kháng với cefaclor và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác, đặc biệt là các chủng Streptococcus pneumoniae kháng penicilin, các chủng Klebsiella pneumoniae và E. coli sinh beta-lactamase hoạt phổ rộng (Extended spectrum beta lactamase, ESBL).

Dược động học

Cefaclor bền vững với acid dịch vị và được hấp thu tốt sau khi uống lúc đói. Với liều 250mg và 500mg dạng viên nang uống lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tương ứng khoảng 7 và 13 microgam/ml, đạt được sau 30 đến 60 phút. Sau khi

uống 500mg viên nén giải phóng kéo dài lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 5,4 microgam/ml, đạt được sau 90 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhưng tổng lượng thuốc được hấp thu vẫn không đổi, nồng độ đỉnh chỉ đạt được từ 50% đến 75% nồng độ đỉnh ở người bệnh uống lúc đói và thường xuất hiện muộn hơn từ 45 đến 60 phút. Nửa đời thải trừ của cefaclor trong huyết tương từ 30 đến 60 phút; thời gian này thường kéo dài hơn một chút ở người có chức năng thận giảm. Khoảng 25% cefaclor liên kết với protein huyết tương. Nếu mất chức năng thận hoàn toàn, nửa đời thải trừ kéo dài từ 2,3 đến 2,8 giờ. Nồng độ cefaclor trong huyết thanh vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu, đối với phần lớn các vi khuẩn nhạy cảm, ít nhất 4 giờ sau khi uống liều điều trị.

Cefaclor phân bố rộng khắp cơ thể; đi qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Cefaclor thải trừ nhanh chóng qua thận; tới 85% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ, phần lớn thải trừ trong 2 giờ đầu ở người có chức năng thận bình thường. Cefaclor đạt nồng độ cao trong nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi uống, trong khoảng 8 giờ này nồng độ đỉnh trong nước tiểu đạt được 600 và 900 microgam/ml sau các liều sử dụng tương ứng 250 và 500mg. Probenecid làm chậm bài tiết cefaclor. Một ít cefaclor được đào thải qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và hô hấp dưới mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt sau khi đã dùng các kháng sinh thông thường (do "Chương trình quốc gia chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp" khuyến cáo) mà bị thất bại: viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm họng, viêm amidan tái phát nhiều lần, viêm phế quản cấp có bội nhiễm, viêm phổi, đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính. Đối với viêm họng cấp do Streptococcus beta tan máu nhóm A, thuốc được ưa dùng đầu tiên là penicilin V để phòng bệnh thấp tim.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm (bao gồm viêm thận - bể thận và viêm bàng quang). Không dùng cho trường hợp viêm tuyến tiền liệt vì thuốc khó thấm vào tổ chức này.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do các chủng Staphylococcus aureus nhạy cảm với methicilin và Streptococcus pyogenes nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng/quá mẫn với cefaclor và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Với các người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin, đặc biệt với cefaclor, hoặc với penicilin, hoặc với các thuốc khác. Phải thận trọng với người bệnh dị ứng với penicilin vì có mẫn cảm chéo (5 - 10% số trường hợp).

Cefaclor dùng dài ngày có thể gây viêm đại tràng giả mạc do Clostridium difficile. Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng. Cần nghi ngờ viêm đại tràng giả mạc khi xuất hiện tiêu chảy kéo dài, phân có máu ở bệnh nhân đang dùng hoặc trong vòng 2 tháng sau khi dừng liệu pháp kháng sinh.

Cần thận trọng khi dùng cefaclor cho người có chức năng thận suy giảm nặng.

Vì nửa đời thải trừ của cefaclor ở người bệnh vô niệu là 2,3 - 2,8 giờ (so với 0,6 - 0,9 giờ ở người bình thường) nên thường không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh suy thận trung bình nhưng phải giảm liều ở người suy thận nặng. Vì kinh nghiệm lâm sàng trong sử dụng cefaclor còn hạn chế, nên cần theo dõi lâm sàng.

Cần theo dõi chức năng thận trong khi điều trị bằng cefaclor phối hợp với các kháng sinh có tiềm năng gây độc cho thận (như nhóm kháng sinh aminosid) hoặc với thuốc lợi niệu furosemid, acid ethacrynic.

Test Coombs dương tính trong khi điều trị bằng cefaclor. Trong khi làm phản ứng chéo truyền máu hoặc thử test Coombs ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng cefaclor trước khi đẻ, phản ứng này có thể dương tính do thuốc.

Tìm glucose niệu bằng các chất khử có thể dương tính giả. Phản ứng dương tính giả sẽ không xảy ra nếu dùng phương pháp phát hiện đặc hiệu bằng glucose oxydase.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nang cefaclor và hỗn dịch uống cefaclor cho đối tượng bệnh nhi dưới 1 tháng tuổi chưa được thiết lập. Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài cefaclor cho đối tượng trẻ em dưới 16 tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật với liều gấp từ 3 - 5 lần liều tối đa dùng cho người (1 500mg/ngày) không cho thấy bằng chứng gây ảnh hưởng đến bào thai của thuốc. Kháng sinh cephalosporin thường được coi là an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, do chưa có công trình nào được nghiên cứu đầy đủ ở người mang thai nên cefaclor chỉ được chỉ định dùng ở người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefaclor trong sữa mẹ rất thấp (0,16 - 0,21 microgam/ml sau khi mẹ dùng liều duy nhất 500mg). Tác động của thuốc trên trẻ đang bú mẹ chưa rõ nhưng nên cần thận trọng khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban. Mặc dù cefaclor không được đặc biệt liệt kê trong danh sách nhưng Hiệp hội Nhi khoa Hoa kỳ xếp các kháng sinh cephalosporin khác như cefadroxil và cefazolin vào nhóm thuốc tương hợp với thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính gặp ở khoảng 4% người bệnh dùng cefaclor. Ban da và ỉa chảy thường gặp nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sởi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Test Coombs trực tiếp dương tính.

Máu: Tăng tế bào lympho, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Ngứa, nổi mày đay.

Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, bệnh nấm Candida.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, triệu chứng giống bệnh huyết thanh (thường gặp ở bệnh nhi dưới 6 tuổi). Hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da mụn mủ toàn thân.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh hay gặp ở trẻ em hơn người lớn: Ban đa dạng, viêm hoặc đau khớp, sốt hoặc không, có thể kèm theo hạch to, protein niệu.

Máu: Giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Gan: Tăng enzym gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm), viêm gan và vàng da ứ mật.

Thận: Viêm thận kẽ hồi phục, tăng nhẹ urê huyết hoặc creatinin huyết thanh hoặc xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Thần kinh trung ương: Cơn động kinh (với liều cao và suy giảm chức năng thận), tăng kích động, đau đầu, tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực, chóng mặt, ảo giác, và ngủ gà.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefaclor nếu xảy ra dị ứng. Các triệu chứng quá mẫn có thể dai dẳng trong một vài tháng. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, thở oxy, sử dụng adrenalin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Ngừng điều trị nếu bị ỉa chảy nặng.

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả do Clostridium difficile phát triển quá mức ở thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho truyền các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng với C. difficile (nên dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường xảy ra một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi ngừng thuốc vài ngày. Đôi khi phản ứng nặng cần điều trị bằng các thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu bị co giật do thuốc điều trị, phải ngừng thuốc. Có thể điều trị bằng thuốc chống co giật nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cefaclor dùng theo đường uống. Dạng viên nang và hỗn dịch uống có thể sử dụng cả trong bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn. Dạng viên nén giải phóng kéo dài nên dùng trong bữa ăn hoặc trong vòng 1 giờ quanh bữa ăn để tăng hấp thu.

Người lớn: Liều thường dùng: 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trong trường hợp nặng có thể tăng liều lên gấp đôi. Tối đa 4g/ngày.

Viêm họng, viêm phế quản, viêm amidan, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng tiết niệu không có biến chứng: Uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài dùng 375mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 10 ngày.

Trường hợp viêm họng tái phát do Streptococcus beta tan máu nhóm A, cũng nên điều trị cho cả những người trong gia đình mang mầm bệnh không triệu chứng. Đối với viêm họng cấp, penicilin - V là thuốc được chọn đầu tiên.

Nhiễm trùng hô hấp dưới: Uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn (viêm phổi) hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài để điều trị cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp tính có bội nhiễm, dùng 500mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 7 đến 10 ngày.

Cefaclor có thể dùng cho người bệnh suy thận. Trường hợp suy thận nặng, cần điều chỉnh liều cho người lớn như sau: Nếu độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút, dùng 50% đến 100% liều thường dùng; nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng 25% liều thường dùng.

Người bệnh phải thẩm phân máu: Khi thẩm phân máu, nửa đời của cefaclor trong huyết thanh giảm 25 - 30%. Vì vậy, đối với người bệnh phải thẩm phân máu đều đặn, nên dùng liều khởi đầu từ 250mg - 1 g trước khi thẩm phân máu và duy trì liều điều trị 250 - 500mg cứ 6 - 8 giờ một lần, trong thời gian giữa các lần thẩm phân.

Người cao tuổi: Dùng liều như người lớn.

Trẻ em: Dùng 20mg/kg thể trọng/24 giờ, chia thành 3 lần uống. Có thể gấp đôi liều trong trường hợp nặng. Liều tối đa: 1 g/ngày. Hoặc dùng: Trẻ 1 tháng - 1 năm uống 62,5mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ từ 1 đến 5 tuổi uống 125mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ trên 5 tuổi uống 250mg, cứ 8 giờ một lần. Tính an toàn và hiệu quả đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi cho đến nay vẫn chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cefaclor và warfarin hiếm khi gây tăng thời gian prothrombin, biểu hiện gây chảy máu hay không chảy máu lâm sàng. Bệnh nhân thiếu vitamin K (ăn kiêng, hội chứng kém hấp thu) và bệnh nhân suy thận là những đối tượng có nguy cơ cao gặp tương tác. Đối với những bệnh nhân này, nên theo dõi thường xuyên thời gian prothrombin và điều chỉnh liều nếu cần thiết.

Probenecid làm tăng nồng độ cefaclor trong huyết thanh.

Cefaclor dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu furosemid có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefaclor ở nhiệt độ phòng, 15 – 30^{o}C. Đậy kín, tránh ánh sáng.

Giữ hỗn dịch đã pha trong tủ lạnh (2 - 8^{o}C). Lắc kỹ trước khi dùng. Đậy kín. Hỗn dịch có thể giữ được trong 14 ngày mà hiệu lực giảm không đáng kể.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Các triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn, nôn, đau thượng vị, và ỉa chảy. Mức độ nặng của đau thượng vị và ỉa chảy liên quan đến liều dùng. Nếu có các triệu chứng khác, có thể do dị ứng, hoặc tác động của một nhiễm độc khác hoặc của bệnh hiện mắc của người bệnh.

Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Không cần phải rửa dạ dày, ruột, trừ khi đã uống cefaclor với liều gấp 5 lần liều bình thường.

Bảo vệ đường hô hấp cho người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Làm giảm hấp thu thuốc bằng cách cho uống than hoạt nhiều lần. Trong nhiều trường hợp, cách này hiệu quả hơn là gây nôn hoặc rửa dạ dày. Có thể rửa dạ dày và thêm than hoạt hoặc chỉ dùng than hoạt.

Gây lợi niệu, thẩm phân màng bụng hoặc lọc máu chưa được xác định là có lợi trong điều trị quá liều.

Thông tin quy chế

Cefaclor có trong danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CEFOTIAM HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cefotiam hydrochloride, cefotiam hexetil hydrochloride.

Mã ATC: JO1D C07.

Loại thuốc: Kháng sinh loại cephalosporin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên cefotiam hexetil hydroclorid 200mg (tính theo cefotiam).

Lọ bột để pha tiêm cefotiam hydroclorid 0,5 g, 1 g, 2 g.

1,14 g cefotiam hydroclorid tương đương 1 g cefotiam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotiam là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta-lactam trong nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ tác dụng rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tác dụng và sử dụng tương tự như cefamandol. Thuốc được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch dưới dạng hydroclorid nhưng liều lượng được tính theo dạng base.

Cefotiam hexetil là một tiền dược, khi uống, cefotiam hexetil được thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng ra cefotiam có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của cefotiam là do ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam liên quan đến đặc tính của kháng sinh gắn vào các protein gắn penicilin nằm trên màng tế bào vi khuẩn. Cefotiam có ái lực mạnh đối với protein 1 và 3 gắn

penicilin, là các protein cần thiết cho tế bào vi khuẩn phát triển và phân chia. Cefotiam qua màng ngoài của E.coli nhanh hơn gấp 2 - 10 lần so với cefazolin và cephalexin. Cefotiam bền vững đối với nhiều beta lactamase nhưng tương đối kém hơn so với một số cephalosporin thế hệ 3 khác và không có tác dụng chống Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae. Do vậy, thuốc không được khuyến cáo để điều trị theo kinh nghiệm những nhiễm khuẩn do lây truyền trong bệnh viện.

Phổ tác dụng: Các nồng độ tới hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm vừa và các chủng kháng thuốc: S (nhạy cảm) ≤ 1mg/lít và R (kháng) > 2mg/lít.

Các chủng nhạy cảm: vi khuẩn ưa khí Gram dương: Staphylococcus nhạy cảm với meticilin, Streptococcus nhóm A, B, C và G, các Streptococcus khác (0 - 28%), Streptococcus pneumoniae (10 - 40%); vi khuẩn ưa khí Gram âm:

Branhamella catarrhalis, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia; vi khuẩn kỵ khí: Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella.

Các chủng kháng: vi khuẩn ưa khí Gram dương: Enterococcus, Listeria monocytogenes, Staphylococcus kháng meticilin; vi khuẩn ưa khí Gram âm: Acinetobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter, Morganella morganii, Pseudomonas, Serratia; vi khuẩn kỵ khí: Bacteroides fragilis, Clostridium.

Dược động học

Hấp thu: Cefotiam hexetil bị thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng cefotiam có hoạt tính. Sinh khả dụng của cefotiam khoảng 45%, không phụ thuộc vào liều và không thay đổi do thức ăn.

Phân bố: Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 2,2mg/lít hoặc 3,4mg/lít trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ tùy theo uống 200mg hoặc 400mg. Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời gian tỷ lệ với liều. Sau khi tiêm bắp 1 g cefotiam, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 16mg/lít, 1 giờ sau khi tiêm và sinh khả dụng của cefotiam là 63 - 74%. Nửa đời huyết tương là 1 giờ. Sau khi cho thuốc liên tiếp, không có hiện tượng tích lũy thuốc trong cơ thể.

Thể tích phân bố của cefotiam sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,5 lít/kg (khoảng 35 - 40 lít), cao gấp 2 hoặc 3 lần thể tích phân bố của các cephalosporin tiêm khác, cho thấy thuốc dễ dàng phân bố vào các mô và dịch trong cơ thể như xương, da, mật, thận, tai, mũi họng và đờm.

Trong phổi, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng của đợt điều trị: uống 200mg/lần, cách 12 giờ/1 lần trong 48 giờ, nồng độ cefotiam là 0,1 - 0,46 microgam/g. Sau khi uống 400mg/lần, cách 12 giờ/1 lần, trong 48 giờ, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,24 - 0,35 microgam/g và 5 - 6 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,14 - 0,45 microgam/g.

Trong viêm xoang, cefotiam tập trung trong mủ ở xoang. Sau 2 lần uống 200mg/lần, cách nhau 12 giờ, nồng độ cefotiam trong xoang bằng 117%, 196%, và 188% nồng độ trong huyết tương tương ứng vào giờ thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

Chuyển hóa và thải trừ: Sau khi hấp thu, chất chuyển hóa chính do thủy phân cefotiam hexetil là cefotiam. Chất này có hoạt tính và hầu như không chuyển hóa. Đào thải qua

lọc cầu thận và do ống thận tiết. Hệ số thanh thải của thận là 250 ml/phút, 30 - 35% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Cyclohexanol giải phóng trong thành ruột khi thủy phân cefotiam hexetil được chuyển hóa thành cyclohexanediol, chất này được đào thải qua thận.

Trường hợp suy thận, suy gan, người cao tuổi, sinh khả dụng không thay đổi.

Ở người cao tuổi, hệ số thanh thải thận hơi thấp hơn so với người trẻ, nhưng những thay đổi về dược động này không cần phải điều chỉnh liều.

Ở người suy gan, suy thận nặng, cefotiam đào thải chậm và cyclohexanediol lại đào thải chậm hơn.

Có thể loại trừ bằng thẩm phân máu, khoảng 44% liều dùng được thấy trong dịch thẩm phân. Không thẩm phân màng bụng được vì chỉ 6% của liều 1 g cefotiam được thấy trong dịch thẩm phân trong 5 giờ thẩm phân liên tục.

Chỉ định

Dựa theo hoạt tính kháng khuẩn và đặc điểm dược động học của cefotiam.

Dạng uống: Viêm xoang, viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A, viêm tai giữa cấp (sau khi loại trừ đợt cấp của viêm tai giữa mạn tính). Bội nhiễm phế quản ở người viêm phế quản mạn tính. Viêm phế quản cấp ở người có nhiều nguy cơ (người nghiện thuốc lá, người cao tuổi). Bệnh viêm phổi nhiễm khuẩn.

Dạng tiêm: Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng do vi khuẩn nhạy cảm, viêm đường mật, dự phòng nhiễm khuẩn do phẫu thuật.

Chống chỉ định

Dị ứng với các kháng sinh nhóm cephalosporin.

Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 20 ml/phút). Suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng điều trị khi thấy có dấu hiệu dị ứng. Phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng khi kê đơn cephalosporin, vì 5 - 10% trường hợp có dị ứng chéo với penicilin.

Rất hiếm xảy ra viêm đại tràng giả mạc. Nếu xảy ra, phải ngừng ngay và cho điều trị thích hợp. Thuốc có thể làm dương tính giả test Coombs hoặc khi tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp dùng chất khử.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai

Tuy chưa có đủ dữ liệu lâm sàng và trên động vật, nếu thấy cần, có thể sử dụng thuốc được.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa ít, số lượng rất thấp so với liều điều trị. Do đó, có thể cho bú khi dùng thuốc này. Tuy nhiên, phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc nếu thấy đứa trẻ bị ỉa chảy, nhiễm nấm Candida hoặc phát ban trên da.

Tác dụng không mong muốn

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng ở da, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy).

Máu: Biểu hiện nhất thời, chủ yếu tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và creatinin huyết.

Thận: Chức năng thận bị thay đổi khi dùng kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng kết hợp với aminosid và thuốc lợi tiểu.

Phản ứng phản vệ.

Khoảng 6% người bệnh tiêm tĩnh mạch bị viêm tắc tĩnh mạch (n = 79)

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Phải nuốt viên thuốc với một cốc nước to trước bữa ăn để tránh các biểu hiện tiêu hóa. Liều hàng ngày được chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Thuốc tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng: Uống viên cefotiam hexetil ở người lớn: Viêm họng, viêm tai giữa cấp, viêm xoang, nhiễm khuẩn phế quản cấp ở người có nguy cơ (hút thuốc, người cao tuổi): 400mg/24 giờ chia làm 2 lần uống cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị viêm họng: 5 ngày. Thời gian điều trị viêm xoang má cấp đơn thuần: 5 ngày. Bội nhiễm phế quản ở người bị viêm phế quản mạn, viêm phổi nhiễm khuẩn: 800mg/24 giờ chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Tiêm cefotiam hydroclorid ở người lớn: Liều thông thường: 6 g/24 giờ chia làm nhiều lần, cách 6 giờ tiêm 1 lần.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin > 20 ml/phút, không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên không được vượt quá 400mg/24 giờ.

Nếu hệ số thanh thải creatinin < 16,6 ml/phút hoặc < 20 ml/phút, liều phải giảm tới 75% liều thông thường, khi cho cách nhau 6 - 8 giờ/1 lần. Không cần thay đổi liều, khi cho cách nhau 12 giờ.

Điều chỉnh liều trong khi thẩm phân máu: Sau khi thẩm phân máu, bổ sung 50% liều.

Tương tác

Vấn đề đặc biệt về chỉ số INR (International normalized ratio: Tỷ số bình thường hóa quốc tế). Có nhiều trường hợp tác dụng của thuốc chống đông máu tăng khi dùng cùng với thuốc kháng sinh. Rất khó phân biệt phần nào là do bệnh lý nhiễm khuẩn và phần nào là do thuốc điều trị đã gây ra mất cân bằng chỉ số INR. Một số kháng sinh đã biết có nhiều liên quan đến chỉ số INR như fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và 1 vài cephalosporin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ đóng kín, ở nhiệt độ < 25ºC và tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, co giật.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Cefotiam hydroclorid có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CEFUROXIM

Tên chung quốc tế: Cefuroxime.

Mã ATC: J01D C02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cefuroxim axetil: Dạng thuốc uống, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Hỗn dịch uống: 125mg/5 ml; 250mg/5 ml.

Viên nén: 125mg, 250mg, 500mg.

Cefuroxim natri: Dạng thuốc tiêm, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Lọ 250mg, 750mg hoặc 1,5 g bột pha tiêm.

Dung môi pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: Nước cất pha tiêm.

Dung môi pha truyền tĩnh mạch liên tục:Thuốc tiêm natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5%, thuốc tiêm dextrose 10%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,45%, thuốc tiêm natri lactat M/6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefuroxim là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2. Dạng thuốc tiêm là dạng muối natri, dạng thuốc uống là este acetyloxyethyl của cefuroxim. Cefuroxim axetil là tiền chất, bản thân chưa có tác dụng kháng khuẩn, vào trong cơ thể bị thủy phân dưới tác dụng của enzym esterase thành cefuroxim mới có tác dụng.

Cefuroxim có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác dộng của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefuroxim với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefuroxim phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập (T > MIC) là thông số dược động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefuroxim. T > MIC cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Phổ kháng khuẩn

Giống như các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác (cefaclor, cefamandol), cefuroxim có hoạt tính in vitro trên vi khuẩn Gram âm tốt hơn các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1, nhưng phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm lại hẹp hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3. Cefuroxim bền vững hơn dưới tác động thủy phân của enzym beta lactamase so với cefamandol, do đó có tác dụng tốt hơn trên các chủng vi khuẩn tiết ra beta lactamase như Haemophyllus influenzae, Neisseria, Escherichia coli, Enterobacter, Klebsiella. Không giống như cefoxitin là kháng sinh cũng nhóm cephalosporin thế hệ 2, cefuroxim không có tác dụng trên một số vi khuẩn kỵ khí như Bacteroides fragilis.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Cefuroxim có tác dụng trên Staphylococcus aureus (kể cả chủng sinh penicillinase và không sinh penicilinase), trên Staphylococcus epidermidis. Các chủng tụ cầu kháng lại nhóm kháng sinh penicilin kháng penicilinase (methicilin, oxacilin) đều đã đề kháng với cefuroxim. Cefuroxim cũng có hoạt tính cao trên các chủng Streptococcus (liên cầu nhóm alpha tan máu và beta tan máu). Phần lớn các chủng Enterococci, bao gồm E. faecalis đều kháng lại cefuroxim. Listeria monocytogenes cũng kháng lại cefuroxim.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Cefuroxim có tác dụng trên hầu hết các cầu khuẩn Gram âm và nhiều trực khuẩn Gram âm, bao gồm cả các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae. Cefuroxim có tác dụng trên các vi khuẩn sau thuộc họ Enterobacteriaceae: Citrobacter diversus, C. freundii, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Salmonella và Shigella. Đa số các chủng Morganella morganii, Providencia rettgeri, Proteus vulgaris, Enterobacter cloacae, Legionella, Pseudomonas, Campylobacter, Serretia đều đã kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim có hoạt tính cao trên Haemophyllus influenzae (kể cả các chủng đã kháng lại ampicilin), H. parainfluenzae và Morraxella catarrhalis. Cefuroxim cũng có tác dụng tốt trên Neisseria gonorrhoeae và N. meningitidis.

Trên vi khuẩn kỵ khí: Cefuroxim có hoạt tính trên Actinomyces, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium. Cefuroxim có hoạt tính trên một số chủng Clostridium nhưng không tác dụng trên C. difficile. Đa số các chủng Bacteroides fragilis đều đã đề kháng lại cefuroxim.

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefuroxim chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thấm của cefuroxim qua màng tế bào vi khuẩn.

Dược động học

Sau khi uống, cefuroxim axetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để phóng thích cefuroxim vào hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng đường uống của cefuroxim axetil thay đổi, phụ thuộc vào dạng bào chế và sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa. Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống trong bữa ăn. Sinh khả dụng sau khi uống viên nén cefuroxim axetil lúc đói vào khoảng 37% và đạt 52% nếu uống ngay trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Nồng độ đỉnh của cefuroxim trong huyết tương thay đổi tùy theo dạng viên hay hỗn dịch. Thuốc đạt nồng độ tối đa 4 - 6 microgam/ml vào khoảng 3 giờ sau khi uống hỗn dịch

có chứa 250mg cefuroxim axetil. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hỗn dịch uống đạt trung bình 71% nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc viên. Do đó, thuốc viên và hỗn dịch uống cefuroxim axetil không thể thay thế nhau theo tương quanmg/mg.

Muối natri được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 27 microgam/ml đạt được vào khoảng 45 phút sau khi tiêm bắp 750mg, và nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 microgam/ml đạt được vào khoảng 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 750mg. Sau liều tiêm khoảng 8 giờ, vẫn đo được nồng độ điều trị trong huyết thanh.

Khoảng 33% đến 50% lượng cefuroxim trong máu liên kết với protein huyết tương. Cefuroxim phân bố rộng rãi đến các tổ chức và dịch trong cơ thể, xâm nhập vào cả tổ chức tuyến tiền liệt, vào được dịch màng phổi, đờm, dịch tiết phế quản, xương, mật, dịch rỉ viêm, dịch màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch. Thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 9,3 - 15,8 lít/1,73 m2. Một lượng nhỏ cefuroxim có thể đi qua hàng rào máu não trong trường hợp màng não không bị viêm. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có viêm màng não. Thuốc qua nhau thai và có bài tiết qua sữa mẹ.

Cefuroxim không bị chuyển hóa và được thải trừ ở dạng không biến đổi cả theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ . Trong trường hợp suy thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, dao động từ 1,9 đến 16,1 giờ, tùy thuộc vào mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ của cefuroxim cũng kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ nghịch với số tuần tuổi của trẻ và đạt giá trị tương đương với giá trị ở người trưởng thành sau 3 - 4 tuần tuổi. Thuốc đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Sau khi tiêm, hầu hết liều sử dụng thải trừ trong vòng 24 giờ, phần lớn thải trừ trong vòng 6 giờ. Probenecid ức chế thải trừ cefuroxim qua ống thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương tăng cao và kéo dài hơn. Cefuroxim chỉ thải trừ qua mật với lượng rất nhỏ.

Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc có thể loại trừ được cefuroxim trong hệ tuần hoàn.

Chỉ định

Thuốc uống cefuroxim axetil được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa ở đường hô hấp do vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Viêm tai giữa (do S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis kể cả chủng sinh beta-lactamase hay do S. pyogenes), viêm xoang tái phát, viêm amiđan (do S. pneumoniae, H. influenzae), viêm họng tái phát (do S. pyogenes, liên cầu beta tan máu nhóm A), cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp có bội nhiễm (do S. pneumoniae, H. Influenzae) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ là thuốc lựa chọn thay thế để điều trị những nhiễm khuẩn này, khi mà amoxicilin hay amoxicilin kết hợp với acid clavulanic không có hiệu quả hoặc có chống chỉ định. Cefuroxim axetil cũng được dùng để điều trị bệnh lậu không có biến chứng và điều trị bệnh Lyme thời kỳ đầu biểu hiện bằng triệu chứng ban đỏ loang do Borrelia burgdorferi.

Thuốc tiêm cefuroxim natri được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nặng đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi), nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và

khớp, nhiễm khuẩn thể nặng tiết niệu - sinh dục, nhiễm khuẩn máu và viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Tuy nhiên, trong trường hợp viêm màng não, kháng sinh được ưu tiên lựa chọn là các cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon, cefotaxim) chứ không phải là cefuroxim. Trong tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn, nên cân nhắc chuyển sử dụng đường tiêm (cefuroxim natri) sang đường uống (cefuroxim axetil) nếu tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân đã đi vào ổn định (48 - 72 giờ sau khi sử dụng kháng sinh tiêm). Cefuroxim natri cũng được tiêm để điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch và các phẫu thuật lồng ngực khác, phẫu thuật xương khớp, phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật sản phụ khoa.

Lưu ý: Nên nuôi cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ trước và trong quá trình điều trị. Cần phải tiến hành thử chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefuroxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng quá mẫn với biểu hiện đa dạng: Sốt, ngứa, đỏ da, mày đay, hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phù mạch và thậm chí phản ứng phản vệ có thể xảy ra khi sử dụng cefuroxim axetil và cefuroxim natri (tỷ lệ < 1%). Do có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta - lactam, nên cần cân nhắc và chuẩn bị sẵn sàng mọi phương tiện để điều trị sốc phản vệ (adrenalin, corticoid tiêm, duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxy) khi dùng cefuroxim cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin.

Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cefuroxim natri có thể gây đau tại vị trí tiêm. Viêm tĩnh mạch huyết khối cũng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân dùng cefuroxim natri đường tiêm tĩnh mạch.

Mặc dù cefuroxim hiếm khi gây biến đổi chức năng thận, vẫn nên kiểm tra thận khi điều trị bằng cefuroxim, nhất là ở bệnh nhân nặng đang dùng liều tối đa kháng sinh. Nên thận trọng khi cho người bệnh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh, vì có thể có tác dụng bất lợi đến chức năng thận. Đã ghi nhận tăng nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin.

Nên giảm liều cefuroxim tiêm ở người suy thận tạm thời hoặc mạn tính, vì ở những người này với liều thường dùng, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cũng có thể cao và kéo dài.

Dùng cefuroxim dài ngày có thể làm các chủng không nhạy cảm phát triển quá mức. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm nghiêm trọng trong khi điều trị, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả do Clostridium difficile xảy ra khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần quan tâm chẩn đoán bệnh này và điều trị bằng metronidazol cho người bệnh bị tiêu chảy nặng do dùng kháng sinh. Nên hết sức thận

trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefuroxim) có khả năng gây động kinh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp.

Độ an toàn và hiệu quả của cefuroxim axetil và cefuroxim natri trên đối tượng bệnh nhi nhỏ hơn 3 tháng tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột nhắt và thỏ không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do thuốc cefuroxim.

Sử dụng kháng sinh này để điều trị viêm thận - bể thận ở người mang thai không thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với thuốc tại tử cung người mẹ. Cephalosporin thường được xem là an toàn sử dụng trong khi có thai.

Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu có kiểm soát nào đánh giá đầy đủ độ an toàn của thuốc trên phụ nữ có thai và do các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, nên chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefuroxim bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Nguy cơ gây tác dụng không mong muốn (trên hệ vi khuẩn chí ở đường tiêu hóa, tác động trực tiếp, khả năng làm ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi có sốt) trên trẻ bú mẹ còn chưa được đánh giá đầy đủ, khả năng tích lũy kháng sinh ở trẻ là có thể xảy ra. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú sau khi cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích đồng thời phải theo dõi sát trẻ trong quá trình điều trị bằng kháng sinh cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính tỷ lệ ADR khoảng 3% số bệnh nhân điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau rát tại chỗ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại nơi tiêm truyền.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, nhiễm nấm Candida.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốt

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH và nồng độ bilirubin huyết thanh thoáng qua.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận cấp và viêm thận kẽ. Tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thoáng qua cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân. Nhiễm trùng tiết niệu, đau thận, đau niệu đạo hoặc chảy máu, tiểu tiện khó, viêm âm đạo, nhiễm nấm Candida âm đạo, ngứa và kích ứng âm đạo cũng đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng cefuroxim axetil đường uống.

Thần kinh trung ương: Cơn co giật (khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận), đau đầu, kích động. Mất thính lực mức độ vừa và nặng cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhi dùng cefuroxim natri tiêm để điều trị viêm màng não.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefuroxim; trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, sử dụng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Khi bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng, cần phải truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng kháng Clostridium difficile (metronidazol hoặc vancomycin dùng đường uống). Cần thận trọng kiểm tra tiền sử sử dụng thuốc trong trường hợp nghi viêm đại tràng màng giả do bệnh có thể xuất hiện muộn sau 2 tháng, thậm chí muộn hơn sau khi đã ngừng phác đồ điều trị kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefuroxim axetil dùng theo đường uống có thể ở dạng thuốc viên hay hỗn dịch. Lưu ý: không có tương đương sinh khả dụng giữa dạng viên nén và dạng hỗn dịch uống nên không thể thay thế hai dạng này cho nhau dựa trên quy đổi mg/mg.

Thuốc nên được dùng trong bữa ăn để tăng sinh khả dụng. Đối với trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi không có khả năng nuốt được viên nén, nên dùng dạng bột pha hỗn dịch thay vì nghiền viên nén và trộn lẫn với thức ăn, hoa quả. Bột pha hỗn dịch nên được pha ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm nước vừa đủ (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) vào chai để được hỗn dịch có chứa 125mg hoặc 250mg cefuroxim trong 5 ml. Hỗn dịch cần được lắc đều trước mỗi lần sử dụng và lọ đựng cần được đậy kín lại sau mỗi lần lấy thuốc.

Cefuroxim natri có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền tĩnh mạch ngắt quãng và tiêm truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm bắp: Để chuẩn bị hỗn dịch tiêm bắp, hòa bột pha tiêm cefuroxim natri trong lọ bằng một lượng nước cất vô trùng để đạt nồng độ 220mg/ml. Hỗn dịch này cần được lắc đều trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn như mông hoặc mặt trong của đùi.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Hòa bột pha tiêm bằng 8 hoặc 16 ml nước cất pha tiêm tương ứng với lọ bột chứa 750mg và 1,5 g cefuroxim natri. Dung dịch này có thể tiêm chậm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây truyền dịch có chứa dịch truyền tương hợp trong thời gian ít nhất là 5 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng và truyền tĩnh mạch liên tục: Có thể dùng 100 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để thêm vào túi truyền dịch có chứa 750mg hoặc 1,5 g cefuroxim natri hoặc chuyển dung dịch hòa tan lọ bột pha tiêm cefuroxim vào các chai truyền thủy tinh hoặc nhựa PVC có chứa dung môi tương hợp. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thường kéo dài trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 60 phút.

Liều dùng cho người lớn:

Nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang): Uống 250 hoặc 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày.

Nhiễm khuẩn hô hấp dưới: Đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm: Uống 250mg hoặc 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày với đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính và từ 5 - 10 ngày với viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú: uống 500mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 - 14 ngày. Khi điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng theo kinh nghiệm chưa có kết quả của kháng sinh đồ, cefuroxim phải được dùng phối hợp với các kháng sinh khác.

Bệnh lậu cổ tử cung hoặc niệu đạo không có biến chứng hoặc bệnh lậu trực tràng không có biến chứng ở phụ nữ: Tiêm 1 liều duy nhất 1 g cefuroxim natri.

Bệnh Lyme mới mắc: Uống 500mg, 12 giờ một lần, trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật: Liều duy nhất 1,5 g tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ trước phẫu thuật cho những phẫu thuật thông thường. Nếu thời gian phẫu thuật lớn hơn 4 h hoặc bệnh nhân có mất máu nhiều, trong suốt thời gian phẫu thuật, cứ 3 - 4 giờ một lần có thể lặp lại liều trên. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc. Với phẫu thuật mổ tim hở, dùng 1 liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó cứ 12 giờ lặp lại 1 lần cho đến khi đạt tổng liều 6 gam. Trong các phẫu thuật sạch-nhiễm và phẫu thuật nhiễm (như cắt tử cung qua ngả âm đạo), dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch ngay trước phẫu thuật (trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da) và nếu phẫu thuật kéo dài thì sau mỗi 8 giờ thêm 750mg cefuroxim natri tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc trong trường hợp này.

Liều dùng cho trẻ em: Cefuroxim axetil dùng đường uống được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và vừa. Dạng tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Thời gian điều trị trung bình thường kéo dài 10 ngày. Liều dùng cho trẻ em như sau:

Đường uống (cefuroxim axetil):

Trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi: 10mg/kg (tối đa 125mg/lần), 12 giờ một lần. Trẻ em từ 2 tuổi đến 12 tuổi: 15mg/kg (tối đa 250mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 12 đến 18 tuổi: 250mg, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc khi nghi ngờ viêm phổi. Liều dùng có thể giảm xuống 125mg, 12 giờ một lần trong trường hợp nhiễm trùng tiết niệu dưới.

Đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (cefuroxim natri): Trẻ sơ sinh cho đến 7 ngày tuổi: 25mg/kg, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ 7 đến 21 ngày tuổi: 25mg/kg, 8 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ 21 đến 28 ngày tuổi: 25mg/kg, 6 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 20mg/kg (tối đa 750mg/lần), 8 giờ một lần. Có thể tăng liều lên đến 50 - 60mg/kg (tối đa 1,5 g/lần), 6 - 8 giờ một lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Điều trị bệnh Lyme: Trẻ em từ 12 tuổi đến 18 tuổi: uống 500mg, 12 giờ một lần trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng phẫu thuật: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 50mg/kg (tối đa 1,5 g) tiêm tĩnh mạch lúc khởi mê, sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp tiếp đến 3 liều 30mg/kg mỗi lần (tối đa 750mg), 8 giờ một lần cho các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Trường hợp suy thận:

Không cần giảm liều cefuroxim dùng đường tiêm cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 20 ml/phút. Với bệnh nhân có độ thanh thải nhỏ hơn 20 ml/phút, cần hiệu chỉnh liều bằng cách giảm liều dùng một lần hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng cefuroxim natri. Với người lớn, khi độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 10 - 20 ml/phút, dùng liều 750mg, 12 giờ một lần. Khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng liều 750mg, 24 giờ một lần. Người bệnh đang thẩm tách máu, dùng liều 750mg vào cuối mỗi lần thẩm tách. Người bệnh đang thẩm phân phúc mạc định kỳ và đang lọc máu động mạch - tĩnh mạch định kỳ, liều thích hợp thường là 750mg, ngày hai lần. Với trẻ em bị suy thận, hiệu chỉnh liều cần dựa trên nguyên tắc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc như ở người lớn.

Với cefuroxim axetil dùng đường uống, trong trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 20 ml/phút cần giảm liều xuống còn 1 nửa với khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc là 24 h.

Viêm màng não do chủng vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn, tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri liều 3 g, 8 giờ một lần. Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, tiêm tĩnh mạch liều 200 - 240mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ, cứ 6 - 8 giờ một lần. Sau 3 ngày điều trị hoặc khi có cải thiện về lâm sàng có thể giảm liều tiêm tĩnh mạch xuống 100mg/kg thể trọng/ngày. Trẻ sơ sinh, tiêm tĩnh mạch

100mg/kg/ngày, có thể giảm liều xuống 50mg/kg/ngày khi có cải thiện về mặt lâm sàng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng của cefuroxim: Probenecid liều cao làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn.

Tăng độc tính: Cefuroxim dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid) có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Giảm tác dụng của các hormon sinh dục nữ: cefuroxim axetil dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí ở ruột, làm giảm tái hấp thu estrogen, do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và progesteron.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên trong lọ nút kín ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30oC. Sau khi mở lọ thuốc phải đậy kín nắp lại, tránh ẩm.

Bảo quản bột khô trước khi pha thành hỗn dịch ở nhiệt độ từ 2 - 30oC. Sau khi pha thành hỗn dịch, bảo quản ở nhiệt độ dưới 25oC và thích hợp nhất là giữ trong tủ lạnh. Sau 10 ngày, phải loại bỏ hỗn dịch đã pha còn thừa.

Lọ bột thuốc tiêm bảo quản ở 15 - 30oC, tránh ánh sáng. Dung dịch tiêm chứa 90 - 100mg/ml cefuroxim hoặc hỗn dịch tiêm bắp chứa 200 - 220mg/ml cefuroxim natri sau khi pha sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở nhiệt độ tủ lạnh. Dung dịch tiêm truyền pha trong thuốc tiêm natri clorid 0,9% hoặc thuốc tiêm dextrose 5% với nồng độ 1 - 30mg/ml cefuroxim natri sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở tủ lạnh hoặc ổn định trong 26 tuần ở nhiệt độ đông lạnh. Sau khi để đông lạnh, dung dịch rã đông ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở nhiệt độ tủ lạnh.

Tương kỵ

Không nên dùng thuốc tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

Kháng sinh aminoglycosid (gentamicin, kanamycin, neltimicin, streptomycin, amikacin, tobramycin) gây tương kỵ với cefuroxim vì vậy không trộn lẫn cefuroxim natri với các kháng sinh này trong bất cứ túi/chai dịch truyền nào đồng thời cũng không truyền đồng thời trên 1 dây truyền dịch hoặc qua 2 dây truyền khác nhau qua vị trí chữ Y.

Filgrastim, fluconazol, protamin, rapacuronium cũng đã được báo cáo là gây tương kỵ với cefuroxim axetil.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp:

Phần lớn thuốc chỉ gây buồn nôn, nôn, và ỉa chảy. Tuy nhiên, có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh cơ và cơn co giật, nhất là ở người suy thận.

Xử trí: Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Nếu phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi máu, nhưng phần lớn việc điều trị là hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng.

Thông tin quy chế

Cefuroxim có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CHYMOTRYPSIN

(Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06A A04, S01K X01.

Loại thuốc: Enzym thủy phân protein (trợ giúp phẫu thuật).

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1mg. Chứa ít nhất 1.000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5.000 đơn vị USP để pha tiêm. Viên nén 21 microkatal.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin đặc biệt cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalamin, tyrosin, tryptophan, methionin, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút. Dung dịch enzym 1 : 5000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1 : 10 000 khoảng 4 phút).

Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang …).

Chỉ định

Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người tuổi 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bỏng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với chymotrypsin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bó dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bồ đào.

Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng

Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định.

Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 5 000.

75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 10 000

Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:

Thuốc mỡ: Bôi thuốc lên vùng bị phù nề, xoa nhẹ để thuốc ngấm, ngày nhiều lần. Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngậm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.

Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí

Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD50 = 24 000 - 85 000 đv/kg. Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch chymotrypsin dùng cho mắt phải pha ngay trước khi dùng; phần dung dịch không dùng đến phải loại bỏ. Sau khi pha, nếu dung dịch chymotrypsin vẩn đục hoặc có tủa thì không được dùng. Tiếp xúc với nhiệt nhiều có thể làm enzym bị hỏng. Không được hấp tiệt trùng chymotrypsin đông khô hoặc các dung dịch đã pha. Bơm tiêm và dụng cụ không được có cồn hoặc các chất khử khuẩn vì có thể gây bất hoạt enzym.

Phải bảo quản viên nén ở nhiệt độ dưới 25oC, tránh ánh sáng và ẩm.

Thông tin quy chế

Chymotrypsin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh năm 2008.

CIMETIDIN

Tên chung quốc tế: Cimetidine.

Mã ATC: A02B A01.

Loại thuốc: Kháng thụ thể histamin H2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao phim: 200mg, 300mg, 400mg, 800mg. Thuốc uống: 200mg/5 ml, 300mg/5 ml.

Thuốc tiêm: Cimetidin hydroclorid 100mg/ml, 150mg/ml, 200mg/2 ml, 300mg/2 ml.

Dịch truyền: 6mg cimetidin/ml (300, 900 hoặc 1200mg) trong natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cimetidin là một thuốc đối kháng thụ thể H2 histamin. Cimetidin ức chế cạnh tranh với histamin tại thụ thể H2 của tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, insulin, histamin, pentagastrin và cafein. Bài tiết acid dạ dày cơ bản bị ức chế nhiều hơn bài tiết acid do kích thích bởi thức ăn. Sau khi uống 300mg cimetidin, bài tiết acid dạ dày cơ bản giảm 90% trong 4 giờ ở hầu hết người bệnh loét tá tràng, bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn giảm khoảng 66% trong 3 giờ. Bài tiết acid trung bình trong 24 giờ giảm khoảng 60% hoặc ít hơn sau khi uống liều 800mg/ ngày lúc đi ngủ (mặc dù tác dụng hoàn toàn xảy ra vào ban đêm, không có tác dụng đến bài tiết sinh lý của dạ dày vào ban ngày) hoặc mỗi lần 400mg, hai lần/ngày hoặc mỗi lần 300mg, 4 lần/ngày.

Cimetidin gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do làm giảm thể tích dịch dạ dày. Cimetidin điều trị để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, nhưng không ngăn cản được loét tái phát. Điều trị duy trì sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát, nhưng hiện nay đã được thay thế bằng điều trị tiệt căn khi bị loét dạ dày - tá tràng dương tính với H. pylori.

Điều trị viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nhưng hiện nay các thuốc ức chế bơm proton thường có hiệu quả hơn.

Dược động học

Sau khi uống cimetidin được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa, nồng độ cao nhất trong máu đạt được sau khoảng 1 giờ khi uống lúc đói. Thức ăn làm chậm tốc độ và có thể làm giảm nhẹ mức độ hấp thu của thuốc. Tuy nhiên, khi uống cimetidin cùng với thức ăn, nồng độ tối đa của thuốc trong máu và tác dụng chống bài tiết acid của thuốc đã đạt được khi dạ dày không còn được thức ăn bảo vệ nữa.

Sau khi tiêm tĩnh mạch cimetidin 300mg, nồng độ đỉnh 5,25 microgam/ml đạt được ngay lập tức và nồng độ duy trì trên 0,5 micrpgam/ml trong khoảng 4 giờ sau khi tiêm. Sinh khả dụng đường uống khoảng 60 - 70% khi so với tiêm tĩnh mạch.

Cimetidin được phân phối rộng trong cơ thể, thể tích phân phối khoảng 1 lít/kg và gắn 15 - 20% vào protein huyết tương.

Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi suy thận. Cimetidin được chuyển hóa một phần ở gan thành sulfoxid và hydroxymethylcimetidin. Khoảng 50% liều uống và 75% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ.

Cimetidin qua được hàng rào nhau thai và được phân phối vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (4 - 8 tuần) để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, bao gồm cả loét do stress và do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát.

Điều trị ngắn ngày (12 tuần) khi viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa trên ở người có bệnh nặng (như bị chấn thương nặng, sốc nhiễm khuẩn huyết, bỏng nặng, suy hô hấp, suy gan…). Chỉ định này còn đang tranh luận.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), bệnh nhiễm mastocyt hệ thống (systemic mastocytosis), bệnh đa u tuyến nội tiết.

Các chỉ định khác: Một số trường hợp khó tiêu dai dẳng (phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, nhất là ở người cao tuổi); giảm nguy cơ hít phải acid khi gây mê toàn thân hoặc khi sinh đẻ (hội chứng Mendelson's); dùng cùng thuốc kháng histamin H1 để phòng ngừa và quản lý một số tình trạng dị ứng, mày đay ở những người không đáp ứng đầy đủ với thuốc kháng histamin H1; giảm tình trạng kém hấp thu và mất dịch ở người có hội chứng ruột ngắn và giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cimetidin.

Thận trọng

Trước khi dùng cimetidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì khi dùng thuốc có thể che lấp triệu chứng gây chậm chẩn đoán.

Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm. Nếu tiêm nhanh có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp. Đường truyền tĩnh mạch được ưa dùng hơn, đặc biệt khi dùng liều cao.

Cimetidin tương tác với nhiều thuốc, bởi vậy khi dùng phối hợp với loại thuốc nào đều phải xem xét kỹ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Tuy nhiên cho đến nay không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ về việc dùng cimetidin ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng cimetidin trong thời kì mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cimetidin vận chuyển tích cực vào sữa và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Tuy tác dụng phụ ở trẻ chưa được ghi nhận nhưng tránh cho con bú khi dùng cimetidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy và các rối loạn tiêu hóa khác.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi.

Da: Nổi ban

Nội tiết: Chứng to vú ở đàn ông khi điều trị trên 1 tháng hoặc dùng liều cao.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Nội tiết: Chứng bất lực khi dùng liều cao kéo dài.

Da: Dát sần, ban dạng trứng cá, mày đay.

Gan: Tăng enzym gan tạm thời, tự hết khi ngừng thuốc.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Mạch chậm, mạch nhanh, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm nhanh tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp.

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo. Các thuốc kháng histamin H2 gây giảm bài tiết acid nên cũng giảm hấp thu vitamin B12, rất dễ gây thiếu máu.

Thần kinh: Lú lẫn hồi phục được (đặc biệt ở người già và người bị bệnh nặng như suy thận, suy gan, hội chứng não), trầm cảm, kích động, bồn chồn, ảo giác, mất phương hướng.

Gan: Viêm gan ứ mật, vàng da, rối loạn chức năng gan.

Tụy: Viêm tụy cấp

Thận: Viêm thận kẽ

Cơ: Đau cơ, đau khớp.

Quá mẫn: Sốt, dị ứng kể cả sốc phản vệ, viêm mạch, hội chứng Stevens- Jonhson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Da: Ban đỏ, viêm da tróc vẩy, hồng ban đa dạng, hói đầu rụng tóc.

Hô hấp: Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (viêm phổi bệnh viện, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng)

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng không mong muốn sẽ qua đi sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cimetidin dùng đường uống và tiêm. Dù bằng đường nào, tổng liều thường không quá 2,4 g/ngày. Giảm liều ở người suy thận, có thể cần giảm liều ở người suy gan.

Người lớn:

Đường uống

Loét dạ dày, tá tràng: Dùng liều duy nhất 800mg/ngày vào buổi tối trước lúc đi ngủ hoặc mỗi lần 400mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và buổi tối), ít nhất trong 4 tuần đối với loét tá tràng và ít nhất trong 6 tuần đối với loét dạ dày, 8 tuần đối với loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Liều duy trì là 400mg một lần vào trước lúc đi ngủ hoặc hai lần vào buổi sáng và buổi tối.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Mỗi lần 400mg, ngày 4 lần (vào bữa ăn và trước lúc đi ngủ), hoặc mỗi lần 800mg, ngày 2 lần, trong 4 đến 8 tuần.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison: Mỗi lần 300 - 400mg, ngày 4 lần, có thể tăng tới 2,4 g/ngày.

Phòng loét đường tiêu hóa trên do stress:

Uống hoặc cho qua ống thông dạ dày 200 - 400mg, hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp 200mg/lần, cách 4 đến 6 giờ một lần.

Đề phòng nguy cơ hội chứng hít phải dịch vị acid:

Sản khoa: uống 400mg lúc bắt đầu đau đẻ, sau đó uống 400mg cách 4 giờ một lần khi cần (tối đa 2,4 g/ngày)

Phẫu thuật: Uống 400mg lúc 90 - 120 phút trước khi tiền mê.

Chứng khó tiêu không do loét: Mỗi lần 200mg, ngày 1 - 2 lần. Phòng chứng ợ nóng ban đêm: 100mg trước khi đi ngủ tối. Nếu tự điều trị, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 400mg trong 24 giờ và không được dùng liên tục quá 2 tuần, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Hội chứng ruột ngắn: Mỗi lần 400mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và trước lúc đi ngủ), điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym: Mỗi lần 200 - 400mg, ngày 4 lần, uống 60 - 90 phút trước các bữa ăn

Đường tiêm: Cho người bệnh nằm bệnh viện bị các bệnh gây tăng tiết dịch dạ dày - ruột, loét không liền hoặc khi không uống được như trong chảy máu đường tiêu hóa trên.

Thuốc có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm ngắt quãng hoặc liên tục

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường mỗi lần 300mg, tiêm chậm ít nhất trong 5 phút, cách 6 - 8 giờ/lần. Nếu cần liều lớn hơn, có thể tăng số lần tiêm nhưng không vượt quá 2,4 g/ngày. Nếu có thể được, liều tiêm tĩnh mạch phải được điều chỉnh để duy trì pH trong dạ dày ở 5 hoặc lớn hơn. Ở người lớn, khi truyền tĩnh mạch liên tục cimetidin, thường truyền với tốc độ 37,5mg/giờ, nhưng tốc độ phải điều chỉnh

theo từng người bệnh. Đối với người cần phải nâng nhanh pH dạ dày, có thể cần phải cho liều nạp đầu tiên bằng tiêm tĩnh mạch 150mg.

Trẻ em: Sơ sinh: 5 - 10mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Trẻ em: 20 - 40mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.

Suy thận: Độ thanh thải creatinin 15 - 30 ml/phút: uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi lần 300mg, cách 12 giờ một lần. Liều có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng bài tiết acid dịch vị. Nếu độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: 300 - 400mg/ngày. Nếu kèm theo suy gan liều có thể phải giảm hơn nữa. Do thẩm phân máu làm giảm mạnh nồng độ cimetidin trong máu, phải cho cimetidin vào cuối thẩm phân và cách 12 giờ/lần trong thời gian giữa hai kỳ thẩm phân.

Để diệt trừ vi khuẩn H. pylori, thường phối hợp một thuốc kháng histamin H2 (hoặc thuốc ức chế bơm proton) với một số kháng sinh.

Tương tác thuốc

Cimetidin và các thuốc kháng H2 khác làm giảm hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Các thuốc này phải uống ít nhất 2 giờ trước khi uống cimetidin.

Cimetidin có thể tương tác với nhiều thuốc, nhưng chỉ có một số tương tác có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, có nguy cơ gây độc, cần thiết phải điều chỉnh liều. Phần lớn các tương tác là do sự gắn của cimetidin với các isoenzym của cytochrom P450 ở gan, đặc biệt vào CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4, dẫn đến ức chế chuyển hóa oxy hóa ở microsom gan và làm tăng sinh khả dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của những thuốc chuyển hóa bởi những enzym này.

Một vài tương tác khác là do cạnh tranh với sự bài tiết ở ống thận. Cơ chế tương tác như thay đổi lượng máu qua gan chỉ đóng vai trò thứ yếu.

Các tương tác có ý nghĩa xảy ra với:

Các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin, acid valproic Các thuốc điều trị ung thư như thuốc alkyl hóa, thuốc chống chuyển hóa Dẫn xuất benzodiazepin

Dẫn xuất biguanid chống đái tháo đường như metformin

Lidocain, metronidazol, nifedipin, procainamid, propranolol, quinidin, theophylin

Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, nortriptylin, desipramin, doxepin, imipramin.

Thuốc giảm đau opioid như pethidin, morphin, methadon

Triamteren

Warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống khác như acenocoumarol và phenindion.

Zalcitabin, Zolmitriptan

Phải tránh phối hợp cimetidin với các thuốc này hoặc dùng thận trọng, theo dõi tác dụng hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương và giảm liều thích hợp.

Các thuốc kháng acid có thể làm giảm sự hấp thu của cimetidin nếu uống cùng, nên uống cách nhau 1 giờ.

Khi đang dùng cimetidin cần phải thận trọng nếu uống rượu hoặc làm những việc đòi hỏi sự tỉnh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Độ ổn định và bảo quản

Nút kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Không có tác dụng độc nguy hiểm nào được ghi nhận ở người bệnh dùng quá liều cimetidin từ 5,2 tới 20 g (trong đó có một người dùng 12 g/ngày trong 5 ngày), mặc dù nồng độ trong huyết tương tăng tới 57 microgam/ml (nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khi dùng 200mg thường là 1 microgam/ml). Xem xét 881 trường hợp quá liều cimetidin, cho thấy rằng độc tính của cimetidin khi quá liều cấp rất thấp. Không có triệu chứng nào được quan sát trong 79% trường hợp, trong đó có trường hợp uống tới 15 g cimetidin. Chỉ 3 người bệnh có biểu hiện lâm sàng mức độ vừa phải (choáng váng và nhịp tim chậm, ức chế thần kinh trung ương, nôn).

Đã có trường hợp tử vong ở người lớn sau khi uống hơn 40 g cimetidin. Các tác dụng trên hệ thống thần kinh nghiêm trọng (như tính lãnh đạm) đã được thông báo sau khi uống 20 - 40 g cimetidin và hiếm gặp sau khi uống ít hơn 20 g cimetidin cùng với thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương.

Xử lý: Rửa dạ dày (khi dưới 4 giờ từ khi uống thuốc), gây nôn và điều trị các triệu chứng. Không cần dùng thuốc lợi tiểu vì không có kết quả.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng quá liều cimetidin có thể gây suy hô hấp và nhịp tim nhanh, có thể điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và dùng thuốc chẹn beta adrenergic.

Thông tin quy chế

Cimetidin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CISPLATIN

Tên chung quốc tế: Cisplatin.

Mã ATC: L01X A01.

Loại thuốc: Thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10mg/20 ml, 25mg/50 ml, 50mg/100 ml.

Lọ 10mg, 25mg, 50mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cisplatin là một thuốc ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa học tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc cho huyết học. Cisplatin tạo thành các

liên kết chéo bên trong và giữa các sợi ADN, nên làm thay đổi cấu trúc của ADN và ức chế tổng hợp ADN.

Ngoài ra, ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và ARN. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch gây mẫn cảm với quang tuyến và kháng vi khuẩn.

Cơ chế tế bào kháng thuốc chứa platin chưa được làm rõ, nhưng tế bào kháng thuốc có thể liên quan đến tế bào giảm hấp thu thuốc hoặc do tăng cường sửa chữa của ADN và có thể liên quan đến tăng trong tế bào nồng độ phức hợp sulfhydryl gồm có glutathion hoặc metallothionein. Glutathion có 1 vai trò chủ yếu bảo vệ tế bào chống lại tác động của một số độc tố bao gồm cả 1 số thuốc chống ung thư.

Dược động học

Dược động học thay đổi nhiều, tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mối liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin không gắn vào protein hoặc các sản phẩm chứa platin là gây độc cho tế bào.

Hấp thu: Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ thuốc và platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch 1 liều 50mg/m^2 cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn bộ là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ huyết tương của platin toàn bộ tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ 1 liều 100mg/m^2 cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có tác dụng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein.

Phân bố: Sau khi cho cisplatin bằng đường tĩnh mạch, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất: thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn: cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách; platin cũng phân bố vào tiểu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến ức, não, tiểu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và tới 6 tháng sau khi tiêm vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu.

Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch: 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Platin từ cisplatin, nhanh chóng gắn mạnh vào protein của các mô và huyết tương. Gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin.

Đào thải: Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ và platin không gắn vào protein giảm theo 1 pha và 2 pha tương ứng. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn: khoảng 20 phút; platin toàn bộ: 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ ở pha cuối; platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối.

Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nửa đời đào thải trong huyết thanh của platin toàn bộ: khoảng 25 phút ở pha đầu và 44 giờ ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: khoảng 1,3 giờ.

Chuyển hóa cisplatin chưa được biết đầy đủ. Cho tới nay chưa có chứng cứ nào về thuốc được chuyển hóa qua enzym. Cisplatin nguyên vẹn và các sản phẩm chứa platin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; platin đào thải qua phân không đáng kể. Cisplatin và các sản phẩm chứa platin trải qua tuần hoàn ruột - gan.

Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 - 48 giờ, phần lớn trong 4 - 6 giờ đầu.

Ở người suy thận, đào thải cisplatin và các sản phẩm chứa platin chưa được đánh giá đầy đủ, có thể nồng độ trong huyết tương của platin không gắn protein tăng.

Cisplatin và/hoặc các sản phẩm chứa platin được loại bỏ rất ít qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Cisplatin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị:

Ung thư tinh hoàn đã di căn, ung thư buồng trứng giai đoạn muộn đã được phẫu thuật hoặc chiếu tia xạ.

Ung thư đầu và cổ đã trơ với các thuốc khác.

Ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, một số ung thư ở trẻ em (u Wilms).

Ung thư bàng quang giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị tại chỗ (phẫu thuật, tia xạ), cisplatin được dùng đơn độc trong trường hợp này.

Không nên coi cisplatin là cách lựa chọn đầu tiên để chữa ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, mà chỉ dùng phối hợp với các phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị để điều trị các ung thư đó ở giai đoạn muộn hoặc tái phát.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với cisplatin hoặc với các hợp chất có platin.

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tương đối: Bệnh nhân có thương tổn thận, rối loạn thính giác hoặc bị suy tủy. Cisplatin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 200 micromol/lít. Chỉ được dùng lại nếu creatinin huyết thanh < 140 micromol/lít và urê máu < 9 micromol/lít.

Thận trọng

Cisplatin chỉ được dùng dưới sự theo dõi của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng các thuốc độc với tế bào và chỉ khi xét thấy lợi ích dùng cisplatin lớn hơn nguy cơ do thuốc gây ra. Cần chuẩn bị đủ các phương tiện để có thể xử lý các tai biến.

Thuốc dễ gây thương tổn chức năng thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải làm điện giải đồ, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin, ure huyết trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi lần lặp lại liệu trình cisplatin, phải ngừng thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5mg/dl; thương tổn thính giác, nhất là đối với trẻ em, nên cần đo thính lực trước và trong khi điều trị; suy tủy xương, nhà sản xuất khuyến cáo phải giám sát số lượng tế bào máu ngoại vi hàng tuần hoặc cách 2 tuần; mất nước và dị ứng với hợp chất có platin. Cần chú ý đặc biệt khi dùng phối hợp cisplatin với các thuốc gây độc nhiều trên thận hoặc với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư khác dễ bị tích lũy khi có thương tổn thận.

Thời kỳ mang thai

Cisplatin không được dùng cho người mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp và chỉ dùng cisplatin khi cân nhắc thấy lợi ích hơn hẳn nguy cơ mà thuốc có thể gây ra. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, cần được thông báo là thuốc có thể gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisplatin vào sữa mẹ. Do thuốc có nguy cơ cao gây tác hại nặng cho trẻ, không được cho trẻ bú trong khi mẹ dùng cisplatin.

Tác dụng không mong muốn ADR

Cisplatin có độc tính cao và thường ít được dung nạp hơn so với carboplatin. Các ADR chính làm hạn chế liều dùng do cisplatin bao gồm các độc tính không do huyết học như độc tính đối với thận, thính lực, thần kinh, nôn, trong khi đó, liệu pháp carboplatin lại bị hạn chế bởi các độc tính về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Sự khác biệt về độc tính và dược động học của các thuốc có thể là yếu tố quyết định quan trọng trong lựa chọn cisplatin hay carboplatin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu) thường vừa phải và hồi phục được (25%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (100%).

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu (25%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, mất vị giác.

Niệu - sinh dục: Hoại tử ống thận kèm thoái hóa ống thận và phù kẽ (25%).

Tai: Ù tai , giảm thính lực (30%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng enzym gan (AST, phosphatase kiềm).

Chuyển hóa: Giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, giảm kali huyết, giảm phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Tuần hoàn: Độc với tim.

Mắt: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng cisplatin và có thể khắc phục bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Độc tính với thận: Suy thận do tích lũy và tùy thuộc liều dùng làm hạn chế liều cisplatin. Độc tính với thận thường xuất hiện vào tuần thứ hai sau điều trị, biểu hiện bằng tăng urê, acid uric và creatinin máu và giảm độ thanh thải creatinin. Truyền dịch trước và sau điều trị sẽ làm giảm độc tính với thận. Chức năng thận phải được phục hồi mới được dùng thuốc tiếp.

Suy tủy xương cũng do tích lũy và tùy thuộc liều dùng. Tiểu cầu và bạch cầu giảm nhiều nhất thường sau 18 - 23 ngày (trong khoảng 7 - 45 ngày) và hầu hết các bệnh nhân phục hồi sau 39 ngày (khoảng 13 - 62 ngày). Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu nặng hơn nếu dùng liều trên 50mg/m^2. Chỉ được dùng lại cisplatin khi tiểu cầu trên 100 000/mm^3 và bạch cầu trên 4000/mm^3.

Thiếu máu: Hemoglobin giảm trên 2 g/100 ml máu ở một số lớn bệnh nhân, thường sau vài đợt điều trị. Trong những trường hợp nặng, có thể cần truyền hồng cầu. Đã có báo cáo thấy thiếu máu tiêu huyết có test Coombs dương tính khi dùng cisplatin. Ở những người nhạy cảm, dùng cisplatin những đợt sau đó có thể làm tăng tiêu huyết.

Buồn nôn và nôn: Thường bắt đầu 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài đến một tuần. Buồn nôn và nôn xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và đôi khi nôn nhiều quá nên phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể làm giảm bớt bằng thuốc chống nôn.

Độc tính với thính giác: Thường xảy ra khi thuốc tích lũy hoặc dùng liều cao. Thường gặp ù tai và giảm thính lực, ù tai thường khỏi, chỉ kéo dài vài giờ đến một tuần sau khi ngừng điều trị. Giảm thính lực ở tần số 4000 - 8000 Hz, một bên tai hoặc cả hai bên; đôi khi nói chuyện bình thường cũng không nghe được. Độc tính ở tai nặng hơn ở trẻ em. Tần số và cường độ rối loạn thính giác tăng khi điều trị lặp lại. Thương tổn nặng có thể không hồi phục. Cần kiểm tra thính lực để tránh các triệu chứng độc với thính giác.

Rối loạn điện giải và chuyển hóa: Giảm magnesi huyết thường xảy ra, có thể do thương tổn ống thận làm thất thoát các ion magnesi; sau đó là giảm calci huyết và gây ra chuột rút, giật rung, run hoặc co giật; do đó cần theo dõi các chất điện giải.

Có thể xảy ra tăng acid uric máu, đặc biệt khi dùng liều cao trên 50mg/m2. Nồng độ acid uric cao nhất xảy ra khoảng 3 - 5 ngày sau khi dùng thuốc. Dùng alopurinol có thể làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh.

Độc tính với thần kinh: Các biểu hiện thần kinh bị nhiễm độc thường thấy sau đợt điều trị kéo dài (4 - 7 tháng), gồm có dị cảm đầu chi, rung giật, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật ở một số bệnh nhân. Thương tổn có thể không phục hồi. Nếu những triệu chứng trên bắt đầu xảy ra, phải ngừng thuốc.

Mắt: Thị lực giảm với các mức độ khác nhau sau khi dùng cisplatin, đặc biệt là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác. Thị lực hầu hết được phục hồi sau khi ngừng cisplatin.

Độc tính với gan: Cisplatin vào gan nhiều và gây độc cho gan: AST và phosphatase kiềm tăng. Cần thận trọng khi gan đang có thương tổn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm vào trong động mạch và trong màng bụng. Bộ truyền tĩnh mạch không được chứa nhôm. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phải tiếp nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để bảo đảm tiểu tiện tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Nhà sản xuất thường khuyến cáo truyền tĩnh mạch 1 - 2 lít dịch trong 8 - 12 giờ trước khi cho thuốc. Ở người lớn, trừ khi có chống chỉ định, thường truyền dịch duy nhất hoặc kèm theo manitol và/hoặc furosemid với tốc độ ban đầu đủ để duy trì bài niệu 150 - 400 ml/giờ trong khi cho cisplatin và ít nhất trong 4 - 6 giờ sau khi cho cisplatin, và sau đó, duy trì bài niệu 100 - 200 ml hoặc hơn mỗi giờ trong 18 - 24 giờ tiếp theo, hoặc cho tới khi ngừng nôn và có thể uống được. Thường cho thêm kali clorid (10 - 20 mEq/lít) vào dịch truyền trong khi cho cisplatin và/hoặc sau khi cho cisplatin để bù mất kali.

Truyền tĩnh mạch: Nhà sản xuất khuyến cáo phải pha loãng liều cisplatin cần thiết vào 2 lít dung dịch dextran 5% và dung dịch natri clorid 0,33% hoặc 0,45% chứa 18,75 g manitol mỗi lít (nghĩa là 37,5 g trong 2 lít) và truyền tĩnh mạch trong vòng 6 - 8 giờ. Cần phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Truyền vào động mạch: Cisplatin thường được pha vào dung dịch natri clorid 0,9% (300 ml cho liều < 300mg và 450 ml cho liều > 300mg) chứa một lượng nhỏ heparin natri (thí dụ 3 000 đv) và truyền trong vòng 2 - 4 giờ (dao động 1 - 24 giờ).

Truyền nhỏ giọt vào trong màng bụng: qua ống thông Tenckhoff hoặc ống thông dùng trong thẩm phân màng bụng, sau khi đã dẫn lưu 1 phần hoặc toàn bộ khoang màng bụng. Liều cisplatin đã được pha vào 2 lít dung dịch natri clorid 0,9% ấm và cho chảy theo trọng lực trong 10 phút; Sau 4 giờ để lưu, khoang bụng được dẫn lưu càng nhiều càng tốt.

Liều lượng: Liều cisplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng thận, huyết học và thính lực và dung nạp thuốc của người bệnh để đạt được kết quả điều trị tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Thầy thuốc phải tham khảo kỹ các phác đồ đã công bố về liều lượng của cisplatin và các thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự cho thuốc. Với liều thường dùng, 1 liệu trình cisplatin không được dùng quá 1 lần cách nhau 3 - 4 tuần. Không được lặp lại liệu trình cisplatin nếu chức năng thận, huyết học và thính lực chưa trở về giới hạn có thể chấp nhận được và luôn luôn phải sẵn sàng đối phó phản ứng phản vệ. Cisplatin là 1 thuốc có nguy cơ gây nôn cao, nên phải cho thuốc chống nôn.

Ung thư tinh hoàn: Liều thông thường trong phối hợp hóa trị liệu (thí dụ với bleomycin và etoposid): Cisplatin 20mg/m2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liền, cách 3 tuần/1 liệu trình cho 3 hoặc 4 liệu trình. Thường chỉ cần 3 liệu trình.

Ung thư buồng trứng (giai đoạn muộn): Khi phối hợp với paclitaxel, liều cisplatin 75mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần. Khi phối hợp với cyclophosphamid, liều thông thường cisplatin 50 - 100mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Nếu cisplatin dùng đơn độc, nhà sản xuất khuyến cáo liều 100mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần, nhưng 1 số thầy thuốc chuyên khoa khuyến cáo liều 50 - 100mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần.

Ung thư bàng quang (giai đoạn muộn): Liều thông thường cisplatin: 50 - 70mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào mức độ xạ trị và/hoặc hóa trị liệu trước. Đối với người bệnh đã được điều trị mạnh từ trước, liều ban đầu khuyến cáo: 50mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần.

Ung thư vùng đầu và cổ: Cisplatin đơn độc: 80 - 120mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 50mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 8 của mỗi 4 tuần. Nếu dùng phối hợp, liều cisplatin thông thường là 50 - 120mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch, số lần dùng thuốc phụ thuộc vào phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung: Ung thư cổ tử cung xâm lấn: Cisplatin đơn độc: 40mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần, phối hợp với xạ trị, cho tới tối đa 6 liều. Khi kết hợp với hóa trị liệu (thí dụ cisplatin và fluorouracil), cisplatin 50 - 75mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch cùng với xạ trị tùy theo phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn: Cisplatin đơn độc hoặc phối hợp: 50mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần, cho tới tối đa 6 liều.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ: Khi dùng phối hợp hóa trị liệu, cisplatin: 75 - 100mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào phác đồ.

Ung thư thực quản (giai đoạn muộn): Cisplatin đơn độc: 50 - 120mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Khi phối hợp với hóa trị liệu khác, cisplatin: 75 - 100mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần.

Liều tiêm trong động mạch: (để điều trị ung thư khu trú trong 1 vùng, bao gồm ung thư bàng quang giai đoạn muộn, di căn do u melanin ác tính, sarcom xương). Liều cispaltin: 75 - 150mg/m^2 diện tích cơ thể, cách nhau 2 - 5 tuần, ít nhất 1 - 4 liệu trình.

Liều tiêm trong màng bụng: để điều trị u trong màng bụng (carcinom, carcinoid, u trung biểu mô buồng trứng) gây cổ trướng. Cisplatin: 60 - 100mg/m^2 1 lần mỗi 3 tuần.

Trẻ em: Liều chưa được xác định. Để điều trị sarcom xương, hoặc u nguyên bào thần kinh, cisplatin đã được dùng với liều 90mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 30mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần. Để điều trị u não tái phát, cisplatin đã được cho 60mg/m^2 diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi ngày trong 2 ngày liền, mỗi 3 - 4 tuần.

Suy thận: Chống chỉ định.

Thao tác và xử lý thuốc thải bỏ

Cũng như đối với tất cả các thuốc chữa ung thư, người thao tác pha dung dịch tiêm cisplatin phải được huấn luyện chu đáo. Nên pha dung dịch tiêm cisplatin ở một phòng riêng.

Trong khi thao tác với cisplatin, phải có áo choàng bảo vệ, khẩu trang, găng tay, kính bảo hộ. Nếu không may thuốc dây vào da hoặc niêm mạc, phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ.

Phải dùng bơm tiêm có pit - tông vừa khít, ruột kim tiêm phải rộng để tránh tạo các bọt khí khi pha thuốc. Bọt khí cũng giảm nếu dùng thêm một kim thông khí khi pha thuốc.

Các vật liệu dùng để pha và các vật dụng có dính cisplatin phải được cho vào túi ni lông 2 lần và thiêu cháy ở 1 100^{o}C.

Thuốc bị rơi vãi và cách xử trí: Nếu thuốc bị rớt ra ngoài, cần khống chế vùng bị nhiễm. Người xử trí cần dùng 2 lần găng, đeo khẩu trang, mặc áo choàng và đeo kính phòng hộ. Hạn chế vùng nhiễm bằng cách phủ lên đó một khăn thấm hút hoặc các hạt hấp phụ. Cũng có thể xử lý bằng natri hypoclorit 5%. Thu thập tất cả các vật liệu dính thuốc và các mảnh vỡ cho vào một túi bằng chất dẻo, kín, có ghi bên ngoài là "Rác rất độc với tế bào, cần thiêu cháy ở 1 100^{o}C". Vùng nhiễm thuốc sau khi đã xử lý, cần rửa sạch với rất nhiều nước.

Tương tác thuốc

Các thuốc độc với thận và với tai như các kháng sinh aminoglycosid hoặc các thuốc lợi niệu tác dụng trên quai Henle làm tăng tác dụng độc trên thận và trên tai của cisplatin.

Cisplatin tương tác với phenytoin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cisplatin có tác dụng hiệp đồng với etoposid, bleomycin, doxorubicin, fluorouracil, methotrexat, vinblastin, vincristin đối với một số u.

Độ ổn định

Thuốc để ở 15 - 25^{o}C. Không để trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Có thể trộn cisplatin với các thuốc kìm tế bào khác trong điều trị một số loại ung thư như vinblastin, bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, 5-fluorouracil, methotrexat.

Hóa trị liệu phối hợp gồm cisplatin, bleomycin, etoposid và vinblastin điều trị kết quả tới 85% bệnh nhân ung thư tinh hoàn tiến triển. Thuốc cũng có ích trong ung thư buồng trứng, đặc biệt khi dùng với paclitaxel, cyclophosphamid hoặc doxorubicin. Điều đáng lưu ý là thuốc làm cho các tế bào ung thư tăng nhạy cảm khi chiếu tia.

Cisplatin tương tác với nhôm, tạo thành kết tủa đen, vì vậy, các dụng cụ tiêm truyền không được chứa nhôm.

Quá liều và xử trí

Xử trí: Tuy hiện nay chưa xác định được thuốc giải độc cho cisplatin dùng quá liều, một số hợp chất sulfhydryl (thiol) ái nhân (gây khử) (như glutathion, acetylcystein, mesna) có thể làm bất hoạt cisplatin và tác động như những chất bảo vệ hóa học (như bảo vệ chống lại độc tính với thận). Tuy nhiên, tiềm năng lợi ích của các thuốc này còn phải được xác định. Lợi ích của nhiều thuốc đó, nếu có, còn bị hạn chế nếu cho muộn vài giờ sau khi dùng cisplatin, vì đa số platin đã có thể gắn vào protein và không ở dạng phản ứng. Về lý thuyết, các thuốc dithiocarbamat (như dithiocarb DDTC, amifostin) có thể có tiềm năng lợi ích hơn, vì các thuốc này có thể phản ứng với platin ngay cả sau khi gắn vào protein và có thể kích thích đào thải 1 lượng lớn platin qua mật. Vai trò của các thuốc trên cần phải làm sáng tỏ thêm.

Khi ngộ độc và dùng quá liều, thường điều trị theo triệu chứng. Thẩm phân máu ít loại bỏ được platin, ngay cả thực hiện trong vòng 4 giờ đầu. Thay rút huyết tương có thể loại bỏ được platin gắn vào protein, như vậy cải thiện được nhiễm độc. Nếu nôn liên tục, có thể dùng các thuốc chống nôn (thuốc đối kháng thụ thể serotonin typ 3, dexamethason và aprepitant). Các thuốc tạo máu (như sargramostim [GM-CSF] có thể giúp ích trong xử trí suy tủy và thẩm phân máu có thể cần để xử trí suy thận.

Thông tin về quy chế

Cisplatin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CLONAZEPAM

Tên chung quốc tế: Clonazepam.

Mã ATC: N03A E01.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên có rãnh, dễ bẻ, chứa 0,5mg hoặc 1mg hoặc 2mg clonazepam.

Ống tiêm chứa 1mg trong 1 ml và một ống chứa 1 ml nước cất vô khuẩn để pha loãng thuốc ngay trước khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clonazepam là một benzodiazepin có cấu trúc hóa học tương tự diazepam, có tác dụng chống co giật mạnh. Trên động vật thực nghiệm, clonazepam phòng ngừa cơn co giật do tiêm pentylentetrazol hoặc do kích thích bằng bằng điện, ánh sáng (mức độ kém hơn). Ở người, clonazepam có thể làm mất các sóng nhọn trong động kinh vắng ý thức (động kinh cơn nhỏ) và có thể làm giảm tần số, biên độ, thời gian và lan rộng của phóng điện trong động kinh cơn nhỏ. Ngoài tác dụng chống co giật, clonazepam còn có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, giãn cơ, làm mất trí nhớ. Cơ chế chính xác của tác dụng chống co giật và chống hoảng sợ của thuốc còn chưa rõ, tuy nhiên tác dụng này ít nhất cũng liên quan đến khả năng là thuốc làm tăng hoạt tính của acid gamma aminobutyric (GABA), là chất dẫn truyền ức chế chủ yếu của hệ thần kinh trung ương.

Thuốc dùng để điều trị các loại động kinh nhưng ích lợi bị hạn chế do phát triển nhờn thuốc và gây buồn ngủ, do đó các thuốc chống động kinh khác được ưa dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Dùng đường uống, clonazepam được hấp thu nhanh và tốt. Sinh khả dụng khoảng 90%. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ. Tuy chưa xác định được rõ ràng nồng độ clonazepam trong huyết tương cần thiết để có tác dụng chống co giật, một số nghiên cứu cho rằng nồng độ tối ưu có thể là 20 - 80 nanogam/ml. Nồng độ này có thể duy trì được ở người lớn khi uống 6mg/ngày chia làm 3 lần và ở trẻ em 6 - 13 tuổi uống 1,5 - 4mg/ngày chia làm 3 lần. Tác dụng chống co giật thường bắt đầu trong vòng 20 - 60 phút và thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ ở trẻ nhỏ và trẻ em, còn ở người lớn có thể tới 12 giờ.

Phân bố: Có ít thông tin về phân bố của clonazepam. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 85%. Thuốc qua hàng rào máu-não, qua nhau thai và vào sữa.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chính ở gan, tạo thành 7-aminoclonazepam, 7-acetaminoclonazepam và các dẫn chất 3-hydroxy của các chất chuyển hóa và của clonazepam. Chất chuyển hóa chính của thuốc là 7- aminoclonazepam không có hoạt tính.

Đào thải: Nửa đời đào thải từ 18,7 giờ đến 39 giờ. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, một lượng nhỏ của thuốc (không quá 2%) được đào thải dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dùng đơn trị liệu tạm thời hoặc phối hợp với một thuốc động kinh khác trong điều trị động kinh

Bệnh động kinh: Mọi hình thái động kinh và co giật, đặc biệt với động kinh cơn nhỏ điển hình hoặc không điển hình, trạng thái động kinh, hội chứng Lennox- Gastaut. Hiệu quả của thuốc bị hạn chế khi dùng lâu và thuốc gây buồn ngủ.

Chứng hoảng sợ: Clonazepam cũng dùng điều trị các chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các chất benzodiazepin.

Suy hô hấp nặng.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Suy gan nặng, cấp hoặc mạn. Bệnh glôcôm góc đóng cấp.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Đối với glôcôm góc mở đang được điều trị.

Đối với người bệnh có rối loạn chức năng thận (để tránh tích tụ các chất chuyển hóa của clonazepam) hoặc có bệnh hô hấp (vì thuốc gây tăng tiết nước bọt và có khả năng ức chế hô hấp).

Thận trọng khi ngừng thuốc ở người bệnh động kinh: Ngừng clonazepam đột ngột ở người bệnh đã dùng thuốc dài hạn và với liều cao có thể gây trạng thái động kinh (hội chứng cai thuốc), do đó việc ngừng clonazepam phải được tiến hành từng bước và đồng thời có thể chỉ định một thuốc chống co giật khác thay thế.

Tránh uống rượu hoặc các thuốc chứa rượu và thận trọng với người nghiện một thuốc khác vì có khả năng gây nghiện (nhiễm độc mạn tính).

Do clonazepam có khả năng làm suy giảm khả năng phán đoán tư duy hoặc vận động, nên người bệnh dùng thuốc cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Khi dùng thuốc cho những người bệnh mắc động kinh phức hợp thì clonazepam có thể làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện hoặc thúc đẩy xuất hiện nhanh các cơn động kinh co giật toàn bộ. Trong trường hợp này, cần sử dụng thêm các thuốc chống co giật khác hoặc tăng liều lượng thuốc. Sử dụng đồng thời cả 2 thuốc acid valproic và clonazepam có thể làm xuất hiện động kinh liên tục cơn vắng.

Thời kỳ mang thai

Trong một số báo cáo cho thấy có sự liên quan giữa người mang thai bị động kinh dùng thuốc chống co giật với gia tăng tỷ lệ khuyết tật ở trẻ sinh ra (thường gặp là sứt môi và dị dạng tim mạch) gấp 2 - 3 lần so với các bà mẹ bình thường, nhưng mối liên quan nhân quả chưa được xác định. Nhưng nếu ngừng thuốc đột ngột thì có thể làm cho bệnh động kinh ở người mẹ nặng lên và như vậy sẽ ảnh hưởng xấu tới thai nhi. Trong trường hợp cá biệt, khi mức độ nặng và tần xuất cơn động kinh không gây vấn đề khi ngừng thuốc thì có thể cân nhắc ngừng thuốc trước hoặc trong khi mang thai. Tuy nhiên, không thể chắc chắn là nguy cơ những cơn nhỏ có gây hại cho thai nhi hay không, thầy thuốc cần cân nhắc. Nhà sản xuất cho rằng đại đa số phụ nữ dùng liệu pháp chống co giật vẫn đẻ con bình thường. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng clonazepam cho người mang thai. Ở chuột cống và thỏ đã thấy thuốc có tác hại cho bào thai. Ở người, nguy cơ gây dị tật của clonazepin rất thấp. Tuy vậy, tránh dùng clonazepam trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tránh kê đơn liều cao clonazepam trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây tác dụng phụ cho thai nhi như giảm trương lực cơ, suy hô hấp; sau khi sinh vài tuần, trẻ sơ sinh có thể mắc hội chứng cai thuốc.

Clonazepam chỉ nên dùng ở phụ nữ mang thai hoặc sẽ mang thai khi thuốc được coi là thuốc thiết yếu. Trong khi mang thai, nếu điều trị động kinh có kết quả bằng clonazepam thì không được ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Những người mẹ đang dùng clonazepam không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan sát thấy đều do tác dụng an thần và giãn cơ của clonazepam gây nên. Những phản ứng thường xuất hiện là: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, rối loạn tác phong, biến đổi nhân cách. Đôi khi có tăng tiết nước bọt và tăng tiết dịch phế quản. Hiếm gặp trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy hô hấp.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Buồn ngủ (xấp xỉ 50%).

Cơ xương: Rối loạn điều phối (30%).

Tâm thần: Rối loạn hành vi (25%), lú lẫn, giảm khả năng trí tuệ, quên những việc về trước.

Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng.

Sinh dục nữ: Thống kinh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng cân, phù nề.

Thần kinh: Đau nửa đầu, dị cảm, run.

Tâm thần: Mất ngủ, lo lắng, bị kích thích và ác mộng.

Tiêu hóa: Khó chịu vùng bụng, viêm dạ dày - ruột, rối loạn tiêu hóa, tăng tiết nước bọt.

Hô hấp: Tăng tiết phế quản.

Tim mạch: Đau ngực, hồi hộp.

Cơ xương: Đau lưng, đau khớp.

Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt, đau vú.

Sinh dục nam: Giảm phóng tinh, giảm khả năng tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn do thuốc thường xảy ra nhất thời và thoái biến trong khi điều trị. Những phản ứng đó thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị và trong một chừng mực nhất định có thể tránh được bằng cách tăng liều lượng dần dần. Clonazepam có thể gây tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, đặc biệt ở nhũ nhi và trẻ em, do đó cần giám sát đảm bảo thông khí tốt.

Dùng clonazepam dài ngày dẫn đến phụ thuộc thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, loạn thần, ảo giác, rối loạn hành vi, run, co cứng cơ và bụng) xảy ra sau khi đột ngột ngừng sử dụng clonazepam. Triệu chứng cai thuốc nặng thường chỉ thấy ở những người bệnh dùng thuốc quá liều với thời gian kéo dài. Ở người bệnh dùng clonazepam với liều điều trị liên tục trong nhiều tháng nếu ngừng thuốc đột ngột, triệu chứng cai thuốc thường xảy ra nhẹ hơn (bồn chồn, mất ngủ). Do đó sau khi dùng thuốc điều trị dài ngày, phải ngừng thuốc từ từ.

Sự giảm hiệu quả của thuốc đối với tác dụng chống co giật của clonazepam xuất hiện ở khoảng 1/3 người bệnh trong vòng 3 - 6 tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Do có sự giảm hiệu quả của clonazepam nên cần thay bằng acid valproic trong điều trị động kinh rung giật cơ và bằng ethosuximid trong điều trị động kinh cơn nhỏ.

Liều lượng và cách dùng

Bệnh động kinh:

Bắt đầu dùng liều nhỏ rồi tăng dần cho tới liều tối ưu tùy theo đáp ứng của người bệnh. Tổng liều trong ngày được chia làm 3 lần. Khi đạt được liều duy trì, liều cả ngày cho uống 1 lần vào lúc đi ngủ.

Người lớn: Liều khởi đầu là 1mg (0,5mg ở người cao tuổi), tối đa không quá 1,5mg, uống vào buổi tối trong 4 đêm. Liều có thể được tăng thêm 0,5 - 1mg, cách ba ngày tăng một lần cho đến khi kiểm soát được cơn động kinh với tác dụng không mong muốn tối thiểu. Liều duy trì thông thường là 4 - 8mg/ngày. Tổng liều không được vượt quá 20mg/ngày.

Trẻ em:

Trẻ từ 5 tuổi trở xuống: Khởi đầu 250 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 0,5 - 1mg (với trẻ từ 1 tuổi trở xuống) và 1 - 3mg (với trẻ từ 1 - 5 tuổi). Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 5 - 12 tuổi: Khởi đầu 500 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 3 - 6mg . Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 1mg, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 4 - 8mg (với trẻ 5 - 12 tuổi). Có thể chia làm 3 - 4 lần nếu cần thiết.

Trạng thái động kinh:

Người lớn, liều thường dùng là 1mg, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, lặp lại nếu cần.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút, pha loãng thuốc cùng với nước cất pha tiêm để có nồng độ 500 microgam/ml. Liều ở trẻ sơ sinh là 100 microgam/kg, lặp lại sau 24 giờ nếu cần; trẻ 1 tháng - 12 tuổi, liều 50 microgam/kg (tối đa 1mg), lặp lại nếu cần. Trẻ 12 - 18 tuổi, liều 1mg, lặp lại nếu cần.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng thuốc cùng với dung dịch glucosse 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ 12 microgam/ml, cách dùng và liều dùng như sau:

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 50 microgam/kg (tối đa 1mg), tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Trẻ 12 tuổi - 18 tuổi: bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 1mg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Chứng hoảng sợ:

Người lớn: Liều khởi đầu là 0,25mg mỗi lần, dùng hai lần trong ngày. Có thể tăng lên sau 3 ngày tới tổng liều 1mg/ngày. Một số bệnh nhân có thể tăng tối đa 4mg/ngày. Để giảm buồn ngủ, uống 1 lần vào ban đêm.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm sử dụng lâm sàng clonazepam trong điều trị chứng hoảng sợ với người bệnh dưới 18 tuổi.

Ngừng điều trị phải giảm thuốc từ từ, cách 3 ngày giảm 0,125mg cho tới khi dừng hẳn. Tránh uống rượu và các thuốc chứa rượu trong khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng clonazepam đồng thời với những thuốc gây cảm ứng cytochrom gan P_{450} như phenytoin và phenobarbital có thể làm tăng chuyển hóa của clonazepam và làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của clonazepam cũng như của các thuốc benzodiazepin khác tăng lên khi sử dụng rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) và các thuốc chống co giật khác. Tuy chưa có nghiên cứu lâm sàng, nhưng dựa trên mối liên quan của cytochrom P450 3A với chuyển hóa clonazepam, các chất ức chế hệ thống enzym này, đặc biệt các thuốc chống nấm loại uống, phải được dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng clonazepam.

Clonazepam không làm thay đổi dược động học của các thuốc phenytoin, carbamazepin, hoặc phenobarbital.

Tương kỵ

Dạng thuốc tiêm tương kỵ với bicarbonat. Thuốc bị hấp thu bởi bộ dây truyền có chứa PVC (nếu bộ dây truyền có chứa PVC thì việc truyền tĩnh mạch cần hoàn thành trong vòng 2 giờ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng khi dùng clonazepam quá liều cũng giống như triệu chứng do các thuốc ức chế thần kinh trung ương gây nên, bao gồm: ngủ gà, lú lẫn, hôn mê, giảm phản xạ.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều: theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp; rửa dạ dày ngay nếu dùng thuốc qua đường uống; truyền dịch tĩnh mạch và bảo đảm thông khí tốt. Trường hợp hạ huyết áp có thể dùng thuốc levarterenol.

Flumazenil là một thuốc đối kháng đặc hiệu với thụ thể của benzodiazepin, dùng để thanh giải tác dụng an thần của các thuốc benzodiazepin và có thể sử dụng trong trường hợp dùng benzodiazepin quá liều. Cần cánh giác khi dùng flumazenil vì có nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người bệnh đã dùng dài ngày các thuốc benzodiazepin.

Độ ổn định và Bảo quản

Clonazepam cần được Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30^{o}C.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

CLONAZEPAM

Tên chung quốc tế: Clonazepam.

Mã ATC: N03A E01.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên có rãnh, dễ bẻ, chứa 0,5mg hoặc 1mg hoặc 2mg clonazepam.

Ống tiêm chứa 1mg trong 1 ml và một ống chứa 1 ml nước cất vô khuẩn để pha loãng thuốc ngay trước khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clonazepam là một benzodiazepin có cấu trúc hóa học tương tự diazepam, có tác dụng chống co giật mạnh. Trên động vật thực nghiệm, clonazepam phòng ngừa cơn co giật do tiêm pentylentetrazol hoặc do kích thích bằng bằng điện, ánh sáng (mức độ kém hơn). Ở người, clonazepam có thể làm mất các sóng nhọn trong động kinh vắng ý thức (động kinh cơn nhỏ) và có thể làm giảm tần số, biên độ, thời gian và lan rộng của phóng điện trong động kinh cơn nhỏ. Ngoài tác dụng chống co giật, clonazepam còn có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, giãn cơ, làm mất trí nhớ. Cơ chế chính xác của tác dụng chống co giật và chống hoảng sợ của thuốc còn chưa rõ, tuy nhiên tác dụng này ít nhất cũng liên quan đến khả năng là thuốc làm tăng hoạt tính của acid gamma aminobutyric (GABA), là chất dẫn truyền ức chế chủ yếu của hệ thần kinh trung ương.

Thuốc dùng để điều trị các loại động kinh nhưng ích lợi bị hạn chế do phát triển nhờn thuốc và gây buồn ngủ, do đó các thuốc chống động kinh khác được ưa dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Dùng đường uống, clonazepam được hấp thu nhanh và tốt. Sinh khả dụng khoảng 90%. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ. Tuy chưa xác định được rõ ràng nồng độ clonazepam trong huyết tương cần thiết để có tác dụng chống co giật, một số nghiên cứu cho rằng nồng độ tối ưu có thể là 20 - 80 nanogam/ml. Nồng độ này có thể duy trì được ở người lớn khi uống 6mg/ngày chia làm 3 lần và ở trẻ em 6 - 13 tuổi uống 1,5 - 4mg/ngày chia làm 3 lần. Tác dụng chống co giật thường bắt đầu trong vòng 20 - 60 phút và thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ ở trẻ nhỏ và trẻ em, còn ở người lớn có thể tới 12 giờ.

Phân bố: Có ít thông tin về phân bố của clonazepam. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 85%. Thuốc qua hàng rào máu-não, qua nhau thai và vào sữa.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chính ở gan, tạo thành 7- aminoclonazepam, 7-acetaminoclonazepam và các dẫn chất 3-hydroxy của các chất chuyển hóa và của clonazepam. Chất chuyển hóa chính của thuốc là 7- aminoclonazepam không có hoạt tính.

Đào thải: Nửa đời đào thải từ 18,7 giờ đến 39 giờ. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, một lượng nhỏ của thuốc (không quá 2%) được đào thải dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dùng đơn trị liệu tạm thời hoặc phối hợp với một thuốc động kinh khác trong điều trị động kinh

Bệnh động kinh: Mọi hình thái động kinh và co giật, đặc biệt với động kinh cơn nhỏ điển hình hoặc không điển hình, trạng thái động kinh, hội chứng Lennox- Gastaut. Hiệu quả của thuốc bị hạn chế khi dùng lâu và thuốc gây buồn ngủ.

Chứng hoảng sợ: Clonazepam cũng dùng điều trị các chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các chất benzodiazepin.

Suy hô hấp nặng.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Suy gan nặng, cấp hoặc mạn. Bệnh glôcôm góc đóng cấp.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Đối với glôcôm góc mở đang được điều trị.

Đối với người bệnh có rối loạn chức năng thận (để tránh tích tụ các chất chuyển hóa của clonazepam) hoặc có bệnh hô hấp (vì thuốc gây tăng tiết nước bọt và có khả năng ức chế hô hấp).

Thận trọng khi ngừng thuốc ở người bệnh động kinh: Ngừng clonazepam đột ngột ở người bệnh đã dùng thuốc dài hạn và với liều cao có thể gây trạng thái động kinh (hội chứng cai thuốc), do đó việc ngừng clonazepam phải được tiến hành từng bước và đồng thời có thể chỉ định một thuốc chống co giật khác thay thế.

Tránh uống rượu hoặc các thuốc chứa rượu và thận trọng với người nghiện một thuốc khác vì có khả năng gây nghiện (nhiễm độc mạn tính).

Do clonazepam có khả năng làm suy giảm khả năng phán đoán tư duy hoặc vận động, nên người bệnh dùng thuốc cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Khi dùng thuốc cho những người bệnh mắc động kinh phức hợp thì clonazepam có thể làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện hoặc thúc đẩy xuất hiện nhanh các cơn động kinh co giật toàn bộ. Trong trường hợp này, cần sử dụng thêm các thuốc chống co giật khác hoặc tăng liều lượng thuốc. Sử dụng đồng thời cả 2 thuốc acid valproic và clonazepam có thể làm xuất hiện động kinh liên tục cơn vắng.

Thời kỳ mang thai

Trong một số báo cáo cho thấy có sự liên quan giữa người mang thai bị động kinh dùng thuốc chống co giật với gia tăng tỷ lệ khuyết tật ở trẻ sinh ra (thường gặp là sứt môi và dị dạng tim mạch) gấp 2 - 3 lần so với các bà mẹ bình thường, nhưng mối liên quan nhân quả chưa được xác định. Nhưng nếu ngừng thuốc đột ngột thì có thể làm cho bệnh động kinh ở người mẹ nặng lên và như vậy sẽ ảnh hưởng xấu tới thai nhi. Trong trường hợp cá biệt, khi mức độ nặng và tần xuất cơn động kinh không gây vấn đề khi ngừng thuốc thì có thể cân nhắc ngừng thuốc trước hoặc trong khi mang thai. Tuy nhiên, không thể chắc chắn là nguy cơ những cơn nhỏ có gây hại cho thai nhi hay không, thầy thuốc cần cân nhắc. Nhà sản xuất cho rằng đại đa số phụ nữ dùng liệu pháp chống co giật vẫn đẻ con bình thường. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng

clonazepam cho người mang thai. Ở chuột cống và thỏ đã thấy thuốc có tác hại cho bào thai. Ở người, nguy cơ gây dị tật của clonazepin rất thấp. Tuy vậy, tránh dùng clonazepam trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tránh kê đơn liều cao clonazepam trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây tác dụng phụ cho thai nhi như giảm trương lực cơ, suy hô hấp; sau khi sinh vài tuần, trẻ sơ sinh có thể mắc hội chứng cai thuốc.

Clonazepam chỉ nên dùng ở phụ nữ mang thai hoặc sẽ mang thai khi thuốc được coi là thuốc thiết yếu. Trong khi mang thai, nếu điều trị động kinh có kết quả bằng clonazepam thì không được ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Những người mẹ đang dùng clonazepam không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan sát thấy đều do tác dụng an thần và giãn cơ của clonazepam gây nên. Những phản ứng thường xuất hiện là: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, rối loạn tác phong, biến đổi nhân cách. Đôi khi có tăng tiết nước bọt và tăng tiết dịch phế quản. Hiếm gặp trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy hô hấp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Buồn ngủ (xấp xỉ 50%).

Cơ xương: Rối loạn điều phối (30%).

Tâm thần: Rối loạn hành vi (25%), lú lẫn, giảm khả năng trí tuệ, quên những việc về trước.

Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng.

Sinh dục nữ: Thống kinh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng cân, phù nề.

Thần kinh: Đau nửa đầu, dị cảm, run.

Tâm thần: Mất ngủ, lo lắng, bị kích thích và ác mộng.

Tiêu hóa: Khó chịu vùng bụng, viêm dạ dày - ruột, rối loạn tiêu hóa, tăng tiết nước bọt.

Hô hấp: Tăng tiết phế quản.

Tim mạch: Đau ngực, hồi hộp.

Cơ xương: Đau lưng, đau khớp.

Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt, đau vú.

Sinh dục nam: Giảm phóng tinh, giảm khả năng tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn do thuốc thường xảy ra nhất thời và thoái biến trong khi điều trị. Những phản ứng đó thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị và trong một chừng mực nhất định có thể tránh được bằng cách tăng liều lượng dần dần. Clonazepam có thể gây tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, đặc biệt ở nhũ nhi và trẻ em, do đó cần giám sát đảm bảo thông khí tốt.

Dùng clonazepam dài ngày dẫn đến phụ thuộc thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, loạn thần, ảo giác, rối loạn hành vi, run, co cứng cơ và bụng) xảy ra sau khi đột ngột ngừng sử dụng clonazepam. Triệu chứng cai thuốc nặng thường chỉ thấy ở những người bệnh dùng thuốc quá liều với thời gian kéo dài. Ở người bệnh dùng clonazepam với liều điều trị liên tục trong nhiều tháng nếu ngừng thuốc đột ngột, triệu chứng cai thuốc thường xảy ra nhẹ hơn (bồn chồn, mất ngủ). Do đó sau khi dùng thuốc điều trị dài ngày, phải ngừng thuốc từ từ.

Sự giảm hiệu quả của thuốc đối với tác dụng chống co giật của clonazepam xuất hiện ở khoảng 1/3 người bệnh trong vòng 3 - 6 tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Do có sự giảm hiệu quả của clonazepam nên cần thay bằng acid valproic trong điều trị động kinh rung giật cơ và bằng ethosuximid trong điều trị động kinh cơn nhỏ.

Liều lượng và cách dùng

Bệnh động kinh:

Bắt đầu dùng liều nhỏ rồi tăng dần cho tới liều tối ưu tùy theo đáp ứng của người bệnh. Tổng liều trong ngày được chia làm 3 lần. Khi đạt được liều duy trì, liều cả ngày cho uống 1 lần vào lúc đi ngủ.

Người lớn: Liều khởi đầu là 1mg (0,5mg ở người cao tuổi), tối đa không quá 1,5mg, uống vào buổi tối trong 4 đêm. Liều có thể được tăng thêm 0,5 - 1mg, cách ba ngày tăng một lần cho đến khi kiểm soát được cơn động kinh với tác dụng không mong muốn tối thiểu. Liều duy trì thông thường là 4 - 8mg/ngày. Tổng liều không được vượt quá 20mg/ngày.

Trẻ em:

Trẻ từ 5 tuổi trở xuống: Khởi đầu 250 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 0,5 - 1mg (với trẻ từ 1 tuổi trở xuống) và 1 - 3mg (với trẻ từ 1 - 5 tuổi). Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 5 - 12 tuổi: Khởi đầu 500 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 3 - 6mg . Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 1mg, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 4 - 8mg (với trẻ 5 - 12 tuổi). Có thể chia làm 3 - 4 lần nếu cần thiết.

Trạng thái động kinh:

Người lớn, liều thường dùng là 1mg, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, lặp lại nếu cần.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút, pha loãng thuốc cùng với nước cất pha tiêm để có nồng độ 500 microgam/ml. Liều ở trẻ sơ sinh là 100 microgam/kg, lặp lại sau 24 giờ nếu cần; trẻ 1 tháng - 12 tuổi, liều 50 microgam/kg (tối đa 1mg), lặp lại nếu cần. Trẻ 12 - 18 tuổi, liều 1mg, lặp lại nếu cần.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng thuốc cùng với dung dịch glucosse 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ 12 microgam/ml, cách dùng và liều dùng như sau:

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 50 microgam/kg (tối đa 1mg), tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Trẻ 12 tuổi - 18 tuổi: bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 1mg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Chứng hoảng sợ:

Người lớn: Liều khởi đầu là 0,25mg mỗi lần, dùng hai lần trong ngày. Có thể tăng lên sau 3 ngày tới tổng liều 1mg/ngày. Một số bệnh nhân có thể tăng tối đa 4mg/ngày. Để giảm buồn ngủ, uống 1 lần vào ban đêm.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm sử dụng lâm sàng clonazepam trong điều trị chứng hoảng sợ với người bệnh dưới 18 tuổi.

Ngừng điều trị phải giảm thuốc từ từ, cách 3 ngày giảm 0,125mg cho tới khi dừng hẳn. Tránh uống rượu và các thuốc chứa rượu trong khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng clonazepam đồng thời với những thuốc gây cảm ứng cytochrom gan P_{450} như phenytoin và phenobarbital có thể làm tăng chuyển hóa của clonazepam và làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của clonazepam cũng như của các thuốc benzodiazepin khác tăng lên khi sử dụng rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) và các thuốc chống co giật khác. Tuy chưa có nghiên cứu lâm sàng, nhưng dựa trên mối liên quan của cytochrom P_{450} 3A với chuyển hóa clonazepam, các chất ức chế hệ thống enzym này, đặc biệt các thuốc chống nấm loại uống, phải được dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng clonazepam.

Clonazepam không làm thay đổi dược động học của các thuốc phenytoin, carbamazepin, hoặc phenobarbital.

Tương kỵ

Dạng thuốc tiêm tương kỵ với bicarbonat. Thuốc bị hấp thu bởi bộ dây truyền có chứa PVC (nếu bộ dây truyền có chứa PVC thì việc truyền tĩnh mạch cần hoàn thành trong vòng 2 giờ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng khi dùng clonazepam quá liều cũng giống như triệu chứng do các thuốc ức chế thần kinh trung ương gây nên, bao gồm: ngủ gà, lú lẫn, hôn mê, giảm phản xạ.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều: theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp; rửa dạ dày ngay nếu dùng thuốc qua đường uống; truyền dịch tĩnh mạch và bảo đảm thông khí tốt. Trường hợp hạ huyết áp có thể dùng thuốc levarterenol.

Flumazenil là một thuốc đối kháng đặc hiệu với thụ thể của benzodiazepin, dùng để thanh giải tác dụng an thần của các thuốc benzodiazepin và có thể sử dụng trong trường hợp dùng benzodiazepin quá liều. Cần cảnh giác khi dùng flumazenil vì có nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người bệnh đã dùng dài ngày các thuốc benzodiazepin.

Độ ổn định và Bảo quản

Clonazepam cần được Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30^{o}C.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

CLORAL HYDRAT

Tên chung quốc tế: Chloral hydrate.

Mã ATC: N05C C01.

Loại thuốc: Thuốc an thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nang 250mg, 500mg; siro 50mg/ml, 100mg/ml;

Thuốc đạn 325mg, 500mg, 650mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloral hydrat là thuốc an thần gây ngủ thuộc nhóm các tác nhân gây ức chế hệ thần kinh trung ương không chọn lọc. Thuốc có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương tương tự paraldehyd và barbiturat. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết đầy đủ. Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của cloral hydrat được cho là do chất chuyển hóa của nó là tricloroethanol có hoạt tính. Tùy thuộc liều lượng, thuốc có tác dụng gây trấn tĩnh hoặc buồn ngủ (an thần), ngủ (gây ngủ sinh lý), vô thức, hôn mê, mê phẫu thuật, suy hô hấp và mất điều hòa tim mạch gây tử vong. Ngoài tác dụng gây ngủ, trước kia thuốc còn được dùng để an thần cho trẻ em trước khi làm một số thủ thuật. Thuốc rất kích ứng da và niêm mạc, có vị khó chịu, gây buồn nôn và đôi khi nôn nếu thuốc không được pha loãng và uống lúc đói. Thuốc ít có tác dụng giảm đau, ít có tác dụng chống co giật. Hiện nay thuốc ít được dùng.

Dược động học

Hấp thu: Cloral hydrat hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa sau khi uống hoặc đặt thuốc ở hậu môn. Chưa biết nồng độ huyết tương của cloral hydrat (hoặc của chất chuyển hóa chính tricloroethanol) cần thiết để gây an thần hoặc ngủ. Khi uống 1 liều duy nhất 15mg/kg, nồng độ đỉnh tricloroethanol trong huyết tương dao động từ 7 - 10 microgam/ml. Uống 500mg tới 1 g cloral hydrat gây ngủ trong vòng 30 phút đến 1 giờ và kéo dài khoảng 4 - 8 giờ.

Phân bố: Đã tìm thấy cloral hydrat và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính tricloroethanol trong dịch não tủy, máu trong dây nhau, máu thai nhi, và nước ối. Chỉ một lượng nhỏ chất chuyển hóa có hoạt tính vào sữa.

Thải trừ: Cloral hydrat được chuyển hóa ở gan và hồng cầu để tạo thành tricloroethanol (là chất chuyển hóa có hoạt tính) nhờ chủ yếu vào alcol dehydrogenase ở gan và một số enzym khác. Nửa đời huyết tương của tricloroethanol vào khoảng 8 - 11 giờ. Một lượng nhỏ cloral hydrat và một lượng lớn hơn tricloroethanol được oxy hóa thành tricloroacetic acid (là chất chuyển hóa không hoạt tính) ở gan và thận. Tricloroethanol cũng có thể liên hợp với acid glucuronic để tạo thành tricloroethanol glucuronid (urocloralic acid) là chất chuyển hóa không hoạt tính. Các chất chuyển hóa trên được bài tiết chậm vào nước tiểu. Một số tricloroethanol glucuronid có thể được bài tiết vào mật và đào thải qua phân. Cloral hydrat không bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Dùng trước phẫu thuật để giảm lo lắng và gây an thần và/hoặc gây ngủ. Trước đây, thuốc được dùng để điều trị chứng mất ngủ. Tuy nhiên, thuốc này chỉ có tác dụng gây ngủ khi sử dụng trong thời gian ngắn. Nếu dùng dài ngày trên 2 tuần sẽ mất hiệu lực. Hiện nay đã có nhiều thuốc khác tốt hơn thay thế.

Chống chỉ định

Người suy gan và suy thận nặng.

Người bị bệnh tim, nghiện rượu, nghiện ma túy.

Không dùng dạng uống cho bệnh nhân viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày, tá tràng.

Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người viêm đại tràng vì bệnh có thể nặng thêm.

Người có tiền sử đặc ứng hoặc mẫn cảm với cloral hydrat.

Thận trọng

Không nên dùng liều cao cloral hydrat cho người bị bệnh tim nặng. Khi dùng liên tục liều điều trị, chưa thấy tác động xấu đến tim.

Phải dùng thận trọng cloral hydrat cho người bị suy sụp tinh thần nặng, có khuynh hướng tự sát, hoặc có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu.

Cloral hydrat được dùng cho trẻ em để gây an thần trong một số thủ thuật về răng và nội khoa. Tuy nhiên không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em khi cần phải lặp lại liều, vì các chất chuyển hóa tricloroethanol và acid tricloracetic tích lại có tiềm năng gây ức chế quá mức thần kinh trung ương, tăng bilirubin tự do và liên hợp ở trẻ sơ sinh, giảm bilirubin gắn với albumin và góp phần gây nhiễm acid chuyển hóa.

Đã có báo cáo về tử vong ở trẻ em liên quan đến sử dụng cloral hydrat để gây an thần trước khi tiến hành các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho trẻ em tại các cơ sở y tế để có điều kiện theo dõi mức tỉnh táo của trẻ cho tới khi có thể xuất viện.

Bệnh nhân cao tuổi thường có vấn đề về chức năng gan và thận, cần phải giảm liều. Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có tác dụng gây buồn ngủ.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng kéo dài cloral hydrat trong thời kỳ mang thai có thể gây cho trẻ sơ sinh phụ thuộc vào thuốc. Vì vậy cloral hydrat không nên dùng trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cloral hydrat tiết vào sữa mẹ và có thể gây ngủ gà ở trẻ nhỏ khi mẹ dùng thuốc này. Thuốc không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng (ban da), lóng ngóng, loạng choạng, tiêu chảy, chóng mặt, mất điều hòa, ngủ lơ mơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Lú lẫn, ảo giác, kích động bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Dùng uống hoặc đặt trực tràng.

Cách dùng thuốc theo đường uống: Nuốt cả viên với cốc nước đầy (240 ml), liều siro cần hòa loãng vào 120 ml nước để giảm kích ứng dạ dày.

Không dùng đồ uống có rượu; chỉ dùng trong thời gian ngắn; nếu dùng dài ngày, khi ngừng phải giảm dần để tránh triệu chứng cai.

Người lớn:

Gây ngủ: Uống, 500mg đến 1000mg trước khi đi ngủ từ 15 đến 30 phút. Liều tối đa không nên vượt quá 2 g/ngày. Đặt hậu môn: 0,65 - 1,3 g, đặt 30 phút trước khi đi ngủ.

An thần ban ngày: 250mg, uống 3 lần trong ngày sau bữa ăn. Đặt hậu môn: 325 - 650mg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa mỗi ngày 1950mg).

An thần trước phẫu thuật: uống 500mg đến 1000mg trước phẫu thuật 30 phút.

Xử trí các triệu chứng cai rượu: Liều uống thông thường: 500mg - 1 g, lặp lại cách nhau 6 giờ một lần nếu cần cho tới liều tối đa 2 g /ngày.

Trẻ em:

Gây ngủ: Uống 50mg/kg (liều đơn tối đa 1 g). Đặt hậu môn: 325mg/18 kg, 1 lần mỗi ngày trước khi đi ngủ.

An thần: Uống 8mg/kg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa 500mg, 3 lần mỗi ngày). Đặt hậu môn 325mg/36 kg, không vượt quá 1 liều trong 24 giờ.

Trước khi tiến hành các thủ thuật về răng hoặc nội khoa: Uống liều thông thường 20 - 25mg/kg thể trọng trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũ nhi hoặc 1

liều 2 g ở trẻ em). Đặt hậu môn 25 - 100mg/kg/liều trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũ nhi hoặc 1 liều 2 g ở trẻ em).

Tương tác thuốc

Khi dùng cloral hydrat cùng với các chất chống đông máu, nhất là cùng với warfarin có thể dẫn đến làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của warfarin do acid tricloroacetic, là chất chuyển hóa của cloral hydrat đã đẩy warfarin ra khỏi vị trí gắn với albumin huyết tương nên làm tăng nhất thời warfarin tự do trong huyết tương. Như vậy, nếu phối hợp, nên giảm liều thuốc chống đông máu hoặc thay cloral hydrat bằng một thuốc gây ngủ khác (chẳng hạn như 1 benzodiazepin) không ảnh hưởng đến chống đông máu.

Trong vòng 24 giờ sau khi uống cloral hydrat, khi tiêm tĩnh mạch furosemid cho một số người bệnh bị nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết thấy có phản ứng như vã mồ hôi, nóng bừng và huyết áp biến đổi bao gồm cả tăng huyết áp. Do đó, nên dùng một thuốc gây ngủ khác (thí dụ 1 benzodiazepin) khi cần phải tiêm furosemid tĩnh mạch.

Cloral hydrat và rượu ức chế chuyển hóa lẫn nhau và kéo dài ức chế thần kinh trung ương, có thể gây giãn mạch và hạ huyết áp.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản 15 - 30^{o}C, trong đồ đựng kín, dạng sirô không được để đóng băng.

Tương kỵ

Cloral hydrat tương kỵ với kiềm, kiềm thổ, carbonat kiềm, barbiturat tan, borax, tanin, iodid, tác nhân oxy hóa, permanganat, và rượu (cloral cồn có thể kết tủa bên ngoài). Nó tạo thành dạng hỗn dịch chất lỏng khi nghiền nhỏ thuốc với một vài thành phần hữu cơ như camphor, menthol, phenazon, phenol, thymol, và các muối quinin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nôn, có khi gây hoại tử dạ dày, suy hô hấp, loạn nhịp tim, hạ nhiệt, đồng tử co, hạ huyết áp và hôn mê. Nếu người bệnh sống được có thể bị vàng da do tổn thương gan và bị albumin niệu do tổn thương thận. Liều 4 g có thể gây những bệnh lý trầm trọng và 10 g có thể gây tử vong.

Xử trí:

Rửa dạ dày. Nếu hôn mê, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày.

Sử dụng các biện pháp hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn.

Duy trì thân nhiệt bình thường.

Hô hấp nhân tạo với oxy, nếu cần thiết.

Liên tục theo dõi tim là quan trọng, nhất là với bệnh nhân có bệnh tim.

Bồi phụ nước và điện giải, duy trì tốt lưu lượng nước tiểu.

Có thể phải dùng thận nhân tạo để thúc đẩy đào thải trichloroethanol.

CLORAMPHENICOL

Tên chung quốc tế: Chloramphenicol.

Mã ATC: J01B A01; D06A X02; D10A F03; G01A A05; S01A A01; S02A A01, S03A A08.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén và nang 0,25 g cloramphenicol hay cloramphenicol palmitat.

Lọ 1,0 g cloramphenicol (dạng natri sucinat) để pha tiêm.

Thuốc nhỏ mắt (5 ml, 10 ml) 0,4%, 0,5% cloramphenicol.

Týp 5 g mỡ tra mắt 1% cloramphenicol.

Mỡ hoặc kem bôi ngoài da 1%, 5% cloramphenicol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloramphenicol là kháng sinh, ban đầu được phân lập từ *Streptomyces venezuelae*, nay được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp. Cloramphenicol thường có tác dụng kìm khuẩn, nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao hoặc đối với những vi khuẩn nhạy cảm cao.

Cloramphenicol ức chế tổng hợp protein ở những vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào tiểu thể 50S của ribosom. Thuốc có cùng vị trí tác dụng với erythromycin, clindamycin, lincomycin, oleandomycin và troleandomycin.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein ở những tế bào tăng sinh nhanh của động vật có vú; tác dụng gây ức chế tủy xương có hồi phục của cloramphenicol có thể là hậu quả của ức chế tổng hợp protein trong ty thể các tế bào tủy xương.

Cloramphenicol có hoạt tính ức chế miễn dịch nếu cho dùng toàn thân trước khi kháng nguyên kích thích cơ thể; tuy vậy, đáp ứng kháng thể có thể không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng cloramphenicol sau kháng nguyên.

Phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn, mặc dù trong phần lớn các trường hợp có thể tìm được kháng sinh ít độc tính hơn để thay thế.

Vi khuẩn Gram dương: Các tụ cầu Gram dương như *S. epidermidis*, một số chủng *S. aureus*, và các liên cầu như *S. pneumoniae, S. pyogenes, Viridans streptococci* nhạy cảm với thuốc; Tụ cầu kháng meticilin và *Enterococcus faecalis* thường kháng thuốc. Các trực khuẩn Gram dương như *Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae,* và một số chủng kỵ khí như *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp. thường nhạy cảm.

Vi khuẩn Gram âm: Cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* nhạy cảm cao; Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác bao gồm *Haemophilus influenzae* và một số chủng như *Bordetella pertussis, Brucella abortus, Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila, Pasteurella, Vibrio* spp. Các chủng vi khuẩn họ Enterobacteriaceae có độ nhạy cảm rất khác nhau, nhiều chủng đã kháng mắc phải với cloramphenicol. *Pseudomonas aeruginosa* thường kháng thuốc, mặc dù *Burkholderia* spp. có thể nhạy cảm. Một số chủng Gram âm kỵ khí có thể nhạy cảm

hoặc nhạy cảm trung gian, bao gồm *Bacteroides fragilis, Veillonella,* và *Fusobacterium* spp.

Các vi khuẩn nhạy cảm khác bao gồm *Actinomyces* spp., *Leptospira* spp., *Treponema pallidum, Chlamydiaceae, Mycoplasma spp.,* và *Rickettsia spp*.

Cloramphenicol không có tác dụng trên nấm, protozoa và virus.

Kháng thuốc

Nhiều vi khuẩn có sự kháng thuốc cao với cloramphenicol ở Việt Nam; thuốc này gần như không có tác dụng đối với *Escherichia coli, Shigella flexneri, Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae* và ít có tác dụng đối với *Streptococcus pyogenes.*

Tỷ lệ kháng thuốc đối với cloramphenicol, thử nghiệm in vitro ở Việt Nam trong năm 1998: *Shigella flexneri* (85%), *Escherichia coli* (83%), *Enterobacter* spp. (80%), *Staphylococcus aureus* (64%), *Salmonella typhi* (81%), *Streptococcus pneumoniae* (42%), *Streptococcus pyogenes* (36%), *Haemophilus influenzae* (28%). Thử nghiệm in vitro cho thấy sự kháng thuốc đối với cloramphenicol tăng dần từng bước. Sự kháng thuốc này là do sử dụng quá mức và được lan truyền qua plasmid.

Dược động học

Cloramphenicol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Cloramphenicol palmitat thủy phân trong đường tiêu hóa và được hấp thu dưới dạng cloramphenicol tự do. Ở người lớn khỏe mạnh, sau khi uống liều 1 g cloramphenicol, nồng độ đỉnh cloramphenicol trong huyết tương trung bình đạt khoảng 11 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Ở người lớn khỏe mạnh uống liều 1 g cloramphenicol, cứ 6 giờ một lần, tổng cộng 8 liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt khoảng 18 microgam/ml sau liều thứ 5 và trung bình đạt 8 - 14 microgam/ml trong 48 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri sucinat, có sự khác nhau đáng kể giữa các cá thể về nồng độ cloramphenicol trong huyết tương, tùy theo độ thanh thải của thận. Khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g cloramphenicol natri sucinat cho người lớn khỏe mạnh, nồng độ cloramphenicol trong huyết tương xê dịch trong khoảng 4,9 - 12 microgam/ml sau 1 giờ, và 0 - 5,9 microgam/ml sau 4 giờ.

Sau khi dùng tại chỗ ở mắt, cloramphenicol được hấp thu vào thủy dịch. Những nghiên cứu ở người bệnh đục thủy tinh thể cho thấy mức độ hấp thu thay đổi theo dạng thuốc và số lần dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong thủy dịch cao nhất khi dùng thuốc mỡ tra mắt cloramphenicol nhiều lần trong ngày.

Cloramphenicol phân bố rộng khắp trong phần lớn mô cơ thể và dịch, kể cả nước bọt, dịch cổ trướng, dịch màng phổi, hoạt dịch, thủy dịch và dịch kính. Nồng độ thuốc cao nhất trong gan và thận. Nồng độ trong dịch não - tủy bằng 21 - 50% nồng độ trong huyết tương ở người bệnh không bị viêm màng não và bằng 45 - 89% ở người bệnh bị viêm màng não. Cloramphenicol gắn kết khoảng 60% với protein huyết tương.

Nửa đời huyết tương của cloramphenicol ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là 1,5 - 4,1 giờ. Vì ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, khả năng liên hợp glucuronid và thải trừ thận chưa hoàn thiện nên những liều cloramphenicol thường dùng thích hợp với trẻ lớn lại có thể gây nồng độ thuốc trong huyết tương quá cao và kéo dài ở trẻ sơ

sinh. Nửa đời huyết tương là 24 giờ hoặc dài hơn ở trẻ nhỏ 1 - 2 ngày tuổi, và khoảng 10 giờ ở trẻ nhỏ 10 - 16 ngày tuổi. Nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài ở người bệnh có chức năng gan suy giảm. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài không đáng kể.

Cloramphenicol bị khử hoạt chủ yếu ở gan do glucuronyl transferase. Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, khoảng 68 - 99% một liều uống cloramphenicol thải trừ qua nước tiểu trong 3 ngày; 5 - 15% liều này thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu qua lọc cầu thận và phần còn lại thải trừ qua ống thận, dưới dạng những chất chuyển hóa không hoạt tính. Ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri sucinat, khoảng 30% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu; tuy vậy, tỷ lệ liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu biến thiên đáng kể, trong phạm vi 6 - 80% ở trẻ sơ sinh và trẻ em. Một lượng nhỏ cloramphenicol dưới dạng không đổi bài tiết trong mật và phân sau khi uống thuốc.

Thẩm tách phúc mạc không ảnh hưởng đến nồng độ cloramphenicol trong huyết tương và thẩm tách thận nhân tạo chỉ loại trừ một lượng thuốc nhỏ.

Chỉ định

Chỉ dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm, khi những thuốc ít độc hơn không hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Nhiễm khuẩn do Rickettsia:

Mặc dù các tetracyclin thường là thuốc lựa chọn để điều trị bệnh do Rickettsia tsutsugamuski hay gặp ở Việt Nam và vùng Đông Nam Á, bệnh sốt đốm (Rocky mountain spotted fever) do *Rickettsia rickettsii* và những nhiễm khuẩn khác do *Rickettsia,* cloramphenicol là thuốc lựa chọn đối với nhiễm khuẩn do *Rickettsia* khi không thể dùng tetracyclin. Có thể dùng cloramphenicol để điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia* ở trẻ em dưới 8 tuổi và người mang thai, vì phải tránh dùng tetracyclin ở những người bệnh này; tuy vậy, phải cân nhắc giữa những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong của liệu pháp cloramphenicol, với nguy cơ của liệu pháp tetracyclin (ví dụ, sự biến màu của răng) ở những người bệnh này.

Bệnh thương hàn:

Hiện nay không còn dùng cloramphenicol trong điều trị bệnh thương hàn do *Salmonella typhi* (vì chỉ còn dưới 20% trường hợp nhạy cảm). Cephalosporin thế hệ 3 như ceftriaxon hoặc fluoroquinolon được dùng để điều trị bệnh thương hàn khi các vi khuẩn gây bệnh kháng ampicilin, co-trimoxazol và cloramphenicol. Có bằng chứng là khoảng 10% người bệnh dùng cloramphenicol để điều trị bệnh thương hàn trở thành những người mang *S. typhi* tạm thời hoặc lâu dài. Không dùng cloramphenicol để điều trị trường hợp mang mầm bệnh thương hàn.

Nhiễm khuẩn do Haemophilus:

Không nên dùng cloramphenicol làm thuốc chọn lựa đầu tiên để điều trị viêm màng não và những nhiễm khuẩn khác do *Haemophilus influenzae*, khi có thể dùng các kháng sinh khác có tác dụng, có khả năng khuếch tán vào dịch não tủy và ít độc hơn cloramphenicol (ví dụ một số cephalosporin thế hệ 3…)

Những nhiễm khuẩn khác:

Tỷ lệ *S. pneumoniae* kháng cloramphenicol ở Việt Nam là 42%. Cloramphenicol không có tác dụng đối với *Ps. aeruginosa*, và không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn này gây ra.

Cloramphenicol được dùng tại chỗ để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt hoặc nhiễm khuẩn tai do những vi khuẩn nhạy cảm gây ra, dù thực tế là phần lớn những trường hợp này thường nhẹ và tự thuyên giảm. Đặc biệt, Cloramphenicol được dùng tại chỗ kết hợp với corticosteroid trong một số trường hợp nhiễm khuẩn mắt. Tuy vậy, phải cân nhắc lợi ích của liệu pháp kết hợp này với sự giảm sức đề kháng đối với nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus, và sự làm mất những dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn hoặc của phản ứng quá mẫn do corticosteroid.

Chú ý: Cloramphenicol dùng tại chỗ cũng có thể gây các phản ứng có hại nghiêm trọng do vậy cần tránh lạm dụng và tránh dùng dài ngày.

Không dùng thuốc này toàn thân để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường, để dự phòng nhiễm khuẩn, hoặc khi không được chỉ định.

Trước khi bắt đầu liệu pháp cloramphenicol, cần lấy mẫu thích hợp để xác định vi khuẩn gây bệnh và thử nghiệm độ nhạy cảm *in vitro*. Có thể bắt đầu liệu pháp cloramphenicol trong khi chờ kết quả thử nghiệm độ nhạy cảm, nhưng phải ngừng thuốc khi thử nghiệm cho thấy vi khuẩn gây bệnh kháng cloramphenicol, hoặc nếu vi khuẩn nhạy cảm với những thuốc ít độc hơn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định cloramphenicol đối với người bệnh có bệnh sử quá mẫn và/hoặc phản ứng độc hại do thuốc.

Phụ nữ có thai, cho con bú.

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không được dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường hoặc trong những trường hợp không được chỉ định, như cảm lạnh, cúm, nhiễm khuẩn họng; hoặc làm thuốc dự phòng nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Những phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, ở người bệnh dùng cloramphenicol đã được thông báo. Cần phải điều trị người bệnh dùng cloramphenicol tại bệnh viện để có thể thực hiện những xét nghiệm thích hợp và khám nghiệm lâm sàng.

Tác dụng trên huyết học: Một trong những phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất của cloramphenicol là ức chế tủy xương. Mặc dù hiếm, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu giảm sản, giảm tiểu cầu, và giảm bạch cầu hạt đã xảy ra cả trong hoặc sau khi điều trị ngắn hoặc kéo dài cloramphenicol. Có hai loại ức chế tủy xương: loại thứ nhất không phụ thuộc liều, ức chế tủy xương không thuận nghịch, dẫn đến thiếu máu không tái tạo với tỷ lệ tử vong là 50% hoặc cao hơn, chủ yếu do xuất huyết hoặc nhiễm trùng. Loại tác dụng bất lợi này có thể xảy ra ngay sau đơn liều cloramphenicol, nhưng thường gặp hơn sau khi ngừng cloramphenicol vài tuần đến vài tháng. Thường gặp

giảm toàn thể tế bào máu ngoại vi, nhưng trong một vài trường hợp chỉ giảm một hoặc hai dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Loại ức chế tủy xương thứ hai phổ biến hơn và có phụ thuộc liều, thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Loại tác dụng bất lợi này được biểu hiện bởi thiếu máu, giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, tăng nồng độ sắt trong huyết thanh, tăng dự trữ sắt huyết thanh. Loại tác dụng bất lợi này thường xảy ra khi nồng độ cloramphenicol trong huyết tương vượt quá 25 microgam/ml hoặc khi dùng cho người lớn với liều trên 4 g/ngày.

Cần định kỳ kiểm tra công thức máu trong khi sử dụng cloramphenicol. Phải ngừng liệu pháp cloramphenicol nếu xảy ra giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, hoặc các triệu chứng huyết học bất thường khác được quy cho cloramphenicol. Không thể dựa vào những xét nghiệm máu ngoại biên để tiên đoán sự ức chế tủy xương không hồi phục và thiếu máu không tái tạo có xảy ra hay không.

Hội chứng xám: hội chứng này có thể xảy ra khi dùng chloramphenicol trên trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh, phần lớn các trường hợp gặp khi dùng thuốc ngay trong vòng 48 giờ đầu đời của trẻ. Hội chứng xám cũng có thể xảy ra ở trẻ đến 2 tuổi và ở những trẻ sinh ra bởi các bà mẹ đã sử dụng cloramphenicol trong giai đoạn cuối của thai kỳ hoặc khi chuyển dạ. Các triệu chứng của hội chứng xám thường xuất hiện 2 - 9 ngày sau khi bắt đầu điều trị cloramphenicol với các biểu hiện bỏ ăn, trướng bụng có hoặc không có nôn, xanh tím tiến triển, trụy mạch có thể kèm theo rối loạn hô hấp, tử vong có thể xảy ra trong vòng vài giờ. Nếu ngừng sớm cloramphenicol ngay sau khi xuất hiện triệu chứng, tác dụng bất lợi này có thể đảo ngược và hồi phục hoàn toàn sau đó. Hội chứng xám là hậu quả của nồng độ thuốc quá cao do trẻ nhỏ không đủ khả năng liên hợp thuốc hoặc thải trừ thuốc dạng không liên hợp.

Tác dụng trên thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, hiếm khi dẫn đến mù mắt, đã được báo cáo sau khi điều trị dài hạn cloramphenicol liều cao. Viêm dây thần kinh ngoại vi cũng đã xảy ra sau khi điều trị cloramphenicol lâu dài. Nếu xảy ra viêm dây thần kinh thị giác hoặc viêm dây thần kinh ngoại vi, nên dừng ngay lập tức cloramphenicol.

Thận trọng khác: Cũng như những kháng sinh khác, dùng cloramphenicol có thể dẫn đến sự sinh trưởng quá mức những vi khuẩn không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, phải tiến hành liệu pháp thích hợp.

Phải dùng thận trọng cloramphenicol cho người bệnh suy giảm chức năng thận và/hoặc gan và giảm liều lượng theo tỷ lệ tương ứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được sự an toàn của liệu pháp cloramphenicol đối với người mang thai. Cloramphenicol dễ dàng đi qua nhau thai, và nồng độ trong huyết tương thai nhi có thể bằng 30 - 80% nồng độ huyết tương đồng thời của mẹ. Không sử dụng cloramphenicol cho phụ nữ có thai, lưu ý nếu dùng cloramphenicol cho phụ nữ mang thai gần đến kỳ sinh nở hoặc trong khi chuyển dạ có thể gây hội chứng xám ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Cloramphenicol được phân bố vào trong sữa. Không sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú vì có thể gây suy tủy xương ở trẻ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ thường không đủ để gây hội chứng xám cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn của cloramphenicol có thể rất nghiêm trọng, do đó phải tránh việc điều trị kéo dài hoặc nhắc lại. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất là thiếu máu không tái tạo, không phục hồi do suy tủy xương, thường gây tử vong và có tần xuất khoảng 1 trong 10 000 ca điều trị. Độc tính với tủy xương xảy ra dưới hai dạng: Phụ thuộc vào liều và không phụ thuộc vào liều. Những tác dụng không mong muốn về thần kinh phụ thuộc vào liều và đôi khi có thể phục hồi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu với giảm hồng cầu lưới, tất cả có thể phục hồi.

Da: Mày đay.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo (với tỷ lệ 1/10 000 - 1/40 000).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, viêm đa thần kinh ngoại biên, liệt cơ mắt, lú lẫn.

Khác: Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh, và trẻ nhỏ dưới 2 tuần tuổi (đặc biệt nguy cơ ở liều cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay cloramphenicol nếu xảy ra những tác dụng không mong muốn như giảm hồng cầu lưới, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, những triệu chứng huyết học bất thường khác có thể quy do cloramphenicol, hoặc viêm dây thần kinh thị giác hay ngoại biên.

Liều lượng và cách dùng

Dùng toàn thân: Liều lượng được tính theo cloramphenicol base (1,7 g cloramphenicol palmitat và 1,4 g cloramphenicol natri sucinat tương đương với 1 g cloramphenicol base).

Đường uống: Trẻ em uống 50mg/kg thể trọng/ngày, chia thành 4 liều nhỏ.

Người lớn uống 1 - 2 g/ngày, chia làm 4 lần.

Do hiệu lực của cloramphenicol giảm nhiều và do nguy cơ độc máu cao nên hạn chế dùng dạng thuốc theo đường uống.

Thuốc tiêm: Cloramphenicol natri sucinat được tiêm tĩnh mạch (TM). Để tiêm TM, cho 10 ml nước để pha loãng (ví dụ, nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm dextrose 5%) vào lọ chứa 1 g cloramphenicol để được dung dịch chứa 100mg cloramphenicol trong 1 ml; tiêm TM liều thuốc nói trên trong thời gian ít nhất là 1 phút.

Liều tiêm TM cloramphenicol thường dùng đối với người lớn và trẻ em có chức năng thận và gan bình thường là 50mg/kg mỗi ngày, chia thành những liều bằng nhau, cứ 6 giờ tiêm một lần. Trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn có mức độ kháng thuốc trung bình, ban đầu dùng liều 75mg/kg mỗi ngày, rồi giảm liều xuống 50mg/kg mỗi ngày trong thời gian sớm nhất có thể được.

Trong trường hợp không có thuốc khác thay thế, có thể dùng cloramphenicol cho trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng dưới 2 tuần tuổi với liều 25mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Trẻ đủ tháng trên 2 tuần tuổi có thể dùng 50mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương là cần thiết để tránh ngộ độc.

Dùng tại chỗ

Nhiễm khuẩn mắt: Cloramphenicol sucinat được dùng tại chỗ ở mắt dưới dạng dung dịch 0,16%, 0,25%, hoặc 0,5% hoặc thuốc mỡ 1%. Để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt, nhỏ 1 hoặc 2 giọt dung dịch tra mắt cloramphenicol, hoặc cho một lượng nhỏ thuốc mỡ tra mắt vào túi kết mạc dưới, cứ 3 - 6 giờ một lần, hoặc thường xuyên hơn nếu cần. Sau 48 giờ đầu, có thể tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 giờ sau khi mắt có vẻ bình thường.

Nhiễm khuẩn tại: Cloramphenicol được dùng trong điều trị viêm tai ngoài do vi khuẩn, dưới dạng dung dịch nhỏ tai 5% hoặc 10%.

Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế enzym cytochrom P_{450} ở gan, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của nhiều thuốc.

Cloramphenicol có thể tác động tới chuyển hóa của clorpropamid, dicumarol, phenytoin và tolbutamid do ức chế hoạt tính các men của microsom, và như vậy có thể kéo dài nửa đời huyết tương và làm tăng tác dụng của những thuốc này; do đó phải hiệu chỉnh một cách phù hợp liều lượng những thuốc này. Ngoài ra, cloramphenicol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh nhận liệu pháp chống đông vì tác động tới sự sản sinh vitamin K của vi khuẩn đường ruột.

Dùng đồng thời cloramphenicol và phenobarbital có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc kháng sinh trong huyết tương vì phenobarbital gây cảm ứng enzym P_{450} có khả năng phá hủy cloramphenicol.

Khi dùng đồng thời với những chế phẩm sắt, vitamin B_{12} hoặc acid folic, cloramphenicol có thể làm chậm đáp ứng với những thuốc này. Do đó, nếu có thể được, nên tránh liệu pháp cloramphenicol ở người bệnh thiếu máu dùng chế phẩm sắt, vitamin B_{12}, hoặc acid folic.

Vì rifampin gây cảm ứng những enzym của microsom cần cho chuyển hóa cloramphenicol, dùng đồng thời những thuốc này có thể dẫn đến giảm nồng độ cloramphenicol trong huyết tương.

Nên tránh dùng đồng thời cloramphenicol với những thuốc có thể gây suy giảm tủy xương.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản bột cloramphenicol natri sucinat vô khuẩn để tiêm ở nhiệt độ 15 - 25^{o}C.

Sau khi pha với nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm cloramphenicol natri sucinat ổn định trong 30 ngày ở 15 - 25^{o}C. Không dùng dung dịch cloramphenicol sucinat vẩn đục.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm thiếu máu, nhiễm toan chuyển hóa, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp. Điều trị triệu chứng sau khi rửa dạ dày.

Thông tin quy chế

Cloramphenicol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Chlorpromazine hydrochloride

Mã ATC: N05A A01

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần phenothiazin điển hình (thế hệ thứ nhất)

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Viên nang giải phóng chậm: 30 mg, 75 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg.

Dung dịch uống: 30 mg/ml, 40 mg/ml, 100 mg/ml

Sirô: 10 mg/5 ml, 25 mg/5 ml, 100 mg/5 ml

Ống tiêm: 25 mg/ml

Thuốc đạn: 25 mg, 100 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorpromazin là một dẫn chất của phenothiazin có tác dụng chống loạn thần và nhiều tác dụng khác do chẹn các thụ thể sau xinap như:

Thụ thể dopamin, chủ yếu dopamin D2 ở vùng giữa hồi viền, có tác dụng chống loạn thần nhưng cũng có thể gây các triệu chứng ngoại tháp. Do chẹn dopamin ở não nên luân chuyển dopamin ở não cũng tăng lên;

Thụ thể serotonin (5-HT_1 và 5-HT_2) có tác dụng giải lo âu, chống tính hung hăng gây gổ, làm giảm tác dụng ngoại tháp, làm tăng cân;

Thụ thể histamin (thụ thể H_1), có tác dụng an thần, buồn ngủ, chống nôn;

Thụ thể alpha$_1$ và alpha$_2$ adrenalin, có tính chất chống lại tác dụng của hệ thần kinh giao cảm, làm giảm huyết áp, làm tim đập nhanh;

Thụ thể muscarin, làm khô miệng, táo bón, nhưng tác dụng kháng cholin có thể làm giảm tác dụng ngoại tháp.

Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm giải phóng hormon hạ đồi và tuyến yên, ức chế trung tâm điều hòa thân nhiệt, làm giãn cơ xương.

Dược động học:

Hấp thu: Clorpromazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đường tiêm. Sau khi uống, thuốc phải chuyển hóa nhiều (trong niêm mạc đường tiêu hóa) trong thời gian hấp thu và chuyển hóa bước đầu qua gan. Chưa rõ ở người clorpromazin và các chất chuyển hóa có qua tuần hoàn ruột - gan không.

Cùng một liều uống, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương thay đổi rất nhiều giữa các cá nhân. Sự thay đổi này được coi là do sự khác nhau giữa các cá nhân về sinh khả dụng, có thể do khác nhau có tính chất di truyền về tốc độ chuyển hóa bước đầu.

Sau khi uống clorpromazin dưới dạng viên, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 30 - 60 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Sau khi uống viên giải phóng chậm, thuốc bắt đầu tác dụng khoảng 30 - 60 phút và kéo dài trong 10 - 12 giờ. Sau khi đặt thuốc hậu môn, thuốc bắt đầu tác dụng thường chậm hơn so với uống và thuốc tác dụng kéo dài trong 3 - 4 giờ.

Phân bố: Clorpromazin được phân bố rộng rãi trong đa số các mô và dịch trong cơ thể. Thuốc qua hàng rào máu - não; nồng độ thuốc trong não cao hơn trong huyết tương.

92 - 97% clorpromazin gắn vào protein, chủ yếu là albumin ở nồng độ thuốc trong huyết tương 0,01 - 1 microgam/ml. Clorpromazin và các chất chuyển hóa qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Đào thải: Thuốc chuyển hóa mạnh chủ yếu trong gan và thận. Khoảng 10 -12 chất chuyển hóa đã xác định được ở người. Các con đường chuyển hóa của clorpromazin bao gồm hydroxyl hóa và liên hợp với acid glucuronic, N-oxy hóa, oxy hóa nguyên tử sulfur và khử nhóm alkyl. Tuy nửa đời huyết tương của bản thân clorpromazin đã được báo cáo là vào khoảng 30 giờ, đào thải các chất chuyển hóa có thể rất kéo dài.

Chỉ định

Trạng thái loạn thần cấp và mạn tính (tâm thần phân liệt cấp, mạn tính).

Làm giảm cơn hưng phấn cấp như trong bệnh lưỡng cực.

Kiểm soát các hành vi kích động, bạo lực gây hấn ở người lớn và trẻ em đôi khi gặp ở một số loạn thần khác.

Một số chỉ định khác: Điều trị bổ trợ ngắn ngày cho lo âu nặng, làm giảm lo lắng trước khi phẫu thuật ở người lớn và trẻ em.

Điều trị chống một vài dạng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ em. Thuốc không hiệu quả đối với buồn nôn và nôn do đi tàu xe.

Điều trị nấc liên tục khó trị.

Điều trị phụ trong uốn ván ở người lớn và trẻ em.

Dùng trong đông miên liệu pháp (giảm thân nhiệt).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clorpromazin hoặc với bất cứ thành phần nào khác của dạng thuốc. Có thể có mẫn cảm chéo với các phenothiazin khác.

Bệnh glôcôm góc đóng.

Bí tiểu tiện do phì đại tuyến tiền liệt.

Tiền sử giảm bạch cầu hạt.

Ức chế hệ thần kinh trung ương nặng, hôn mê, bệnh nặng ở gan hoặc tim.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Trong khi dùng clorpromazin nếu thấy sốt cao không rõ nguyên nhân, phải ngừng thuốc ngay vì có thể là hội chứng sốt cao ác tính hay gặp do dùng thuốc chống loạn thần. Cần chú ý đến tình trạng cơ thể mất nước.

Clorpromazin có thể gây kéo dài khoảng cách QT. Tác dụng này có nguy cơ gây xoắn đỉnh, nguy cơ này tăng lên khi có nhịp tim chậm, giảm kali - máu, QT kéo dài bẩm sinh hay mắc phải (do kết hợp với các thuốc khác dễ gây kéo dài QT).

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bị ung thư vú hoặc bị u phụ thuộc prolactin khác vì có thể làm tăng nồng độ prolactin.

Thuốc có thể làm thay đổi điều hòa thân nhiệt hoặc che lấp độc tính của các thuốc khác do tác dụng làm mất nôn.

Clorpromazin không được dùng cho người cao tuổi bị loạn thần do sa sút trí tuệ vì có thể gây tăng nguy cơ tai biến mạch não.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ gây hạ huyết áp thế đứng, buồn ngủ, triệu chứng ngoại tháp, táo bón mạn tính, phì đại tuyến tiền liệt.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người mắc các bệnh tim phổi vì thuốc có tác dụng của quinidin, làm tim đập nhanh, hạ huyết áp thế đứng.

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan, thận nặng vì nguy cơ tích lũy thuốc. Phải theo dõi mắt, huyết học đều đặn khi dùng thuốc kéo dài.

Tránh ngừng thuốc đột ngột và chú ý thuốc tiêm có chứa sulfit có thể gây phản ứng dị ứng mạnh.

Thời kỳ mang thai

Duy trì cân bằng trạng thái tâm trí cho người mẹ suốt trong thời kỳ mang thai là điều mong muốn. Khi đã dùng thuốc, cần phải duy trì liều tối thiểu có hiệu quả suốt trong thời kỳ mang thai. Clorpromazin có thể kéo dài chuyển dạ và phải ngừng thuốc cho tới khi cổ tử cung mở được 3 tới 4 cm. Cần phải theo dõi trẻ sơ sinh vì khi mẹ dùng liều cao, trẻ có thể có các dấu hiệu của tác dụng atropin (tim đập nhanh, tăng kích thích, trướng bụng, chậm đại tiện phân xu), các dấu hiệu ngoại tháp (tăng trương lực

cơ, run), ngủ li bì. Dùng thuốc chống loạn thần ở phụ nữ mang thai không khác ở người không mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa, ngừng cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin thường phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và bệnh lý. Ngoài ra, ở những người có bệnh về tim, gan, máu, nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn cao hơn. Các ADR thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, hạ huyết áp, nhất là huyết áp thế đứng khi tiêm tĩnh mạch, nhịp nhanh.

Hệ thần kinh: Loạn động muộn khi điều trị lâu dài, hội chứng Parkinson, trạng thái bồn chồn không yên.

Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông, tăng tiết sữa.

Tiêu hóa: Khô miệng, nguy cơ sâu răng.

Tim: Loạn nhịp

Da: Phản ứng dị ứng, tăng mẫn cảm với ánh sáng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Táo bón

Sinh dục - tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Mắt: Rối loạn điều tiết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hệ thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng bao gồm cả sốc phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, rối loạn xuất tinh.

Gan: Viêm gan, vàng da do ứ mật.

Mắt: Biến đổi giác mạc và thủy tinh thể, bệnh võng mạc biểu mô, bệnh võng mạc nhiễm sắc tố.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh. Ở hệ tim mạch, thường xảy ra hạ huyết áp, nhất là huyết áp tư thế đứng. Khi uống, nhất là khi tiêm và ở người cao tuổi, phải nằm nghỉ ít nhất 30 phút sau khi tiêm. Để tránh xảy ra xoắn đỉnh, người bệnh phải dùng đủ nước, kiểm tra kali huyết, không phối hợp với các thuốc làm giảm kali huyết hoặc dễ gây xoắn đỉnh.

Ở hệ thần kinh, hội chứng Parkinson có thể điều trị bằng các thuốc chống Parkinson có tính chất kháng cholin hoặc bằng amantadin. Nguy hiểm nhất là hội chứng ác tính do thuốc loạn thần kinh có thể gây tử vong. Phải ngừng thuốc ngay. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ. Không có điều trị đặc hiệu. Dùng dantrolen hoặc bromocriptin có thể giúp ích.

Loạn động muộn: Phải giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc khi thấy xuất hiện những dấu hiệu sớm nhất của loạn động muộn để phòng bệnh không hồi phục.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và thể bệnh. Clorpromazin không được tiêm dưới da vì có thể gây hoại tử da nặng. Clorpromazin hydroclorid có thể uống, tiêm bắp sâu, hoặc tiêm trực tiếp tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp chỉ dùng để chống nôn trong khi phẫu thuật và để điều trị bổ trợ trong bệnh uốn ván. Tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dùng để điều trị nấc kéo dài khó trị. Khi tiêm, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút sau khi tiêm.

Tiêm bắp: Thuốc có thể pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch procain hydroclorid 2%. Nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp, thuốc tiêm phải pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ không vượt quá 1 mg/ml và tiêm với tốc độ 1 mg/phút ở người lớn và 0,5 mg/phút ở trẻ em. Để truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm phải pha vào 500 - 1000 ml dung dịch natri clorid 0,9% và truyền chậm.

Liều lượng:

Bệnh loạn thần:

Người lớn: Không nằm viện: nhẹ (lo âu nhiều, căng thẳng, kích động), liều khởi đầu thông thường: Uống 30 - 75 mg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Nếu bệnh nặng vừa: 25 mg/lần uống 3 lần mỗi ngày. Sau 1 đến 2 ngày, có thể tăng liều dần, mỗi tuần tăng 2 lần vào khoảng 20 - 50 mg cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Nhiều người bệnh thấy đỡ trong tuần đầu điều trị, nhưng đáp ứng tối ưu có khi phải cần đến vài tuần hoặc tháng. Khi đạt được liều tối ưu, phải duy trì liều này trong 2 tuần và sau đó giảm dần cho tới khi đạt được liều thấp nhất có hiệu quả. Liều thông thường trong thời gian điều trị duy trì là 200 mg mỗi ngày, có trường hợp đã dùng tới liều 800 mg/ngày.

Để có tác dụng nhanh, tiêm bắp sâu: Liều đầu tiên 25 mg, liều này có thể nhắc lại sau 1 giờ nếu cần. Khi bệnh đã đỡ, cho uống với liều 25 - 50 mg/lần, 3 lần mỗi ngày.

Người bệnh nằm viện: Liều thông thường tiêm bắp: 25 mg. Một giờ sau, tiêm thêm 25 - 50 mg nếu cần. Liều tiêm bắp tiếp theo phải tăng dần trong vài ngày tới liều tối đa 400 mg cách 4 - 6 giờ cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Thông thường, bệnh nhân trở lại yên tĩnh, hợp tác trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Lúc đó, thay tiêm bằng uống và liều tăng lên cho tới khi bệnh nhân trở nên bình tĩnh. Liều uống 500 mg/ngày thường đủ cho đa số người bệnh, nhưng cũng có trường hợp phải dùng đến 2 g/ngày.

Trẻ em từ 6 tháng trở lên: Liều uống khởi đầu thông thường: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ /lần nếu cần. Liều khởi đầu dùng viên đạn: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiêm bắp thường dùng: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiếp theo có thể tăng dần nếu cần.

Ở trẻ em bị bệnh nặng, có thể dùng liều cao hơn (50 - 100 mg/ngày); một số cần tới liều 200 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ dưới 5 tuổi và trẻ có cân nặng dưới 22,7 kg: 40 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ em 5 - 12 tuổi và có cân nặng 22,7 - 45,5 kg không được vượt quá 75 mg/ngày.

Buồn nôn và nôn, người lớn: Uống: 10 - 25 mg, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 100 mg, cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 25 mg. Nếu không bị hạ huyết áp, có thể tiêm bắp thêm 25 - 50 mg, cách 3 - 4 giờ/lần nếu cần, cho tới khi hết nôn; lúc đó thay tiêm bằng uống.

Trẻ em: Từ 6 tháng tuổi trở lên: Uống: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần, nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tối đa giống liều tối đa dùng trong bệnh loạn thần.

Nấc liên tục khó trị: Người lớn, Uống: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Nếu nấc vẫn còn trong 2 - 3 ngày, tiêm bắp 25 - 50 mg. Nếu vẫn nấc, cho truyền tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg.

Uốn ván: Người lớn, tiêm bắp: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Thường kết hợp với barbiturat. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: 25 - 50 mg. Trẻ em: Liều dùng giống như trên.

Chống nôn lo âu trước phẫu thuật: Người lớn: Uống 25 - 50 mg, 2 - 3 giờ trước khi phẫu thuật. Nếu tiêm bắp: 12,5 - 25 mg cho 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật. Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên, liều uống hay tiêm bắp: 0,55 mg/kg cho 2 - 3 giờ hoặc 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật.

Người cao tuổi, yếu: 1/3 đến 1/2 liều người lớn.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với nilotinib, tamoxifen, thioridazin, ziprasidon.

Tăng tác dụng/độc tính: Clorpromazin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethyl), thuốc giảm đau (opioid), thuốc kháng cholin; thuốc chẹn beta; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương; các thuốc có cơ chất CYP 2D6; desmopressin; fesoterodin; haloperidol; thuốc gây kéo dài khoảng QT; tamoxifen, thioridazin, acid valproic, ziprasidon.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể tăng do: Chất ức chế acetylcholesterase; alfuzosin; thuốc chống bệnh sốt rét; thuốc chẹn beta; ciprofloxacin; chất ức chế CYP 2D6 (mạnh); darunavir; gadobutrol; haloperidol; các bào chế có lithi; nilotinib; pramlintid; tetrabenazin.

Tác dụng bị giảm: Clorpromazin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của amphetamin; thuốc chống Parkinson (thuốc chủ vận dopamin); tramadol.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể bị giảm do các thuốc kháng acid dạ dày; các thuốc có lithi.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30ºC. Tránh ánh sáng. Dung dịch uống hoặc tiêm có thể biến màu vàng nhạt, nhưng nếu biến màu rõ rệt hoặc có kết tủa, phải loại bỏ.

Tương kỵ

Clorpromazin tương kỵ lý hóa với một số thuốc. Tương kỵ phụ thuộc vào một

số yếu tố như nồng độ các thuốc, các dung dịch pha đặc hiệu, pH, nhiệt độ. Phải tham khảo thông tin. Không nên trộn lẫn clorpromazin trong cùng một bơm tiêm với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là ức chế hệ thần kinh trung ương đi đến hôn mê, hội chứng Parkinson rất nặng, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp tim mạch.

Xử trí: Điều trị triệu chứng, không có thuốc đặc trị. Phải theo dõi hô hấp và tim mạch liên tục (có nguy cơ khoảng QT kéo dài) cho tới khi bệnh nhân hồi phục.

Thông tin quy chế

Clorpromazin hydroclorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

CLOTRIMAZOL

Tên chung quốc tế: Clotrimazole.

Mã ATC: A01A B18, D01A C01, G01A F02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm 10mg.

Dùng ngoài: Kem 1%, dung dịch 1%, thuốc rửa 1%.

Kem bôi âm đạo 1%, 2%.

Viên nén đặt âm đạo 100mg, 200mg.

Dạng kem phối hợp với một số thuốc khác như betamethason, hydrocortisone để dùng ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clotrimazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol phổ rộng được dùng điều trị tại chỗ các trường hợp bệnh nấm trên da. Cơ chế tác dụng của clotrimazol là liên kết với các phospholipid trong màng tế bào nấm, làm thay đổi tính thấm của màng, gây mất các chất thiết yếu nội bào dẫn đến tiêu hủy tế bào nấm.

Phổ tác dụng:

In vitro, clotrimazol có tác dụng kìm hãm và diệt nấm, tùy theo nồng độ, với các chủng *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis* và các loài *Candida*. Ngoài ra cũng có một số tác dụng đến vi khuẩn Gram dương *(Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes)* vi khuẩn Gram âm *(Bacteroides, Gardnerella vaginalis), Trichomonas*. Nhưng những thử nghiệm về tính nhạy cảm của nấm với thuốc không giúp để dự đoán loại nấm nào sẽ đáp ứng với điều trị. Hoạt tính kháng khuẩn hoặc kháng ký sinh trùng cũng ít giúp ích trong lâm sàng. Tác dụng tại chỗ của thuốc trên bề mặt da phụ thuộc không những vào

týp tổn thương và cơ chế tác dụng của thuốc mà còn vào độ nhớt, tính không ưa nước, độ acid của chế phẩm.

Kháng thuốc: Kháng tự nhiên với clotrimazol hiếm gặp. Chỉ phân lập được một chủng *Candida guilliermondi* kháng clotrimazol. Kháng nhóm thuốc azol đã dần dần xuất hiện khi điều trị kéo dài và đã làm điều trị thất bại ở người nhiễm HIV giai đoạn cuối và nhiễm nấm Candida ở miệng - họng hoặc thực quản. Kháng chéo phổ biến giữa các azol.

Dược động học

Tác dụng tại chỗ chống nấm của thuốc ngậm phụ thuộc vào nồng độ của thuốc tại miệng, không có tác dụng toàn thân. Ở người lớn, thuốc ngậm với liều 200mg mỗi ngày cho nồng độ trong huyết tương từ 0,32 - 0,35 microgam/ml. Lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa ở gan rồi đào thải ra phân và nước tiểu.

Dùng bôi trên da hoặc dùng đường âm đạo, clotrimazol rất ít được hấp thu vào máu:

Sáu giờ sau khi bôi kem và dung dịch 1% clotrimazol có gắn đồng vị phóng xạ trên da nguyên vẹn và trên da bị viêm cấp, nồng độ clotrimazol thay đổi từ 100 microgam/ml trong lớp sừng đến 0,5 - 1 microgam/ml trong lớp gai và 0,1 microgam/ml trong lớp mô dưới da.

Sau khi đặt âm đạo viên nén clotrimazol - ^{14}C 100mg, nồng độ đỉnh huyết thanh trung bình chỉ tương đương 0,03 microgam clotrimazol/ml sau 1 - 2 ngày và xấp xỉ 0,01 microgam/ml sau 8 - 24 giờ nếu dùng 5 g kem clotrimazol - ^{14}C 1%.

Chỉ định

Clotrimazol được chỉ định để điều trị tại chỗ các bệnh nấm như: Bệnh nấm *Candida* ở miệng, họng; bệnh nấm da, bệnh nấm *Candida* ngoài da, nấm kẽ ngón tay, kẽ chân, cũng như bệnh nấm *Candida* ở âm hộ, âm đạo, lang ben do *Malassezia furfur,* viêm móng và quanh móng...

Chống chỉ định

Chống chỉ định nếu người bệnh có mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Không dùng clotrimazol cho điều trị nhiễm nấm toàn thân.

Không dùng clotrimazol đường miệng cho trẻ dưới 3 tuổi, vì chưa xác định hiệu quả và độ an toàn.

Nếu có kích ứng hoặc mẫn cảm khi dùng clotrimazol, phải ngừng thuốc và điều trị thích hợp.

Phải điều trị thuốc đủ thời gian mặc dù các triệu chứng có thuyên giảm. Sau 4 tuần điều trị, nếu không đỡ cần khám lại.

Báo với thầy thuốc nếu có biểu hiện tăng kích ứng ở vùng bôi thuốc (đỏ, ngứa, bỏng, mụn nước, sưng), dấu hiệu của sự quá mẫn.

Tránh các nguồn gây nhiễm khuẩn hoặc tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các số liệu nghiên cứu trên người mang thai trong 3 tháng đầu. Thuốc này chỉ được dùng cho người mang thai trong 3 tháng đầu khi có chỉ định rõ ràng của bác sĩ.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết liệu thuốc có bài tiết qua sữa không, thận trọng khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường miệng: Những phản ứng phụ thường gặp chiếm 5%: kích ứng và rối loạn tiêu hóa, nôn, buồn nôn. Các triệu chứng về tiết niệu như đái rắt, đái máu.

Tăng enzym gan (> 10%); giảm bạch cầu trung tính, trầm cảm.

Dùng tại chỗ: Các phản ứng tại chỗ (> 1%) bao gồm nóng rát, kích ứng, viêm da dị ứng do tiếp xúc, đau rát vùng bôi thuốc ở da hoặc âm đạo.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường miệng để điều trị tại chỗ: Ngậm viên thuốc 10mg cho tới khi tan hoàn toàn, mất khoảng 15 - 30 phút. Nuốt nước bọt trong khi ngậm. Không nhai hoặc nuốt cả viên. Mỗi ngày dùng 5 lần, trong 14 ngày liền.

Dự phòng nấm Candida ở miệng ở người dùng thuốc ức chế miễn dịch: Viên ngậm 10mg, ngày 3 lần.

Dùng ngoài da: Bôi nhẹ một lượng thuốc vừa đủ lên vùng da bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu bệnh không đỡ sau 4 tuần điều trị, cần phải xem lại chẩn đoán. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 tuần. Có khi phải điều trị đến 8 tuần.

Điều trị nấm âm đạo: Đặt một viên 100mg vào âm đạo mỗi tối trước khi đi ngủ, dùng liền trong 7 ngày, hoặc một viên 500mg, chỉ một lần. Dạng kem: dùng 5 g/lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Tương tác thuốc

Chưa có thông báo về tác dụng hiệp đồng hay đối kháng giữa clotrimazol và nystatin, amphotericin B hay flucytosin với các loài C. albicans.

Nồng độ tacrolimus trong huyết thanh của người bệnh ghép gan tăng lên khi dùng đồng thời với clotrimazol. Do vậy nên giảm liều tacrolimus theo nhu cầu.

Độ ổn định và Bảo quản

Kem, dung dịch, thuốc rửa: 2 - 30^{o}C;

Kem bôi âm đạo: 15 - 30^{o}C;

Thuốc viên Bảo quản dưới 30^{o}C.

Thông tin quy chế

Clotrimazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CODEIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Codeine phosphate.

Mã ATC: R05D A04.

Loại thuốc: Giảm đau gây ngủ và giảm ho.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15mg, 30mg, 60mg.

Ống tiêm: 15, 30, 60mg/ml; 600mg, 1200mg/20 ml.

Siro: 25mg/ml.

Thuốc nước: 3mg, 15mg/5 ml.

Dung dịch uống: Codein phosphat 5mg/5 ml.

Dịch treo: Codein phosphat 5mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Codein là một dẫn chất của phenanthren, có tên khác là methylmorphin, nhóm methyl thay thế vị trí của hydro ở nhóm hydroxyl liên kết với nhân thơm trong phân tử morphin, do vậy codein có tác dụng dược lý tương tự morphin, tức là có tác dụng giảm đau và giảm ho. So với morphin, codein được hấp thu tốt hơn ở dạng uống, ít gây táo bón và ít gây co thắt mật hơn. Ở liều điều trị, ít gây ức chế hô hấp (60% thấp hơn so với morphin) và ít gây nghiện hơn morphin và hiệu lực giảm đau kém hơn nhiều so với morphin.

Codein và muối của nó có tác dụng giảm đau trong trường hợp đau nhẹ và vừa (tác dụng giảm đau của codein có thể là do sự biến đổi khoảng 10% liều sử dụng thành morphin). Khi dùng với mục đích giảm đau thì codein nên cho với liều thấp nhất có tác dụng để giảm sự lệ thuộc vào thuốc và thường kết hợp với các thuốc giảm đau không steroid như aspirin, ibuprofen, paracetamol để tăng hiệu quả giảm đau do tác dụng cộng hợp (cơ chế tác dụng giảm đau của các thuốc khác nhau).

Codein và muối của nó có tác dụng giảm ho do tác dụng trực tiếp lên trung tâm gây ho ở hành não; codein làm khô dịch tiết đường hô hấp và làm tăng độ quánh của dịch tiết phế quản. Codein không đủ hiệu lực để giảm ho nặng. Codein là thuốc giảm ho trong trường hợp ho khan làm mất ngủ.

Codein gây giảm nhu động ruột, vì vậy là một thuốc rất tốt trong điều trị ỉa chảy do bệnh thần kinh do đái tháo đường. Không được chỉ định khi bị ỉa chảy cấp và ỉa chảy do nhiễm khuẩn.

Dược động học:

Codein và muối của nó được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống, nồng độ đỉnh codein phosphat trong máu đạt được sau 1 giờ. Codein bị chuyển hóa ở gan bởi khử methyl (tại vị trí O- và N-methyl trong phân tử) tạo thành morphin, norcodein và những chất chuyển hóa khác như normorphin và hydrocodon. Sự chuyển hóa thành morphin gián tiếp chịu tác dụng của cytochrom P450 isoenzym CYP2D6 và tác dụng này rất khác nhau do ảnh hưởng của cấu trúc gen.

Codein và sản phẩm chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận và vào nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. Nửa đời thải trừ là 3 - 4 giờ sau khi uống hoặc tiêm bắp. Codein qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng ho khan gây khó chịu mất ngủ.

Điều trị triệu chứng đau nhẹ và vừa, khi đã dùng thuốc giảm đau không chứa thuốc phiện nhưng không đỡ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với codein hoặc các thành phần khác của thuốc.

Trẻ em dưới 1 tuổi.

Bệnh gan.

Suy hô hấp.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng codein cho người bị hen, hoặc khí phế thũng vì codein có thể thúc đẩy suy hô hấp do tăng quánh các chất tiết ở phế quản và làm mất phản xạ ho.

Nhờn thuốc và nghiện thuốc có thể xảy ra khi dùng thuốc kéo dài. Phải cảnh báo cho người dùng codein khi phải vận hành máy, lái xe.

Codein phải dùng thận trọng ở người suy nhược hoặc ở người mới mổ lồng ngực hoặc mổ bụng vì mất phản xạ ho có thể dẫn đến ứ đờm sau mổ.

Codein phải dùng thận trọng cho người mẹ đang nuôi con bằng sữa mẹ khi người mẹ được biết hoặc nghi ngờ thuộc nhóm người có chuyển hóa codein cực nhanh thành morphin (do tác dụng của cytochrom P450 isoenzym CYP2D6) vì có thể gây tử vong cho trẻ bú mẹ do nhiễm độc morphin.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, khát và có cảm giác khác lạ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón.

Tiết niệu: Bí đái, đái ít.

Tim mạch: Mạch nhanh, mạch chậm, hồi hộp, yếu mệt, hạ huyết áp thế đứng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Ngứa, mày đay.

Thần kinh: Suy hô hấp, an dịu, sảng khoái, bồn chồn.

Tiêu hóa: Đau dạ dày, co thắt ống mật.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng: Phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Ảo giác, mất phương hướng, rối loạn thị giác, co giật.

Tim mạch: Suy tuần hoàn.

Loại khác: Đỏ mặt, toát mồ hôi, mệt mỏi.

Nghiện thuốc: Dùng codein trong thời gian dài với liều từ 240 - 540mg/ngày có thể gây nghiện thuốc. Các biểu hiện thường gặp khi thiếu thuốc là bồn chồn, run, co giật cơ, toát mồ hôi, chảy nước mũi. Có thể gây lệ thuộc thuốc về tâm lý, về thân thể và gây quen thuốc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn thường ít xảy ra khi dùng liều điều trị thông thường bằng đường uống. Buồn nôn, nôn, táo bón khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Tránh dùng liều cao, hoặc kéo dài. Nếu cần có thể sử dụng thuốc nhuận tràng hoặc thụt tháo.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Codein phosphat thường dùng theo đường uống. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ít lần nhất nếu có thể để giảm lệ thuộc thuốc. Liều phải giảm đối với người suy nhược và người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ nhẹ cân.

Đau nhẹ và vừa: Liều codein phosphat uống và tiêm bắp, tiêm dưới da tương tự nhau ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Người lớn: Uống, mỗi lần 30mg cách nhau 4 giờ nếu cần thiết; liều thông thường dao động từ 15 - 60mg, tối đa là 240mg/ngày.

Trẻ em 1 - 12 tuổi: 3mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ (6 liều) hoặc 0,5mg/kg mỗi lần cách nhau 4 - 6 giờ.

Ho khan: Thường dùng dạng siro

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 10 - 20mg/1 lần, 3 - 4 lần trong ngày, không vượt quá 120mg/ngày.

Trẻ từ 1 - 5 tuổi: mỗi lần 3mg, 3 - 4 lần/ngày, không vượt quá 12mg/ngày;

Trẻ 5 - 12 tuổi: mỗi lần 5 - 10mg, 3 - 4 lần trong ngày, không vượt quá 60mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tác dụng giảm đau của codein tăng lên khi phối hợp với aspirin và paracetamol, nhưng lại giảm hoặc mất tác dụng bởi quinidin.

Codein làm giảm chuyển hóa cyclosporin do ức chế enzym cytochrom P_{450}.

Codein thường làm tăng tác dụng của các thuốc chủ vận thuốc phiện khác, thuốc mê, thuốc trấn tĩnh, thuốc an thần, và thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế monoamin oxidase, rượu, và các thuốc ức chế thần kinh khác.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín. Bảo quản codein phosphat tiêm tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40oC.

Tương kỵ

Có thể kết hợp codein với aspirin, paracetamol, một số thuốc giảm ho như guaifenesin.

Không được kết hợp với các dung dịch chứa aminophylin, amoni clorid, natri amobarbital, natri pentobarbital, natri phenobarbital, natri methicillin, natri nitrofurantoin, natri clorothiazid, natri bicarbonat, natri iodid, natri thiopental, natri heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy hô hấp (giảm nhịp thở, hô hấp Cheyne-Stokes, xanh tím). Lơ mơ dẫn đến trạng thái đờ đẫn hoặc hôn mê, mềm cơ, da lạnh và ẩm, đôi khi mạch chậm và hạ huyết áp. Trong trường hợp nặng: Ngừng thở, trụy mạch, ngừng tim và có thể tử vong.

Xử trí: Phải hồi phục hô hấp bằng cách cung cấp dưỡng khí và hô hấp hỗ trợ có kiểm soát. Chỉ định naloxon ngay bằng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp nặng.

Thông tin quy chế

Codein phosphat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Thuốc gây nghiện.

COLCHICIN

Tên chung quốc tế: Colchicine.

Mã ATC: M04A C01.

Loại thuốc: Chống bệnh gút.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25mg; 0,5mg; 0,6mg; 1mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Colchicin, một dẫn chất của phenanthren, lấy được từ cây *Colchicum* (cây Bả chó). Tác dụng dược lý chính của colchicin là chống bệnh gút. Thuốc có tác dụng chống viêm yếu và không có tác dụng giảm đau. Thuốc không có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, không có tác dụng đối với nồng độ, tính hòa tan hoặc gắn vào protein huyết thanh của urat trong huyết thanh. Tuy cơ chế tác dụng chống bệnh gút của colchicin chưa được biết đầy đủ, thuốc làm giảm đáp ứng viêm đối với lắng đọng các tinh thể mononatri urat lên các mô của khớp, có thể bằng cách ức chế chuyển hóa, di chuyển, hóa ứng động của bạch cầu đa nhân và/hoặc các chức năng của các bạch cầu khác. Colchicin cũng ngăn cản natri urat lắng đọng bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và làm giảm thực bào nên gián tiếp giảm tạo acid. (tính acid tạo thuận lợi cho các vi tinh thể urat lắng đọng). Khi uống colchicin trong vòng vài giờ đầu đợt gút cấp, trên 90% người bệnh đáp ứng tốt; nếu uống muộn hơn,

sau 24 giờ, chỉ 75% người bệnh đáp ứng tốt. Tuy vậy, colchicin được coi là thuốc đứng hàng thứ hai, vì dễ gây độc khi dùng liều cao, nên có thể dùng để điều trị đợt gút cấp khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp được các thuốc chống viêm không steroid như indometacin, ibuprofen, naproxen.

Tác dụng chống phân bào: Colchicin ức chế giai đoạn giữa (metaphase) và giai đoạn sau (anaphase) của quá trình phân chia tế bào do tác động lên thoi và lên sự biến đổi gel-sol. Sự biến đổi thể gel và thể sol ở các tế bào chưa phân chia cũng bị ức chế. Tác dụng chống phân bào của colchicin gây ra các tác dụng có hại lên các mô đang tăng sinh như tủy xương, da và lông tóc.

Các tác dụng khác: In vitro, colchicin ức chế sự tiết ra protein A amyloid là 1 protein được tế bào gan tổng hợp và là thành phần chủ yếu của nhiễm amyloid trong bệnh Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình.

Colchicin uống gây ra một hội chứng kém hấp thu hồi phục được như giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B_{12}), mỡ, natri, kali, nitơ, xylose và các đường được vận chuyển tích cực khác, như vậy dẫn đến giảm nồng độ cholesterol và caroten trong huyết thanh. Các tác dụng này do colchicin tác động lên niêm mạc hồi tràng. Colchicin làm giảm hoạt tính của lactic dehydrogenase và làm tăng hoạt tính của enzym lysosom của niêm mạc ruột.

Ngoài ra, colchicin còn làm giảm thân nhiệt, ức chế trung tâm hô hấp, co thắt mạch máu làm tăng huyết áp thông qua kích thích trung tâm vận mạch.

Dược động học:

Hấp thu: Colchicin được hấp thu ở ống tiêu hóa và chuyển hóa một phần ở gan. Thuốc và các chất chuyển hóa vào lại đường ruột qua mật và thuốc không chuyển hóa được hấp thu từ ruột (vòng tuần hoàn ruột - gan). Nồng độ colchicin trong huyết tương giảm 1 - 2 giờ sau khi uống và sau đó lại tăng lên, có khả năng là do tái hấp thu thuốc chưa chuyển hóa.

Phân bố: Sau khi tái hấp thu, colchicin nhanh chóng loại khỏi huyết tương và phân bố vào các mô. Colchicin tập trung ở bạch cầu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng phân bố vào các mô khác bao gồm thận, gan, lách và ruột trừ tim, cơ xương, và não. Thuốc phân bố vào sữa mẹ và nếu uống dài ngày với liều 1 - 1,5mg/ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự như nồng độ trong huyết thanh và dao động từ 1,9 đến 8,6 nanogam/ml.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều điều trị duy nhất, colchicin nhanh chóng bị loại khỏi huyết tương; nửa đời trong huyết tương khoảng 20 phút. Nửa đời của thuốc trong bạch cầu khoảng 60 giờ. Colchicin bị khử acetyl một phần ở gan và cũng bị chuyển hóa chậm ở các mô khác. Colchicin và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải vào phân, một số ít vào nước tiểu. Bệnh nhân suy thận nặng đào thải ít hoặc không đào thải colchicin hoặc các chất chuyển hóa vào nước tiểu, làm nửa đời thuốc trong huyết tương kéo dài hơn.

Chỉ định

Đợt cấp của bệnh gút: Colchicin cần uống sớm trong vòng vài giờ đầu, nếu uống muộn sau 24 giờ bị bệnh, kết quả kém hơn.

Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút: Colchicin cần phối hợp với alopurinol hoặc một thuốc acid uric - niệu (như probenecid, sulfinpyrazol) để làm giảm nồng độ urat trong huyết thanh. Liều dự phòng colchicin phải cho trước khi bắt đầu cho alopurinol hoặc liệu pháp acid uric - niệu vì nồng độ urat huyết thanh thay đổi đột ngột có thể thúc đẩy đợt gút cấp. Sau khi nồng độ urat huyết tương đã giảm tới mức mong muốn và không xảy ra đợt gút cấp nào trong vòng 3 - 6 tháng, có thể ngừng colchicin và có thể tiếp tục điều trị đơn độc thuốc làm giảm urat. Colchicin thường phối hợp với probenecid để điều trị dự phòng gút mạn tính.

Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình (Sốt chu kỳ) và nhiễm dạng tinh bột (Amyloidosis).

Viêm khớp trong sarcoidose, viêm khớp kèm theo nốt u hồng ban, viêm sụn khớp cấp có calci hóa.

Chống chỉ định

Suy thận nặng.

Suy gan nặng.

Bệnh đường tiêu hóa nặng.

Bệnh tim nặng hoặc loạn đông máu.

Mẫn cảm với colchicin.

Thận trọng

Khi dùng để điều trị đợt gút cấp: Phải thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng với người mắc bệnh tim, bệnh gan, thận hay bệnh tiêu hóa. Bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược dễ bị ngộ độc do tích tụ thuốc.

Không được tiêm colchicin vào cơ thể theo đường dưới da hay tiêm bắp vì sẽ gây đau nhiều ở chỗ tiêm.

Nhà sản xuất khuyến cáo khi điều trị lâu dài colchicin, phải định kỳ đếm tế bào máu. Ngoài ra, định lượng nồng độ creatinin kinase huyết thanh (CK, creatin phosphokinase, CPK) ít nhất 6 tháng 1 lần ở người suy thận (thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút) vì những bệnh nhân này có tăng nguy cơ bị bệnh cơ và suy tủy.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng colchicin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Colchicin đào thải qua sữa mẹ. Người ta chưa thấy trẻ bị ngộ độc qua đường sữa nhưng người mẹ có thể tránh làm nồng độ thuốc cao trong sữa bằng cách uống thuốc vào buổi tối trước khi ngủ và cho con bú sau 8 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Với liều cao: Ỉa chảy nặng, chảy máu dạ dày - ruột, nổi ban, tổn thương thận.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Viêm thần kinh ngoại biên, rụng tóc, rối loạn về máu (trị liệu dài ngày), giảm tinh trùng (hồi phục được).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ thường gặp nhất khi uống colchicin là buồn nôn, đau bụng, nôn và ỉa chảy. Cần ngừng dùng colchicin nếu có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa trên vì đó là các dấu hiệu báo động sớm về khả năng có thể sẽ bị ngộ độc nặng hơn. Trị liệu chỉ được tiếp tục khi hết các triệu chứng trên và thường sau 24 - 48 giờ. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy hay thuốc làm chậm nhu động ruột để điều trị ỉa chảy do colchicin gây ra.

Điều trị dài ngày: cần theo dõi đều đặn xem người bệnh có bị tác dụng phụ không, kiểm tra đều đặn các tế bào máu, công thức bạch cầu.

Khi có các tác dụng phụ thì phải hiểu đó là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc. Nên ngừng dùng colchicin hoặc phải giảm liều.

Đợt gút cấp: Liều ban đầu là 0,5 - 1,2mg, sau đó cứ cách 1 giờ lại uống 0,50 - 0,60mg hoặc cứ cách 2 giờ lại uống 1 - 1,2mg cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay ỉa chảy. Tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4 - 6mg. Đau và sưng khớp thường giảm sau 12 giờ và thường hết hẳn sau khi dùng thuốc 48 - 72 giờ. Nếu uống lại thì đợt uống mới phải cách lần uống cũ 3 ngày nếu không thì colchicin có thể gây độc vì thuốc có thể bị tích tụ.

Dự phòng viêm khớp gút tái phát (bệnh nhân có 1 hoặc vài đợt cấp mỗi năm): Uống colchicin liều thường dùng 0,6mg/ngày, 3 - 4 lần mỗi tuần. Dự phòng cho người bị gút phải phẫu thuật (ngay cả tiểu phẫu): 0,6mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 3 ngày trước và 3 ngày sau phẫu thuật.

Bệnh sốt chu kỳ (Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình). Dự phòng lâu dài: Uống 1 - 2mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Nếu có rối loạn tiêu hoá, rút liều xuống 0,6mg/ngày. Ở trẻ em, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Colchicin đã được dùng để dự phòng lâu dài: 0,5mg/ngày cho trẻ < 5 tuổi; 1mg/ngày cho trẻ 5 - 10 tuổi; 1,5mg/ngày cho trẻ > 10 tuổi.

Điều trị xơ hóa đường mật nguyên phát: Uống 0,5mg colchicin, 2 lần/ngày, lặp lại nhiều ngày.

Điều trị xơ gan: Mỗi tuần uống 5 ngày, mỗi ngày 1mg.

Liều lượng ở người suy thận và suy gan: Vì thanh thải colchicin bị giảm và nửa đời đào thải tăng ở người suy thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng thuốc ở người có biểu hiện sớm tổn thương thận. Đối với người có thanh thải creatinin vượt quá 50 ml/phút, có thể uống 0,6mg/lần, 2 lần mỗi ngày. Nếu thanh thải creatinin 35 - 50 ml/phút, có thể uống 0,6mg/ngày. Nếu thanh thải creatinin 10 - 34 ml/phút, có thể uống 0,6mg cách 2 - 3 ngày 1 lần. Phải tránh dùng thuốc khi thanh thải creatinin < 10 ml/phút. Colchicin thường không được dùng cho người bệnh làm thẩm phân máu.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời colchicin và ciclosporin làm tăng độc tính của ciclosporin.

Colchicin làm giảm hấp thu vitamin B_{12} do tác động độc đối với niêm mạc ruột non. Sự hấp thu này có thể được phục hồi.

Colchicin có thể tăng đáp ứng với các thuốc giống thần kinh giao cảm và thuốc ức chế thần kinh.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc có thể xảy ra khi dùng liều cao lặp lại nhiều lần hoặc dùng 1 lần. Tử vong đã xảy ra với liều thấp 7mg, tuy có người đã sống sót với liều cao hơn nhiều. Liều gây độc khoảng 10mg. Liều gây chết ở người ước khoảng 65mg. Tử vong đã xảy ra khi tiêm tĩnh mạch liều gây tích lũy 5,5mg.

Ngộ độc colchicin chủ yếu là do ý đồ tự tử. Ngộ độc rất nặng và tỷ lệ tử vong rất cao (30%).

Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi uống thuốc từ 1 đến 8 giờ: Đau bụng nhiều và lan tỏa, nôn nhiều, liệt ruột, ỉa chảy nhiều có thể có máu. Ngoài ra còn có thể bị viêm dạ dày, đau khớp, hạ calci huyết, sốt, phát ban, kể cả ban như sốt hồng ban, sau đó là mất nước dẫn đến thiểu niệu. Tổn thương thận dẫn đến thiểu niệu và đái ra máu. Gan to và các transaminase tăng rất cao. Tổn thương mạch nặng gây sốc và trụy tim mạch. Các rối loạn về máu (tăng bạch cầu rồi sau đó là giảm bạch cầu và tiểu cầu do tổn thương tủy), thở nhanh, rụng tóc (vào ngày thứ 10). Nhược cơ nặng và có thể liệt thần kinh trung ương đi lên trong lúc bệnh nhân vẫn nhận biết được. Tử vong thường xảy ra vào ngày thứ 2 hoặc ngày thứ 3 do rối loạn nước - điện giải, suy hô hấp, trụy tim mạch và nhiễm khuẩn huyết.

Xử trí: Không có thuốc kháng độc đặc hiệu cho ngộ độc colchicin. Mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng đe dọa tính mạng. Dùng 480mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm đau bụng bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thẩm phân máu, cưỡng bức lợi niệu, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

Colchicin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

COTRIMOXAZOL

Tên chung quốc tế: Sulfamethoxazole - Trimethoprim.

Mã ATC: J01E E01.

Loại thuốc: Kháng sinh, hỗn hợp sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5/1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Sulfamethoxazol 400mg + trimethoprim 80mg;

Sulfamethoxazol 800mg + trimethoprim 160mg

Hỗn dịch: Sulfamethoxazol 40mg + trimethoprim 8mg trong 1 ml

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 10 ml và 30 ml chứa: Sulfamethoxazol 80mg/ml và trimethoprim 16mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cotrimoxazol thường có tác dụng diệt khuẩn. Cotrimoxazol là một phối hợp gồm sulfamethoxazol (5 phần) và trimethoprim (1 phần). Cotrimoxazol tác dụng bằng cách ức chế liên tiếp các enzym trong chuyển hóa acid folic. Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng kìm khuẩn bằng cách ức chế sự tạo thành dihydrofolic acid của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin có tác dụng diệt khuẩn và bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành tetrahydrofolic acid từ dihydrofolic acid. Bằng cách ức chế tổng hợp tetrahydrofolic acid, cotrimoxazol ức chế tổng hợp thimidin của vi khuẩn. Sự ức chế 2 bước liên tiếp trong chuyển hóa acid folic đã cho cotrimoxazol tác dụng có tính chất hiệp đồng kháng khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Tác dụng tối ưu *in vitro* chống lại đa số vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol (TMP/SMX) được phối hợp với tỷ lệ 1:5; do sự khác biệt về dược động học của 2 thuốc nên trong cơ thể tỷ lệ nồng độ đỉnh đạt xấp xỉ 1: 20. Tính hiệu quả của cotrimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethroprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm vừa với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm có tính chất hiệp đồng với cotrimoxazol.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E. coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp., Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus* indol dương tính, bao gồm cả *P. vulgaris, H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *S. pneumoniae, Shigella flexneri* và *Shigella sonnei, Pneumocystis carinii* (hiện nay là *Pneumocystis jiroveci*).

Cotrimoxazol có một vài tác dụng đối với *Plasmodium falciparum* và *Toxoplasma gondii*.

Các vi sinh vật thường kháng thuốc là: *Enterococcus, Pseudomonas, Campylobacter*, vi khuẩn kỵ khí, não mô cầu, lậu cầu, *Mycoplasma*.

Kháng thuốc cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

Ở Việt Nam, sự kháng cotrimoxazol phát triển rất nhanh, nhiều vi khuẩn trong các năm 70 - 80 thường nhạy cảm với cotrimoxazol, nay đã kháng mạnh (*Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus* spp., *Enterobacter, Salmonella typhi*...).

Vi khuẩn	% R (1992)	% R (1997)
Salmonella typhi	9,52	85
H. influenzae	31,58	75,7
Str. pneumoniae	44,3	83,9

Tính kháng cotrimoxazol của vi khuẩn khác nhau theo từng vùng (Bắc, Trung, Nam), nông thôn hay thành thị, nên đòi hỏi thầy thuốc có sự cân nhắc lựa chọn thuốc kỹ.

Dược động học

Hấp thu: Cotrimoxazol hấp thu nhanh và tốt ở đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 - 4 giờ một liều duy nhất cotrimoxazol chứa 160mg trimethoprim và 800mg sulfamethoxazol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim là 1 - 2 microgam/ml và của sulfamethoxazol không gắn với protein huyết thanh là 40 - 60 microgam/ml. Sau khi uống nhiều liều, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường lớn hơn 50% nồng độ khi uống một liều duy nhất. Sau khi uống cotrimoxazol, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim trên nồng độ của sulfamethoxazol ở trạng thái ổn định thường là 1: 20.

Sau khi truyền tĩnh mạch 160mg trimethoprim và 800mg sulfamethoxazol cách 8 giờ 1 lần ở người lớn chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 9 và của sulfamethoxazol khoảng 105 microgam/ml. Nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của trimethoprim khoảng 6 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 70 microgam/ml.

Phân bố: Cả 2 thuốc đều phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, bao gồm cả dịch não tủy. Thể tích phân bố của trimethoprim (100 - 120 lít) lớn hơn thể tích phân bố của sulfamethoxazol (12 - 18 lít). Ở người bệnh có màng não không bị viêm, nồng độ trimethoprim trong dịch não tủy bằng 50% và của sulfamethoxazol trong dịch não tủy bằng 40% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Khoảng 44% trimethoprim và khoảng 70% sulfamethoxazol gắn vào protein huyết tương. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều qua nhau thai và ở trong nước ối, nồng độ trimethoprim bằng 80% và nồng độ của sulfamethoxazol bằng 50% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh. Cả hai thuốc đều vào sữa, nồng độ của trimethoprim khoảng 125 và của sulfamethoxazol bằng 10% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

Đào thải: Ở người có chức nặng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim là 8 - 11 giờ, và của sulfamethoxazol bằng 10 - 13 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng tới 15 giờ. Ở người suy thận mạn, nửa đời của sulfamethoxazol có thể gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 7,7 giờ, còn ở trẻ em từ 1 - 10 tuổi khoảng 5,5 giờ. Cả hai thuốc đều chuyển hóa ở gan. Cả hai đào thải nhanh chóng qua thận. Ở người lớn chức năng thận bình thường, khoảng 50 - 60% trimethoprim và 45 - 70% sulfamethoxazol liều uống đào thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Khoảng 80% lượng trimethoprim và 20% lượng sulfamethoxazol tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi.

Chỉ một lượng nhỏ trimethoprim bài tiết vào phân qua mật. Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cotrimoxazol.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính, tái phát ở nữ trưởng thành.

Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cấp ở trẻ em.

Viêm tai giữa cấp ở trẻ em.

Viêm xoang má cấp người lớn.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Lỵ trực khuẩn (tuy nhiên, kháng thuốc phổ biến tăng).

Thuốc hàng hai trong điều trị thương hàn (ceftriaxon hoặc một fluoroquinolon thường được ưa dùng).

Nhiễm khuẩn do *Pneumocystis carinii* (hiện nay *Pneumocystis jiroveci*)

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*).

Chống chỉ định

Suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương; người bệnh được xác định thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic; mẫn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng

Chức năng thận suy giảm; dễ bị thiếu hụt acid folic như người bệnh cao tuổi và khi dùng cotrimoxazol liều cao dài ngày; mất nước; suy dinh dưỡng.

TMP/SMX có thể gây thiếu máu tan huyết ở người thiếu hụt G6PD.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải theo dõi huyết học khi dùng cotrimoxazol, đặc biệt khi có các dấu hiệu rối loạn về máu. Phải ngừng ngay thuốc khi thấy xuất hiện phát ban hoặc có thay đổi bất thường về máu.

Phải đặc biệt theo dõi sát khi dùng thuốc cho người nhiễm HIV vì những người này đặc biệt có tỷ lệ cao về tai biến phụ (sốt, các phản ứng về da và huyết học).

Thời kỳ mang thai

Sulfonamid có thể gây vàng da ở trẻ em thời kỳ chu sinh do việc đẩy bilirubin ra khỏi albumin. Vì trimethoprim và sulfamethoxazol có thể cản trở chuyển hóa acid folic, thuốc chỉ dùng lúc mang thai khi thật cần thiết. Nếu cần phải dùng thuốc trong thời kỳ

có thai, điều quan trọng là phải dùng thêm acid folic. Nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng TMP/SMX. Trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng độc của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở 10% người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hóa (5%) và các phản ứng trên da xảy ra tối thiểu ở 2% người bệnh dùng thuốc: Ngoại ban, mụn phỏng. Các ADR thường nhẹ nhưng đôi khi xảy ra hội chứng nhiễm độc da rất nặng có thể gây chết, như hội chứng Lyell.

TMX/SMX không được dùng cho người bệnh đã xác định bị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ thứ phát do thiếu acid folic hoặc người bệnh bị bệnh gan nặng, có thể viêm gan nhiễm độc.

Hay gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu.

Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẫn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết.

Tâm thần: Ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu:

Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng acid folic 5 - 10mg/ngày có thể tránh được ADR do thiếu acid folic mà không làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Cần chú ý là tình trạng cơ thể thiếu acid folic không được phản ánh đầy đủ qua nồng độ acid folic huyết thanh. Thiếu máu hồng cầu khổng lồ và đôi khi giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu có thể dùng leucovorin (folinic acid). Nếu có dấu hiệu suy tủy ở người dùng cotrimoxazol, phải cho leucovorin liều 5 - 15mg/ngày cho tới khi huyết học trở lại bình thường.

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều thường dùng và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Người bệnh cần được chỉ dẫn uống đủ nước để tránh thuốc kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng để tránh phản ứng mẫn cảm ánh sáng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cotrimoxazol có loại uống và loại tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc tiêm không được tiêm bắp. Dung dịch đậm đặc cotrimoxazol tiêm truyền TMP/SMX phải pha loãng: cứ 5ml dung dịch đậm đặc chứa 80mg trimethoprim pha với 125ml dung dịch glucose 5%. Ở người bệnh phải hạn chế đưa nước, cứ 5 ml dung dịch đậm đặc có thể pha với 75 ml dung dịch tiêm glucose 5%. Sau khi pha với dung dịch glucose, dung dịch không được để lạnh và phải dùng trong vòng 6 giờ. Không được trộn với thuốc hoặc dung dịch khác. Tránh truyền nhanh hoặc bơm thẳng vào tĩnh mạch. Phải loại bỏ dung dịch nếu thấy vẩn đục hoặc có kết tinh. Liều tiêm truyền tương tự như liều uống.

Liều lượng

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp cố định chứa sulfamethoxazol 5mg và trimethoprim 1mg.

Viêm tai giữa cấp: Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên: liều thông thường của cotrimoxazol là 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị thông thường 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli, Proteus, Klebsiella, Morganella morganii* hoặc *Enterobacter*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng:

Người lớn: 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, trong 3 ngày hoặc trong 7 đến 10 ngày.

Trẻ em: 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát (nữ trưởng thành) hoặc viêm tuyến tiền liệt: Điều trị: Liều người lớn 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách 12 giờ 1 lần trong 10 - 14 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát hoặc trong 3 - 6 tháng đối với viêm tuyến tiền liệt. Dự phòng nhiễm khuẩn mạn hoặc tái phát đường tiết niệu: Người lớn liều 40 - 80mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ngày hoặc 3 lần/tuần trong 3 - 6 tháng. Trẻ em từ 2 tháng

tuổi trở lên, liều thông thường 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ/1 lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu ở trẻ em 2 tháng tuổi trở lên và ở người lớn liều thông thường trimethoprim tiêm tĩnh mạch là 8 - 10mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ đều nhau cho cách 6, 8 hoặc 12 giờ/ 1 lần, cho tới 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn:

Người lớn: Liều thông thường 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ 1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

Viêm họng do liên cầu khuẩn: Không dùng thuốc này.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Lỵ trực khuẩn *(S.flexneri hoặc S.sonnei)*:

Người lớn: Liều thông thường 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ 1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em: 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, cho trong 5 ngày. Liều tiêm tĩnh mạch cho trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên và người lớn: 8 - 10mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ bằng nhau cho cách nhau 6, 8 hoặc 12 giờ /1 lần, cho trong 5 ngày.

Bệnh brucella: Trẻ em liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 10mg/kg/ngày (tối đa 480mg/ngày) chia làm 2 liều nhỏ, cho trong 4 - 6 tuần.

Bệnh tả: Người lớn liều 160mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Trẻ em liều trimethoprim 4 - 5mg/kg (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Phối hợp với truyền dịch và điện giải.

Bệnh dịch hạch: Dự phòng cho người tiếp xúc với người bị bệnh dịch hạch phổi. Người lớn liều trimethoprim 320 - 640mg/ngày (trong viên cotrimoxazol) chia làm 2 liều nhỏ đều nhau uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày. Trẻ em ít nhất từ 2 tháng tuổi trở lên: 8mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ bằng nhau, uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii(Pneumocystis jiroveci)*:

Để điều trị: Trẻ em và người lớn: Liều uống hoặc tiêm thông thường của trimethoprim (trong cotrimoxazol uống hoặc tiêm) là 15- 20mg/kg/ngày chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ bằng nhau. Thời gian điều trị thông thường là 14 - 21 ngày.

Để dự phòng tiên phát hoặc thứ phát: Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160mg/1 lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo; liều uống trimethoprim 80mg/1lần/ngày. Dự phòng ở trẻ em, bao gồm cả trẻ nhiễm HIV: Phác đồ uống gián đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150mg/ngày chia làm 2 liều nhỏ, uống trong 3 ngày liền mỗi tuần.

Bệnh toxoplasma: Dự phòng tiên phát ở người lớn và thiếu niên liều trimethoprim uống (trong viên cotrimoxazol) là 160mg/1 lần/ngày hoặc 80mg/1 lần/ngày. Dự phòng tiên phát ở trẻ em nhiễm HIV, liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150/m2/ngày chia làm 2 liều nhỏ.

Người bệnh có chức năng thận suy: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin ml/phút	Liều khuyên dùng
> 30	Liều thông thường
15 - 30	1/2 liều thường dùng
< 15	Không dùng

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người già. Sulfonamid có thể ức chế gắn protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vì vậy giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin trên 25mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Cotrimoxazol ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan, có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin.

Cotrimoxazol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc cho thận ở người ghép thận nhưng có thể hồi phục.

Cotrimoxazol dùng cùng với digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, thường thấy ở người cao tuổi. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết thanh khi phối hợp.

Phối hợp cotrimoxazol với indomethacin có thể làm tăng nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng với cotrimoxazol có thể làm giảm tính hiệu quả của thuốc chống trầm cảm.

Mê sảng nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

Độ ổn định và Bảo quản

Thuốc để tiêm truyền Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30^{o}C). Không được làm lạnh và phải dùng trong vòng 6 giờ sau khi đã pha loãng để truyền.

Thuốc viên và hỗn dịch Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30^{o}C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, bất tỉnh. Loạn tạo máu và vàng da là biểu hiện muộn của dùng quá liều. Ức chế tủy.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày.

Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tủy, người bệnh cần dùng leucovorin (acid folinic) 5 - 15mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.

Thẩm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng khiêm tốn thuốc. Thẩm phân màng bụng không hiệu quả.

Thông tin quy chế

Cotrimoxazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CROMOLYN

Tên chung quốc tế: Cromoglicic acid.

Mã ATC: A07E B01, R01A C01, R03B C01, S01G X01.

Loại thuốc: Thuốc chống dị ứng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung định liều 0,8mg/liều xịt, bình 112 liều, 200 liều.

Bình xịt khí dung qua mũi 5,2mg/liều xịt, bình 100 liều, 200 liều.

Bình phun mù 20mg/2 ml.

Nang bột hít 20mg.

Dung dịch uống 20mg/ml.

Lọ 3,5 ml dung dịch 20mg/ml, 40mg/ml để tra mắt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cromolyn có tác dụng bảo vệ dưỡng bào (mastocyte) đã mẫn cảm không bị mất hạt do các phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể typ IgE gây ra và do đó ngăn không cho giải phóng các chất trung gian phản vệ như histamin, leucotrien. Thuốc có thể tác dụng do làm nghẽn kênh calci ở màng (dưỡng bào) (ngăn calci từ ngoài đi vào trong dưỡng bào). Cromolyn còn giảm đáp ứng quá mức của phế quản. Tuy vậy gần đây 1 số nghiên cứu cho thấy thuốc có tác dụng chống co thắt phế quản do khí lạnh, khi thở sâu, nhanh hoặc dị nguyên. Thuốc tác dụng tại chỗ.

Cromolyn không có tác dụng trực tiếp chống viêm hay kháng histamin, kháng adrenergic, kháng steronin hoặc giống tác dụng của corticosteroid. Thuốc không có tác dụng gây giãn phế quản. Do đó, cromolyn không được dùng để điều trị cơn hen cấp hoặc trạng thái hen. Cromolyn được dùng làm 1 thuốc bổ trợ trong điều trị bệnh hen để giảm số lần cơn hen, giảm ho, giảm xuất tiết đờm, và/hoặc giảm nhu cầu phải dùng thuốc khác (thí dụ corticosteroid) đang dùng. Thuốc cũng được dùng để dự phòng co thắt phế quản do gắng sức hoặc do lạnh, ô nhiễm môi trường. Hiệu quả cromolyn thường có trong vòng 2 - 4 tuần điều trị. Chỉ tiếp tục điều trị cromolyn cho người bệnh có cải thiện về lâm sàng hoặc giảm nhu cầu thuốc đang dùng. Khó tiên đoán được người bị hen nào sẽ đáp ứng tốt với cromolyn. Thông thường, người trẻ tuổi bị hen ngoại lai (test da dương tính) đáp ứng tốt hơn với cromolyn so với người nhiều tuổi bị hen nội tại (test da âm tính).

Dược động học: Chỉ có khoảng 8% lượng thuốc hít vào được hấp thu ở phổi. Phần còn lại được nuốt rồi thải ra ngoài. Khi cromolyn dùng theo các đường khác thì hấp thu kém hơn nhiều (xịt mũi: dưới 7%; nhỏ mắt: 0,03%; uống: 1%). Cromolyn gắn thuận nghịch với protein (60 - 70%). Thuốc phân bố ở gan (84% sau 3 ngày), thận (2% sau 24 giờ); nồng độ thuốc ở dịch não tủy và ở nhau thai là không đáng kể. Thể tích phân bố là 0,13 lít/kg. Cromolyn không bị chuyển hóa và đào thải dưới dạng nguyên vẹn theo phân (80%), nước tiểu (30 - 50%). Dùng theo mọi đường vẫn có thể thấy có cromolyn trong phân. Nửa đời thải trừ là 80 - 90 phút.

Chỉ định

Thuốc bổ trợ trong điều trị hen dai dẳng nhẹ (nghĩa là khi triệu chứng hen ban ngày trên 2 lần/tuần nhưng dưới 1 lần/ngày và triệu chứng hen ban đêm 3 - 4 lần/tháng).

Phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức hay do lạnh, dị nguyên, chất gây ô nhiễm môi trường…).

Viêm mũi dị ứng.

Viêm kết mạc dị ứng.

Bệnh thâm nhiễm dưỡng bào (mastocytosis).

Chống chỉ định

Quá mẫn với cromolyn hay với một thành phần của chế phẩm; thở khò khè cấp.

Dùng dạng thuốc khí dung có định liều cho người bị bệnh mạch vành hoặc loạn nhịp tim (do thuốc khí dung có chất đẩy clorofluorocarbon).

Thận trọng

Cromolyn không phải là thuốc làm giãn phế quản, nên không được dùng để điều trị cơn hen cấp, nhất là trạng thái hen.

Phải khuyến cáo người bệnh không dùng đường uống để điều trị hen phế quản vì thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa.

Cần khuyến cáo người bệnh dùng cromolyn đường hít qua miệng phải dùng thuốc cách nhau đều đặn và thuốc không làm bệnh đỡ ngay, mà phải dùng liên tục đều đặn trong vòng 2 - 4 tuần mới có tác dụng.

Cần thận trọng khi giảm liều hoặc ngừng cromolyn ở người hen vì cơn hen có thể trở lại.

Khi điều trị cromolyn, có thể thận trọng giảm dần liều corticosterid, nhưng nếu hen lại nặng lên, hoặc khi có stress, phẫu thuật, chấn thương hoặc 1 bệnh nặng khác, phải dùng trở lại corticosteroid đầy đủ.

Có thể phải giảm liều hoặc ngừng cromolyn nếu người bệnh bị suy thận hoặc gan vì cromolyn natri bài tiết qua mật và nước tiểu.

Phải ngừng cromolyn khi có viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin trong khi điều trị hít qua miệng.

Phải ngừng thuốc xịt mũi khi bị viêm xoang.

Thuốc nhỏ mắt có thể gây rát bỏng ở mặt. Không dùng kính sát tròng hoặc thuốc nhỏ mắt khác khi đang dùng dung dịch nhỏ mắt cromolyn natri, nếu chưa có ý kiến của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc không có ảnh hưởng xấu lên thai nhưng chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu đáng tin cậy.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Kích ứng miệng, buồn nôn, đau dạ dày, viêm dạ dày ruột (ở người bị hen, các triệu chứng thường là nhẹ và sẽ hết khi ngừng thuốc).

Mắt: Đau nhói hay đau rát ở mắt thoáng qua (dùng trong nhãn khoa), co đồng tử.

Hô hấp: Kích ứng họng, co thắt phế quản nhẹ.

Da: Viêm da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hô hấp: Co thắt phế quản nặng, thâm nhiễm phổi kèm theo tăng bạch cầu ái toan.

Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện.

Phản ứng quá mẫn (trong điều trị hen) có thể xảy ra vài phút sau khi hít thuốc: ngứa, nổi mày đay, thở khò khè, hạ huyết áp, phù nề miệng - họng, phù mạch mặt, yếu cơ, suy hô hấp, tăng bạch cầu ái toan, xuất hiện kháng thể kháng nhân trong huyết thanh. Thôi dùng thuốc và có hay không dùng corticoid sẽ làm mất các triệu chứng trên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc. Không được dùng lại cromolyn cho người đã bị tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Hen:

Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 đến 6 tuần.

Cần bổ sung cromolyn vào trị liệu đã có khi người bệnh đã ổn định về mặt lâm sàng (đã qua cơn cấp tính, đường dẫn khí thông, người bệnh thở dễ dàng). Trị liệu khác vẫn cần phải được tiếp tục cho đến khi có tiến bộ lâm sàng do tác dụng của cromolyn và nhờ đó có thể giảm dần liều các thuốc khác.

Thuốc xịt có định liều: Liều ban đầu nên dùng để điều trị hen ở trẻ từ 5 tuổi trở lên là 2 lần xịt (800 microgram/mỗi lần xịt) bằng bình xịt, ngày 4 lần cách đều nhau. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần phải dùng corticosteroid nữa thì có

thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi thì có thể cần phải tăng liều cromolyn và/hoặc các thuốc khác.

Dung dịch phun sương: Để điều trị hen, liều được khuyên dùng cho trẻ trên 2 tuổi là 20mg (lượng thuốc có trong một ống thuốc nước 2 ml) ngày 4 lần cách đều nhau bằng máy phun sương. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần thiết phải dùng corticosteroid nữa thì có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi có thể cần phải tăng liều cromolyn và/ hoặc các thuốc khác.

Dự phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức, lạnh hay do ô nhiễm môi trường:

Thuốc xịt có định liều: 2 lần xịt thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây cơn; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.

Dung dịch phun sương: Thường dùng 20mg qua máy phun sương, hít thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây xuất hiện cơn; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.

Viêm mũi dị ứng:

Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên là xịt vào mỗi bên mũi 1 liều 5,2mg, ngày 3 hoặc 4 lần cách đều nhau; có thể kéo dài đến 12 tuần. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau từ 2 đến 4 tuần. Duy trì: 5,2mg vào mỗi bên mũi cách 8 - 12 giờ/lần. Khi cần, có thể tăng tới 6 lần/ngày.

Viêm kết mạc dị ứng:

Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên là từ 1 đến 2 giọt dung dịch cromolyn 4% dùng cho nhãn khoa (1 giọt chứa khoảng 1,6mg cromolyn natri) vào mỗi mắt, ngày 4 - 6 lần cách đều nhau. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau từ vài ngày đến 6 tuần. Không được dùng quá số lần quy định (4 - 6 lần/ngày).

Bệnh thâm nhiễm dưỡng bào (mastocytosis):

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 200mg natri cromolyn, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước bữa ăn và lúc đi ngủ.

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 100mg, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 2 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 20mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 lần. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân này, thuốc chỉ được thăm dò dùng đối với trẻ có bệnh nặng, mà lợi ích rõ ràng vượt trội so với nguy hại.

Nếu sau 2 - 3 tuần dùng thuốc với liều khởi đầu mà đáp ứng không đạt thì có thể tăng liều tùy theo đáp ứng lâm sàng nhưng không được vượt quá 20mg/kg mỗi ngày cho trẻ dưới 6 tháng tuổi, 30mg/kg mỗi ngày cho trẻ từ 6 tháng đến 2 năm tuổi, hoặc 40mg/kg cho người lớn và trẻ từ 2 năm tuổi trở lên.

Khi mà đáp ứng điều trị đã đạt được, thì cần thăm dò giảm dần cho tới liều tối thiểu có hiệu quả, duy trì dài hạn để đề phòng tái phát.

Tương tác thuốc

Cromolyn dùng trong nhãn khoa có thể được dùng đồng thời với atropin sulfat nhỏ mắt, với thuốc nhỏ mắt prednisolon acetat 1% cộng phenylephrin 0,12%.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô, mát, nhiệt độ không quá 30ºC, tránh ánh sáng mặt trời.

Không được chọc thủng hoặc đốt các bình đựng thuốc, ngay cả khi đã dùng hết thuốc.

Quá liều và xử trí

Không cần biện pháp đặc biệt nào. Chỉ cần theo dõi lâm sàng.

CYANOCOBALAMIN VÀ HYDROXOCOBALAMIN

Tên chung quốc tế: Cyanocobalamin and hydroxocobalamin.

Mã ATC: B03B A01, B03B A03.

Loại thuốc: Thuốc chống thiếu máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hàm lượng từ 10 microgam đến 1500 microgam.

Viên nén phối hợp vitamin B_{12} và các vitamin khác.

Ống tiêm 30 microgam/1 ml, 100 microgam/1 ml, 500 microgam/1 ml, 1mg/1 ml.

Ống tiêm phối hợp vitamin B_{12} và các vitamin khác.

Gel cyanocobalamin dùng đường mũi 0,5mg/0,1 ml

Lọ bột đông khô pha thuốc tiêm hydroxocobalamin 2,5 g (để điều trị ngộ độc cyanid)

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin B_{12} là tên gọi chung cho một nhóm các hợp chất có chứa cobalt (các cobalamin), trong đó cyanocobalamin và hydroxocobalamin là hai thuốc chính được dùng trong lâm sàng. Trong cơ thể người, các cobalamin này tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin (mecobalamin) và 5-deoxyadenosylco- balamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và myelin. Methylcobalamin rất cần để tạo methionin và dẫn chất là S-adenosylmethionin từ homocystein.

Methylcobalamin cũng liên quan chặt chẽ với acid folic trong một số con đường chuyển hóa quan trọng. Khi nồng độ vitamin B_{12} không đủ sẽ gây ra suy giảm chức năng của một số dạng acid folic cần thiết khác ở trong tế bào. Bất thường về huyết học ở những người bệnh thiếu vitamin B_{12} là do quá trình này. 5-deoxyadenosylcobalamin rất cần cho sự đồng phân hóa, chuyển L-methylmalonyl CoA thành succinyl CoA. Vitamin B_{12} rất cần thiết cho tất cả các mô có tốc độ sinh trưởng mạnh như các mô tạo máu, ruột non, tử cung. Thiếu vitamin B_{12} có thể gây tổn thương không hồi phục ở hệ thống thần kinh, myelin bị phá hủy, đã thấy các tế bào thần kinh ở cột sống và vỏ não bị chết, gây ra một số triệu chứng thần kinh như dị cảm ở bàn tay, chân, mất phản xạ gân xương, lú lẫn, mất trí nhớ, ảo giác, rối loạn tâm thần. Các tổn thương thần kinh này có thể xảy ra mà không có thay đổi trong hệ thống tạo máu. Vì vậy thiếu hụt vitamin B_{12} cũng cần phải đặt ra đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ hoặc có biểu hiện tâm thần ngay cả khi không có thiếu máu. Cơ chế gây tổn

thương thần kinh do thiếu vitamin B_{12} còn chưa được biết rõ, có thể do thiếu hụt methionin synthetase và do methionin không chuyển được sang S-adenosylmethionin.

Các chỉ định của cyanocobalamin và hydroxocobalamin tương tự như nhau, nhưng trong điều trị hydroxocobalamin đã hoàn toàn thay thế cyanocobalamin vì được giữ trong cơ thể lâu hơn và để điều trị duy trì có thể cho cách nhau tới 3 tháng. Trong điều trị thiếu vitamin B12 bằng cyanocobalamin, tổn thương dây thần kinh thị giác có thể nặng lên. Hydroxocobalamin còn có ái lực mạnh đối với ion cyanid nên đã được dùng làm thuốc giải độc khi nhiễm độc cyanid. Tuy vậy, một số người bệnh điều trị bằng hydroxocobalamin đã thấy xuất hiện kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II.

Dạng gel dùng trong mũi khi các triệu chứng về huyết học đã giảm sau khi tiêm vitamin B_{12}.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, vitamin nhóm B được hấp thu ngay ở đường tiêu hóa.

Vitamin B_{12} được hấp thu ở nửa cuối hồi tràng.

Khi tới dạ dày, dưới tác dụng của dịch vị, vitamin B_{12} được giải phóng từ protein thức ăn, sau đó được gắn với yếu tố nội tại (một glycoprotein do tế bào thành dạ dày tiết ra) tạo thành phức hợp vitamin B_{12} - yếu tố nội tại. Khi phức hợp này xuống tới phần cuối hồi tràng sẽ gắn vào các thụ thể trên niêm mạc hồi tràng, sau đó được hấp thu tích cực vào tuần hoàn. Để gắn vào thụ thể, cần phải có calci và pH > 5,4. Hấp thu giảm ở những người thiếu yếu tố nội tại, hội chứng kém hấp thu, bị bệnh hoặc bất thường ở ruột hoặc sau cắt dạ dày. Một lượng nhỏ vitamin B12 cũng được hấp thu thụ động qua khuếch tán.

Vào máu, vitamin B_{12} gắn vào transcobalamin II là một globulin trong huyết tương để được vận chuyển tới các mô. Hydroxocobalamin gắn với transcobalamin nhiều hơn và được giữ lại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

Gan là nơi chứa tới 90% lượng dự trữ của vitamin B_{12}, một số dự trữ ở thận.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 8 - 12 giờ và sau tiêm bắp 1 giờ. Sau liều dùng qua đường mũi, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cyanocobalamin đạt được trong 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng của chế phẩm dùng đường mũi đạt khoảng 7 - 11% so với tiêm bắp.

Chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 6 ngày.

Vitamin B_{12} được thải trừ qua mật và có chu kỳ gan - ruột. Vitamin B_{12} vượt quá nhu cầu hàng ngày được thải qua nước tiểu phần lớn dưới dạng không chuyển hóa.

Vitamin B_{12} qua được nhau thai và phân phối vào sữa mẹ

Chỉ định

Điều trị và dự phòng thiếu vitamin B_{12}.

Phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ kèm thiếu vitamin B_{12} sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu.

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác.

Dùng trong nghiệm pháp Schilling để kiểm tra sự hấp thu và tình trạng thiếu vitamin B_{12}.

Hydroxocobalamin có thể dùng điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's. Điều trị sai sót bẩm sinh của chuyển hóa vitamin B_{12}. Điều trị ngộ độc cyanid.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với các cobalamin.

U ác tính, do vitamin B_{12} làm tăng trưởng các mô có tốc độ sinh trưởng cao, nên có nguy cơ làm u tiến triển.

Không dùng cyanocobalamin điều trị bệnh Leber's hoặc giảm thị lực do hút thuốc lá.

Thận trọng

Không chỉ định khi chưa có chẩn đoán xác định.

Thường xuyên theo dõi máu của người bệnh.

Đa số thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ là do thiếu vitamin B_{12} hoặc acid folic. Nhất thiết phải xác định được nguyên nhân trước khi điều trị, không được dùng acid folic để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ chưa xác định được nguyên nhân, trừ khi phối hợp với vitamin B_{12}, nếu không sẽ thúc đẩy tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B_{12}.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ trên người. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng vitamin B_{12} với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi dùng với liều điều trị, cần cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy hại tiềm năng cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin B_{12} có phân phối vào sữa mẹ. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng thuốc với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi phải dùng vitamin B_{12} cho người mẹ trong trường hợp bệnh lý, cho con bú không phải là một chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng dị ứng tuy hiếm gặp, nhưng đôi khi rất nặng có thể gây chết người sau khi tiêm các chế phẩm có cobalamin. Đã có kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin - transcobalamin II trong quá trình điều trị bằng hydroxocobalamin.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, đau đầu, hoa mắt, co thắt phế quản, phù mạch miệng - hầu.

Ngoài da: Phản ứng dạng trứng cá, mày đay, ban đỏ, ngứa.

Đau, xơ cứng tại chỗ tiêm, tụ máu ở chi sau khi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn

Loạn nhịp tim thứ phát do hạ kali máu khi bắt đầu điều trị

Cyanocobalamin dùng đường mũi có thể gây viêm mũi, buồn nôn, đau đầu.

Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nước tiểu màu đỏ, ban đỏ, ban dạng trứng cá, tăng huyết áp, buồn nôn, nhức đầu, giảm bạch cầu lympho, phản ứng tại vị trí truyền.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết, trừ phản ứng phản vệ. Phải điều trị cấp cứu phản ứng phản vệ bằng tiêm adrenalin, hô hấp nhân tạo, thở oxy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cyanocobalamin và hydroxocobalamin thường dùng đường tiêm bắp. Cyanocobalamin cũng dùng đường uống và đường mũi. Uống cyanocobalamin có thể dùng để điều trị hoặc phòng ngừa thiếu hụt vitamin B_{12} do chế độ ăn.

Cobalamin cũng có thể dùng đường dưới lưỡi, hiệu quả tương tự như dùng đường uống.

Cách dùng hiện nay có 2 khuynh hướng: Dùng liều cao (Anh) và dùng liều thấp (Mỹ)

Liều lượng:

Dùng liều cao:

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác không kèm tổn thương thần kinh:

Liều người lớn và trẻ em:

Hydroxocobalamin (hoặc cyanocobalamin) tiêm bắp 250 - 1000 microgam, cách một ngày tiêm một lần trong 1 - 2 tuần, sau đó mỗi tuần tiêm bắp 250 microgam đến khi số lượng tế bào máu trở lại bình thường. Điều trị duy trì: 1000 microgam hydroxocobalamin tiêm bắp cách 2 - 3 tháng một lần (tiêm hàng tháng nếu dùng cyanocobalamin).

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác kèm tổn thương thần kinh: Hydroxocobalamin lúc đầu tiêm bắp 1000 microgam, cách một ngày tiêm một lần cho đến khi bệnh không cải thiện thêm nữa, sau đó cách 2 tháng cho tiêm bắp một lần 1000 microgam.

Dự phòng thiếu máu do thiếu vitamin B_{12}: Tiêm bắp hydroxocobalamin 1000 microgam, cách 2 - 3 tháng tiêm một lần, hoặc cyanocobalamin 250 - 1000 microgam, mỗi tháng tiêm một lần.

Thiếu vitamin B_{12} do chế độ ăn (ăn chay...): Cyanocobalamin uống 50 - 150 microgam/ngày giữa bữa ăn.

Dùng liều thấp:

Điều trị thiếu hụt vitamin B_{12}:

Tiêm bắp cyanocobalamin 100 microgam/ngày trong 7 ngày, sau đó cách một ngày tiêm một lần trong 7 ngày tiếp theo, sau đó cách 3 - 4 ngày tiêm một lần trong 2 - 3 tuần; hoặc hydroxocobalamin 30 - 50 microgam tiêm bắp hàng ngày trong 5 - 10 ngày.

Liều duy trì: (cả cyanocobalamin và hydroxocobalamin) tiêm bắp 100 - 200 microgam mỗi tháng một lần, dựa vào kết quả theo dõi về huyết học. Hoặc cyanocobalamin dùng đường mũi mỗi lần 500 microgam, mỗi tuần một lần. Liều uống tới 1000 microgam cyanocobalamin đã được dùng. Ở người bệnh có hấp thu bình thường qua đường tiêu hóa, liều 1 - 25 microgam/ngày được coi là đủ để bổ sung cho chế độ ăn.

Các triệu chứng về huyết học thường cải thiện nhanh, các triệu chứng thần kinh thường cải thiện chậm hơn, một số trường hợp không giảm hoàn toàn.

Cobamamid và mecobalamin cũng được dùng trong thiếu hụt vitamin B_{12}.

Trẻ em:

Điều trị thiếu hụt vitamin B_{12}: Hydroxocobalamin tiêm bắp 30 - 50 microgam mỗi ngày trong 2 tuần hoặc lâu hơn (tổng liều 1 - 5mg).

Liều duy trì: Tiêm bắp 100 microgam mỗi tháng một lần khi cần thiết (tiêm suốt đời)

Lưu ý: Cyanocobalamin tiêm có chứa chất Bảo quản benzyl alcohol không dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non vì có thể gây độc dẫn đến tử vong.

Điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's: Hydroxocobalamin liều khởi đầu là tiêm bắp 1000 microgam mỗi ngày trong 2 tuần, sau đó mỗi lần 1000 microgam, 2 lần trong một tuần cho đến khi các triệu chứng không cải thiện thêm, sau đó 1000 microgam mỗi 1 - 3 tháng.

Rối loạn chuyển hóa acid amino (một số người bệnh có homocystein niệu hoặc acid methylmalonic niệu): Tiêm bắp liều khởi đầu 1mg mỗi ngày, trong 5 - 7 ngày ở trẻ từ 1 tháng tuổi. Giảm liều theo đáp ứng, tới 1mg một lần hoặc hai lần hàng tuần. Một số trẻ đáp ứng với liều duy trì 5 - 10mg một lần hoặc hai lần mỗi tuần bằng đường uống.

Điều trị ngộ độc cyanid: Dùng cùng với sự hỗ trợ tuần hoàn và hô hấp. Liều bắt đầu dùng cho người lớn là 5 g truyền tĩnh mạch trong 15 phút (khoảng 15 ml/phút). Tùy vào mức độ ngộ độc và đáp ứng lâm sàng, có thể truyền liều thứ hai 5 g, tổng liều là 10 g. Tốc độ truyền liều thứ hai từ 15 phút tới 2 giờ, tùy theo chỉ định lâm sàng.

Chuẩn bị dung dịch truyền: Mỗi lọ 2,5 g hydroxocobalamin được pha trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu không sẵn dung dịch natri hydroclorid 0,9%, có thể dùng dung dịch dextrose 5% hoặc ringer lactat. Sau khi pha loãng, phải úp ngược lọ nhiều lần, nhưng không lắc trong ít nhất 30 giây trước khi truyền. Dung dịch đã pha ổn định trong 6 giờ ở nhiệt độ không quá 40ºC, không làm đông lạnh.

Dùng để chẩn đoán thiếu vitamin B_{12}: Test Schilling. Phải dùng vitamin B_{12} gắn phóng xạ ^{57}Co hoặc ^{58}Co uống cùng với tiêm bắp vitamin B_{12}. Lấy nước tiểu 24 giờ để tìm lượng vitamin B_{12} được đào thải.

Tương tác thuốc

Hấp thu vitamin B_{12} từ đường tiêu hóa có thể bị giảm khi dùng cùng neomycin, acid aminosalicylic, các thuốc kháng thụ thể histamin H_2 và colchicin.

Nồng độ trong huyết thanh có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống.

Cloramphenicol dùng ngoài đường tiêu hóa có thể làm giảm tác dụng của vitamin B_{12} trong bệnh thiếu máu.

Tác dụng điều trị của vitamin B_{12} có thể bị giảm khi dùng đồng thời với omeprazol. Omeprazol làm giảm acid dịch vị, nên làm giảm hấp thu vitamin B_{12}. Nếu dùng phối hợp, nên tiêm vitamin B_{12}.

Độ ổn định và Bảo quản

Cyanocobalamin dạng viên: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30ºC, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Cyanocobalamin dạng gel và cyanocobalamin, hydroxocobalamin dạng tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30ºC, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh

Tương kỵ

Có thể trộn vitamin B_{12} trong dung dịch với vitamin B1, vitamin B6 hoặc với sắt fumarat, acid ascorbic, acid folic, đồng sulfat, hoặc với fructose sắt và acid folic trong một số dạng thuốc tiêm.

Cyanocobalamin tương kỵ với dung dịch warfarin natri tiêm.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin.

Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nếu quá liều xảy ra, điều trị trực tiếp các triệu chứng, có thể thẩm phân máu trong trường hợp độc tính liên quan rõ rệt đến hydroxocobalamin.

Thông tin quy chế

Cyanocobalamin và hydroxocobalamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CYCLOPHOSPHAMID

Tên chung quốc tế: Cyclophosphamide.

Mã ATC: L01A A01.

Loại thuốc: Tác nhân alkyl hóa chống ung thư; thuốc giảm miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén 25 mg, 50 mg (cyclophosphamid khan).

Dạng tiêm: Bột pha tiêm (cyclophosphamid khan): Lọ 500 mg, 1 g, 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hóa chống ung thư, thuộc nhóm oxazaphosphorin. Thuốc là một "tiền dược'' chỉ tác dụng khi vào trong cơ thể được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa có hoạt tính và cyclophosphamid hoạt động như một tác nhân alkyl hoá, ngăn cản DNA sao chép và RNA phiên mã, cuối cùng dẫn đến phá vỡ chức năng acid nucleic. Thuốc cũng có đặc tính phosphoryl hóa làm tăng độc cho tế bào. Trái với nhiều thuốc chống ung thư khác, tác dụng của các

thuốc alkyl hóa tuy phụ thuộc vào sự tăng sinh của tế bào nhưng không có tính chất đặc hiệu đối với chu trình phân chia tế bào và thuốc có thể tác động vào bất kỳ giai đoạn nào của chu trình tế bào. Tuy vậy, độc tính thường bộc lộ khi tế bào vào pha S (tổng hợp). Tế bào tỏ ra nhạy cảm với thuốc ở cuối G_1 hoặc S hơn là ở G_2, gián phân. Độc tính đối với tế bào của cyclophosphamid tuy tương tự như các thuốc alkyl hóa khác nhưng cũng có những điểm khác. Thuốc làm giảm tiểu cầu ít hơn trong khi đó làm rụng tóc nhiều hơn. Không có các biểu hiện nặng cấp hay muộn ở hệ thần kinh dù dùng liều thông thường hay dùng liều cao. Tuy nhiên, có thể gây buồn nôn hoặc nôn. Thuốc không gây rộp da hoặc kích ứng tại chỗ.

Cyclophosphamid còn có hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh. Cơ chế tác dụng cũng tương tự như cơ chế chống ung thư. Cả 2 tế bào B và T đều bị cyclophosphamid tác động tuy độc tính cao hơn ở tế bào B vì tốc độ hồi phục chậm hơn. Hậu quả là thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch thể dịch lớn hơn. Cyclophosphamid có tác dụng không đồng đều đối với miễn dịch qua trung gian tế bào T, có một số đáp ứng qua trung gian tế bào bị ức chế, một số khác lại bị kích thích.

Dược động học

Hấp thu: Cyclophosphamid sau khi uống được hấp thu tốt, khả dụng sinh học lớn hơn 75%. Nồng độ cyclophosphamid tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ. Nồng độ các chất chuyển hóa của cyclophosphamid đạt mức tối đa khoảng 2 - 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một liều.

Phân bố: Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa được phân bố khắp cơ thể, bao gồm não và nước não tủy, nhưng có thể nồng độ không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não. Cyclophosphamid đi qua nhau thai và vào sữa mẹ. Thể tích phân bố của cyclophosphamid là 0,48 - 0,71 lít/kg. Mức độ liên kết của thuốc dạng không biến đổi với protein huyết tương thấp (dao động từ 0 đến 10%), nhưng một số sản phẩm chuyển hóa lại liên kết ở mức lớn hơn 60%.

Đào thải: Nửa đời trong huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch cyclophosphamid dao động từ 3 - 12 giờ; tuy nhiên, thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa có thể phát hiện trong huyết thanh tới 72 giờ sau khi tiêm.

Cyclophosphamid được chuyển hóa ở gan nhờ hệ thống enzym oxidase có chức năng hỗn hợp của microsom ở gan thành 4-hydroxycyclophosphamid cân bằng với aldophosphamid. Nhờ enzym, 4-hydroxycyclophosphamid chuyển hóa thành 4-ketocyclophosphamid, và aldophosphamid có thể chuyển hóa thành carboxyphosphamid, phosphoramid mù tạt và acrolein. Phosphoramid mù tạt và acrolein làm thuốc có độc tính đối với tế bào, còn 4-ketocyclophosphamid và carboxyphosphamid không có hoạt tính sinh học thực sự. Tuy vậy, vẫn còn tranh cãi về độc tính của 4-ketocyclophosphamid.

Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải vào nước tiểu, khoảng 36 - 99% liều đào thải trong vòng 48 giờ, trong số lượng đào thải có khoảng 5 - 30% thuốc không đổi.

Chỉ định

Cyclophosphamid thường được phối hợp với nhiều thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính khác nhau gồm:

Các u lympho ác tính: U lympho Hodgkin và không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho lymphoblast, u lympho tế bào hỗn hợp và u lympho mô bào.

Đa u tủy xương.

Bệnh bạch cầu mạn tính thể lymphocyt: Cyclophosphamid được coi là 1 trong những thuốc được chọn, thuốc được phối hợp với busulfan để chuẩn bị trước khi ghép khác gen cùng loài tế bào tiền sinh huyết học cho người bị bệnh bạch cầu mạn tủy bào. Bệnh bạch cầu cấp thể nguyên bào lympho, đặc biệt ở trẻ em.

U sùi dạng nấm (giai đoạn muộn) còn gọi là u lympho tế bào T ở da.

U nguyên bào thần kinh: Cyclophosphamid dùng đơn độc hoặc tốt hơn nên dùng phối hợp.

Ung thư buồng trứng.

U nguyên bào võng mạc.

Ung thư vú.

Ung thư phổi tế bào nhỏ.

Sarcom: Sarcom cơ vân.

Các chỉ định khác: Liều cao: Chuẩn bị cho ghép tủy hoặc cơ quan tự thân hoặc khác gen cùng loài. Liều thấp: Viêm đa khớp dạng thấp tiến triển, bệnh u hạt Wegener, một số dạng luput ban đỏ lan tỏa cấp tính nặng, bệnh thận tự miễn kháng corticosteroid. Do cyclophosphamid có tiềm năng gây nhiều tai biến nặng, nên phải thận trọng khi dùng thuốc để ức chế miễn dịch và chỉ dùng khi bệnh tự miễn đã kháng corticosteroid hoặc các thuốc khác ít độc hơn hoặc chỉ dùng hạn chế ngắn ngày khi có thể.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Đã bị viêm bàng quang xuất huyết từ trước, nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp.

Vaccin phòng bệnh sốt vàng, vaccin sống giảm độc lực. Đang bị hoặc mới bị thủy đậu, zona.

Thận trọng

Cyclophosphamid là một thuốc rất độc có chỉ số điều trị thấp nên phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng và phải được giám sát liên tục.

Vì thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch nên dễ bị nhiễm khuẩn hoặc dễ gây xuất huyết. Cần hướng dẫn người bệnh khi thấy sốt, đau họng hoặc chảy máu bất thường, phải báo ngay thầy thuốc. Phải giám sát huyết học cẩn thận, ít nhất mỗi tuần một lần trong vài tháng đầu điều trị hoặc cho tới khi đạt được liều duy trì, sau đó cách 2 - 3 tuần/1 lần. Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng nên có thể dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Để phòng viêm bàng quang xuất huyết, cần khuyên người uống nhiều nước và đi tiểu luôn. Cần hướng dẫn người bệnh tăng uống nước trong 24 giờ trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi dùng cyclophosphamid. Đồng thời phải thường xuyên kiểm tra nước

tiểu tìm hồng cầu vì thường xuất hiện trước khi xảy ra viêm bàng quang xuất huyết. Vì biến chứng này có thể gây tử vong, nên phải ngừng thuốc ngay.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng hoặc virut (thủy đậu, zona) đặc biệt những người đang dùng hoặc mới dùng liệu pháp corticosteroid. Phải ngừng hoặc giảm liều cyclophosphamid.

Phải dùng thận trọng cyclophosphamid cho người cắt bỏ tuyến thượng thận vì độc tính của cyclophosphamid có thể tăng. Có thể cần thiết phải điều chỉnh cả hai liều lượng corticoid thay thế và cyclophosphamid.

Phải thận trọng dùng cyclophosphamid cho người bị giảm bạch cầu nặng, giảm tiểu cầu, thâm nhiễm tế bào ung thư vào tủy xương, liệu pháp xạ trị trước đây hoặc dùng các thuốc độc tế bào khác, suy gan hoặc thận.

Người bệnh cần được thông báo dùng liều cao cyclophosphamid có thể gây độc cho tuyến sinh dục.

Thời kỳ mang thai

Cyclophosphamid gây sẩy thai, gây biến dị và gây quái thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cả vợ và chồng đều phải áp dụng các biện pháp tránh thai tích cực trong thời gian dùng thuốc và tối thiểu 3 tháng sau điều trị thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Cyclophosphamid tích tụ trong sữa mẹ với số lượng có nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Các bà mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng cyclophosphamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cyclophosphamid có tác dụng ức chế mọi tế bào tăng sinh trong cơ thể, đặc biệt là các tế bào tủy xương và các tế bào biểu mô đường tiêu hóa. Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều liên quan tới liều sử dụng. Ức chế tủy xương là tác dụng không mong muốn dễ gặp khi dùng liều cao điều trị cấp, nên cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, viêm niêm mạc.

Da: Ngoại ban, ban da, đỏ bừng mặt, nổi mày đay, rụng tóc lông.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang vô khuẩn, đái máu vi thể và đái máu đại thể.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Mắt: Viêm kết mạc.

Gan: Vàng da.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Rối loạn chức năng tim (dùng liều cao), suy tim sung huyết.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Da: Sạm da/móng tay.

Thận: Hoại tử ống thận.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Độc tính tim, hoại tử tim hoặc viêm cơ tim xuất huyết.

Hô hấp: Sung huyết mũi, xơ phổi kẽ.

Tiết niệu sinh dục: Vô kinh, không có tinh trùng.

Bộ phận khác: Khối u thứ phát, phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một trong những ADR thường gặp khi dùng cyclophosphamid là nhiễm độc huyết học, nhưng thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Giảm bạch cầu được coi là tác dụng chờ đợi của liệu pháp cyclophosphamid và có thể nặng. Giảm bạch cầu thấp nhất thường vào 8 - 15 ngày sau một liều đơn cyclophosphamid và thường hồi phục trong vòng 17 - 28 ngày. Giảm tiểu cầu ít phổ biến hơn, thấp nhất vào 10 - 15 ngày sau khi dùng thuốc và thường ít nặng.

Buồn nôn, nôn thường hay xảy ra với cyclophosphamid, đặc biệt khi dùng liều cao. Nôn có thể xảy ra cấp tính trong vòng 24 giờ điều trị, hoặc muộn trên 24 giờ hoặc buồn nôn, nôn trước khi uống liều sau. Có thể dùng các thuốc chống nôn (thí dụ domperidon, ondansetron, metoclorpramid). Nếu không đỡ, cho thêm lorazepam (1 - 2 mg uống). Khi thật cần thiết, thận trọng dùng dexamethason (6 - 10 mg uống).

Viêm bàng quang xuất huyết vô khuẩn xảy ra tới 20% người bệnh (đặc biệt trẻ em) khi điều trị lâu dài cyclophosphamid. Phải hướng dẫn người bệnh uống nhiều nước trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi điều trị cyclophosphamid và phải đi tiểu nhiều lần. Phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu, tìm hồng cầu. Đái ra máu thường tự hết sau vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng cũng có khi kéo dài vài tháng. Có thể dự phòng viêm bàng quang xuất huyết bằng mesna (natri 2-mercaptoe- thanesulfonat).

Rụng tóc xảy ra khoảng 33% người bệnh khoảng 3 tuần sau khi bắt đầu diều trị, nhưng thường hồi phục. Nguy hiểm nhất là xơ phổi kẽ và nhiễm độc tim thường gây tử vong khi dùng cyclophosphamid liều cao. Cần phát hiện sớm các biểu hiện khó thở, suy tim để ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Chỉ được sử dụng cyclophosphamid tại nơi có phương tiện theo dõi thường xuyên các thông số huyết học, sinh hóa và lâm sàng trước, trong và sau khi sử dụng thuốc và theo sự hướng dẫn của chuyên gia ung thư. Cyclophosphamid thường được dùng theo đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Nếu để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, bột tiêm cyclophosphamid (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm dung dịch natri clorid vô khuẩn 0,9 %. Nếu để truyền tĩnh mạch, bột cyclophosphamid để tiêm (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng thêm nước vô khuẩn để tiêm. Dung dịch này *nhược trương không được tiêm trực tiếp vào*

tĩnh mạch. Bột để tiêm cyclophosphamid (dạng ngậm 1 phân tử nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm 25 ml dung dịch pha vào lọ 500 mg, 50 ml vào lọ 1 g, hoặc 100 ml vào lọ 2 g. Sau khi thêm dung dịch pha vào lọ, phải lắc mạnh để hòa tan thuốc. Nếu bột không hòa tan ngay hoàn toàn, phải chờ trong vài phút.

Dung dịch cyclophosphamid đã hoàn nguyên để tiêm truyền tĩnh mạch phải pha loãng vào một trong những dung dịch sau đây: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch Ringer, dung dịch lactat Ringer, dung dịch natri clorid 0,45%, hoặc dung dịch natri lactat 1/6 M. Trước khi dùng, phải kiểm tra xem thuốc pha có vẩn đục hoặc biến màu không.

Dung dịch pha chế để uống ngay: Hòa tan bột cyclophosphamid để tiêm vào cồn ngọt (elixir) để được nồng độ 1 - 5 mg/ml. Uống lúc đói với nhiều nước. Nhà sản xuất khuyến cáo dung dịch pha đựng trong lọ thủy tinh, để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 14 ngày.

Liều lượng:

Phụ thuộc vào từng người bệnh: Tình trạng chung, các liệu pháp dùng kèm, typ và tình trạng khối u, đáp ứng của người bệnh. Ba phác đồ sau đây được sử dụng mang tính hướng dẫn, liều lượng dưới đây được tính theo cyclophosphamid khan (53,45 mg cyclophosphamid ngậm 1 phân tử nước tương đương với 50 mg cyclophosphamid khan).

Một số phác đồ được cấp phép:

Liều thấp: 80 - 240 mg/m^2 (2 - 6 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch, hoặc uống chia thành nhiều liều nhỏ.

Liều trung bình: 400 - 600 mg/m^2 (10 - 15 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch.

Liều cao: 800 - 1600 mg/m^2 (20 - 40 mg/kg) liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, cứ 10 - 20 ngày/một lần.

Một số phác đồ khác:

100 - 300 mg/ngày chia làm nhiều liều uống.

80 - 300 mg/m^2/ngày tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều.

300 - 600 mg/m^2/tuần tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất.

600 - 1500 mg/m^2 tiêm tĩnh mạch 1 lần duy nhất hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ngắn cách nhau từ 10 - 20 ngày.

Mesna được khuyến cáo dùng khi liều duy nhất cyclophosphamid trên 2 g, nhưng cũng có nhà sản xuất khuyến cáo dùng mesna khi cyclophosphamid dùng liều 10 mg/kg.

Ở Mỹ, người lớn và trẻ em có huyết học bình thường đơn trị bằng cyclophosphamid, liều đầu tiên 40 - 50 mg/kg được chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm tĩnh mạch trong 2 - 5 ngày, tuy trong thực tế điều trị ung thư thường kết hợp nhiều thuốc. Hoặc một số phác đồ khác cũng được phép: 3 - 5 mg/kg, 2 lần mỗi tuần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 10 - 15 mg/kg cứ 7 - 10 ngày/1 lần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 1 - 5 mg/kg uống hàng ngày.

Trẻ em: Liều đầu tiên: Uống 2 - 8 mg/kg/ngày hoặc 60 - 250 mg/m2/ngày chia thành nhiều liều nhỏ, cho trong 6 ngày hoặc hơn, và liều duy trì uống 2 - 5 mg/kg hoặc 50 - 150 mg/m2 2 lần mỗi tuần.

Ức chế miễn dịch:

Uống: Viêm khớp dạng thấp: 1,5 - 2 mg/kg/ngày. Liều tối đa 3 mg/kg/ngày.

Hội chứng thận hư có tổn thương tối thiểu ở trẻ em (khi điều trị bằng corticosteroid thất bại): Uống 2,5 - 3 mg/kg/ngày trong 60 - 90 ngày. Ở nam, nếu điều trị tới 60 ngày, có nguy cơ ít hoặc không có tinh trùng. Nếu kéo dài tới 90 ngày, tăng nguy cơ vô sinh.

Trong ghép tủy, liều dùng còn cao hơn nhiều (tới 60 mg/kg/ngày, trong 2 ngày).

Dùng liều cao hơn phải có sự quyết định của thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư.

Cần giảm liều cyclophosphamid nếu được sử dụng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác hoặc với xạ trị và ở người bệnh suy tủy xương.

Liều lượng trong suy thận hoặc suy gan: Tác dụng của suy thận hoặc suy gan đối với đào thải cyclophosphamid chưa được làm rõ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng và giám sát cẩn thận biểu hiện nhiễm độc ở người bệnh nhưng không đưa ra khuyến cáo nào đặc biệt về điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Cyclophosphamid có thể làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh. Allopurinol có thể làm tăng suy tủy và dẫn đến tăng đáng kể các sản phẩm chuyển hóa gây độc tế bào của cyclophosphamid.

Cyclophosphamid làm giảm nồng độ pseudocholinesterase trong huyết thanh và có thể kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của sucinylcholin; cần thận trọng khi dùng với halothan, oxyd nitơ và sucinylcholin.

Cloramphenicol làm cho nửa đời của cyclophosphamid dài thêm, dẫn đến tăng độc tính.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa của các thuốc ở gan và có thể làm tăng hoặc làm giảm sự hoạt hóa cyclophosphamid.

Với doxorubicin, cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ở tim của các anthracyclin.

Phenobarbital và phenytoin cảm ứng các enzym ở gan và làm tăng nhanh việc tạo các sản phẩm chuyển hóa của cyclophosphamid đồng thời làm giảm nửa đời của thuốc mẹ trong huyết thanh.

Tetrahydrocannabinol làm tăng tác dụng giảm miễn dịch của cyclophosphamid trong các nghiên cứu trên động vật.

Thuốc lợi tiểu thiazid: Có thể làm giảm bạch cầu kéo dài.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản thuốc viên và các lọ thuốc bột tiêm chưa pha nơi khô mát, tránh ánh sáng. Cyclophosphamid có thể phân hủy thành dạng gel ẩm nếu để trên 32oC, vì vậy không bao giờ được Bảo quản thành phẩm này tại nơi có thể tích tụ nhiệt như để gần các lò sưởi, v.v... Sau khi pha, dung dịch tiêm còn tác dụng trong 24 giờ nếu Bảo quản ở nhiệt độ phòng và còn tác dụng trong 6 ngày nếu được Bảo quản trong tủ lạnh. Dung dịch pha không chứa chất Bảo quản chống vi khuẩn, vì vậy phải cẩn thận để đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Những hậu quả nghiêm trọng nhất do quá liều là ức chế mạnh tủy xương, viêm bàng quang xuất huyết, và nguy hiểm nhất là độc tính ở tim dưới hình thức loạn nhịp và suy tim nặng.

Ức chế tủy xương thường tự hồi phục. Có thể làm giảm ức chế tủy xương bằng cách truyền hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu. Có thể cần dùng đến kháng sinh phổ rộng để phòng chống nhiễm khuẩn.

Ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid mỗi đợt từ 4 đến 10 ngày, nếu tổng liều mỗi đợt vượt quá 140 mg/kg (5,2 g/m^2) tổn thương tim biểu hiện bằng suy tim đã xảy ra trong vòng 15 ngày kể từ liều đầu tiên. Rối loạn bài tiết nước kèm theo tăng cân, giảm natri huyết, nước tiểu cô đặc không thích hợp đã được báo cáo sau khi dùng liều cyclophosphamid vượt quá 50 mg/kg (2 g/m^2). Ít nhất một trường hợp đã tử vong khi dùng nhầm liều 4 g/m^2/ngày dùng trong 4 ngày (đáng lẽ tổng liều 4 g/ m^2 cho trong 4 ngày chia thành liều nhỏ 1 g/m^2/ngày). Nguy cơ độc cho tim tăng lên khi dùng cyclophosphamid đồng thời với xạ trị hoặc cùng với thuốc có tiềm năng độc cho tim khác (thí dụ anthracyclin).

Xử trí: Nếu nghi ngờ hoặc biết rõ là quá liều cyclophosphamid, phải cho bệnh nhân vào bệnh viện để điều trị hỗ trợ toàn diện. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy cyclophosphamid về lý thuyết có thể thẩm phân được, nhưng cho tới giờ, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả.

Thông tin quy chế

Cyclophosphamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ năm, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

CYCLOSERIN

Tên chung quốc tế: Cycloserine.

Mã ATC: J04A B01.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cycloserin là kháng sinh tách ra từ *Streptomyces orchidaceus* hoặc *Streptomyces garyphalus* và cũng được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học. Thuốc có cấu

trúc giống acid amin d-alanin, vì thế cycloserin ức chế tổng hợp vỏ tế bào của các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách cạnh tranh với d-alanin để sáp nhập vào vỏ tế bào vi khuẩn. Cycloserin có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc tại vị trí tổn thương và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. *In vitro*, tính kháng khuẩn của cycloserin có thể bị d-alanin ức chế.

Phổ tác dụng: Cycloserin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis* và một số chủng *M. kansasii, M. marinum, M. ulcerans, M. avium, M. smegmatis,* và *M. intracellulare*. Thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* và *Escherichia coli. In vitro,* trong môi trường không có d-alanin, nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của thuốc là 5 - 30 microgam/ml đối với đa số *Mycobacteria* nhạy cảm và trên 50 microgam/ml đối với phần lớn *E. coli* nhạy cảm.

Kháng thuốc: Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đã thấy *in vitro* và *in vivo* ở chủng *M. tuberculosis*. Các chủng *M. tuberculosis* lúc đầu nhạy cảm trở thành kháng cycloserin nhanh chóng khi cycloserin dùng đơn độc để điều trị lao. Khi dùng cycloserin phối hợp với nhiều thuốc chống lao khác, kháng thuốc xuất hiện chậm hơn hoặc bị ngăn chặn. Không có chứng cứ nào có kháng chéo giữa cycloserin và các thuốc chống lao khác.

Người ta đã thấy có hiện tượng kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đối với cycloserin của chủng *Mycobacterium tuberculosis* trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng. Cycloserin khi phối hợp với các thuốc hàng đầu chống lao khác (streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid) đã có tác dụng trong điều trị lao kháng thuốc. Vì tình hình kháng thuốc đang lan rộng trên thế giới, nên cần phải dùng hạn chế cycloserin, chỉ dành cycloserin để điều trị những người bệnh đã mắc lao kháng thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, 70% đến 90% cycloserin được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 10 microgam/ml sau 3 - 4 giờ khi uống liều 250mg và có nồng độ từ 20 - 30 microgam/ml khi uống lặp lại liều cách nhau 12 giờ. Có thể có một lượng thuốc tích lũy ở người bệnh có chức năng thận bình thường trong vòng 3 ngày đầu điều trị bằng cycloserin.

Phân bố: Cycloserin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể gồm có phổi, cổ trướng, dịch màng phổi, dịch màng hoạt dịch với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cycloserin cũng phân bố vào mật, đờm và mô bạch huyết. Nồng độ cycloserin trong dịch não tủy bằng 50 - 80% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não không viêm và bằng 80 - 100% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não bị viêm. Cycloserin không gắn với protein huyết tương.

Cycloserin dễ dàng qua nhau thai và phân bố vào nước ối. Cycloserin phân bố vào sữa mẹ.

Đào thải: Nửa đời của cycloserin trong huyết tương xấp xỉ 10 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ cycloserin trong huyết tương cao hơn và nửa đời kéo dài hơn ở người bệnh có chức năng thận bị tổn hại.

Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 60 - 70% một liều uống cycloserin được đào thải không thay đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu trong 24 giờ. Tốc độ đào thải tối đa trong vòng 2 - 6 giờ đầu; khoảng 50% liều đào thải trong vòng 12 giờ. Một lượng nhỏ cycloserin cũng đào thải vào phân. Phần còn lại của liều bị chuyển hóa nhưng không xác định được chất chuyển hóa.

Cycloserin có thể bị tích lũy đến nồng độ độc ở người bệnh suy thận; có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Bệnh lao kháng thuốc (dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (chỉ dùng khi các thuốc hiệu quả hơn và ít độc hơn có chống chỉ định và vi khuẩn gây bệnh được chứng minh có nhạy cảm với cycloserin)

Chống chỉ định

Quá mẫn với cycloserin, động kinh, trầm cảm, lo âu nặng, loạn tâm thần, suy thận nặng, nghiện rượu.

Thận trọng

Cần theo dõi sát người bệnh trong 2 tuần đầu điều trị ở người bệnh dùng 500mg cycloserin mỗi ngày, vì khoảng 30% người bệnh có tai biến phụ về thần kinh.

Phải định lượng nồng độ cycloserin trong huyết tương mỗi tuần 1 lần ở người bệnh dùng trên 500mg cycloserin mỗi ngày, ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận và ở người có biểu hiện nhiễm độc. Nhà sản xuất khuyến cáo liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml.

Các xét nghiệm về gan, thận và huyết học phải được thực hiện trong quá trình điều trị cycloserin. Phải giảm liều và/hoặc số lần cho thuốc ở người bệnh suy thận, khi có các triệu chứng nhiễm độc cấp.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do tiềm năng tác dụng không mong muốn của cycloserin ở trẻ đang bú mẹ, vì vậy nên cho trẻ ngừng bú khi người mẹ cần thiết phải dùng cycloserin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất thuộc hệ thần kinh trung ương, thường xuất hiện nhiều vào 2 tuần đầu điều trị và mất đi khi ngừng thuốc. Các biểu hiện thường thấy là ngủ gà, đau đầu, run rẩy, loạn vận ngôn, chóng mặt, lú lẫn, hốt hoảng, kích thích, trạng thái tâm thần, có ý định tự tử, hoang tưởng, phản ứng giảm trương lực, co giật cơ, rung giật, tăng phản xạ, loạn thị, liệt nhẹ, cơn co cứng giật rung hoặc vắng ý thức. Dùng liều cao cycloserin hoặc uống rượu trong khi điều trị sẽ làm tăng nguy cơ co giật. Rất hiếm gặp viêm gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu, hoa mắt, lo âu, chóng mặt, ngủ gà, run rẩy, co giật, trầm cảm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Thay đổi tâm thần, thay đổi nhân cách, kích thích, hung dữ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Ban đỏ.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên hồng cầu nhiễm sắt.

Chuyển hóa: Giảm hấp thu calci, magnesi; giảm tổng hợp protein.

Tác dụng khác: Thiếu vitamin B12, thiếu acid folic, loạn nhịp tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương sẽ giảm nhẹ nếu nồng độ thuốc trong máu không quá 30 microgam/ml. Nếu có các triệu chứng ngộ độc thần kinh, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc. Có thể giảm nhẹ hoặc phòng tránh một số tác dụng ngộ độc thần kinh bằng cách dùng kết hợp với 100 - 300mg pyridoxin hydroclorid hàng ngày, chia nhỏ liều.

Dùng các thuốc chống co giật và an thần để giảm co giật và trạng thái lo lắng, run rẩy.

Liều lượng và cách dùng

Dùng theo đường uống, kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao. Người lớn: Bắt đầu 250mg/lần, 12 giờ một lần, trong 2 tuần đầu sau đó thận trọng điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml. Đa số người lớn dùng liều 500mg/ngày cho tới 1 g/ngày chia thành nhiều liều nhỏ bằng nhau; liều cao hơn không được khuyến cáo. Đối với người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên, có thể dùng liều 10 - 15mg/kg (cho tới 1g/ngày) mỗi ngày chia làm 2 lần.

Trẻ em: Theo nhà sản xuất, tính an toàn và liều tối ưu cho trẻ em chưa được xác định. Bắt đầu 10mg/kg thể trọng một ngày và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu và đáp ứng của thuốc.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp: Liều thông thường người lớn: 250mg cách nhau 12 giờ 1 lần trong 2 tuần.

Chú ý: Phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu, đặc biệt đối với người suy thận hoặc khi dùng liều vượt quá 500mg/ngày hoặc có dấu hiệu ngộ độc. Nồng độ thuốc trong máu không được vượt quá 30 microgam/ml. Người bệnh suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút {0,83 ml/giây}) không nên sử dụng cycloserin do tăng nguy cơ ngộ độc thần kinh.

Tương tác thuốc

Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. Tác dụng không mong muốn của cycloserin đối với hệ thần kinh trung ương tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid và ethionamid.

Cycloserin có tính đối kháng với pyridoxin và làm tăng thải trừ pyridoxin ở thận; nhu cầu về pyridoxin có thể tăng ở người bệnh dùng cycloserin.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản nang cycloserin trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 40^{o}C, tốt nhất ở 15 - 30^{o}C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm, nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, tăng kích thích, dị cảm, loạn vận ngôn và tâm thần. Liệt nhẹ, co giật, và hôn mê có thể xảy ra khi dùng quá liều cycloserin nhiều.

Điều trị: Gây nôn và/hoặc rửa dạ dày.

Dùng than hoạt và thuốc xổ 4 giờ một lần cho đến khi tình trạng ổn định.

Điều trị hỗ trợ:

Dùng thuốc chống co giật để kiểm soát co giật.

Dùng 200 - 300mg pyridoxin hydroclorid hàng ngày chia nhiều lần để điều trị ngộ độc thần kinh.

Thông tin quy chế

Cycloserin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DACTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Dactinomycin.

Mã ATC: L01D A01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (thuộc nhóm kháng sinh chống ung thư).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm, 500 microgam dactinomycin để hòa tan trong 1,1 ml nước cất pha tiêm không có các chất Bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dactinomycin là một thuốc chống ung thư. Thuốc ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA Tổng hợp protein và DNA cũng bị ức chế nhưng cần phải có nồng độ dactinomycin cao hơn so với ức chế tổng hợp RNA. Thuốc có thể tăng cường tác dụng độc tế bào của liệu pháp tia xạ. Dactinomycin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch và cũng có một số hoạt tính làm giảm calci huyết tương tự như plicamycin.

Dactinomycin ức chế nhanh tăng sinh tế bào bình thường và tế bào ung thư và là một trong số những thuốc chống ung thư mạnh nhất được biết. Trên động vật thực nghiệm, tuyến ức, lách, và các tổ chức bạch mạch khác teo nhỏ.

Dược động học

Dactinomycin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Thuốc rất kích ứng nên phải tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, dactinomycin phân bố nhanh vào các mô, có nồng độ cao ở tủy xương và các tế bào có nhân, bao gồm cả bạch cầu hạt và lymphocyt.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh trong giờ đầu nhưng sau đó giảm chậm, nửa đời huyết tương cuối cùng vào khoảng 36 giờ. Thuốc ít bị chuyển hóa và bài tiết chậm vào nước tiểu và mật. Thuốc không qua hàng rào máu - não nhưng có lẽ qua nhau thai. Khoảng 30% liều thuốc đào thải vào nước tiểu và phân trong 9 ngày; thuốc đào thải vào nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không.

Chỉ định

Dactinomycin được chỉ định dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ đa hóa trị liệu, phối hợp với phẫu thuật và/hoặc xạ trị để điều trị các u lá nuôi thời kỳ thai nghén ở nữ (ung thư nhau, u tuyến màng đệm), u Wilms, sarcom Kaposi, sarcom Ewing và sarcom mô mềm ở trẻ em (sarcom cơ vân), carcinoma tinh hoàn không phải u tinh giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng dactinomycin ở người mắc thủy đậu, zona vì có thể xảy ra bệnh toàn thân nặng, thậm chí tử vong. Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì rất nhạy cảm với độc tính của dactinomycin (Bệnh viêm tắc tĩnh mạch gan có thể gây tử vong, đặc biệt ở trẻ em dưới 4 tuổi).

Chống chỉ định dùng dactinomycin cho người mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong liệu pháp dùng các thuốc độc tế bào, vì dactinomycin là thuốc rất độc, có chỉ số điều trị thấp.

Phải hết sức thận trọng để tránh thuốc thoát mạch khi tiêm, cho nên thường dùng cách cho qua một ống thông để truyền tĩnh mạch chảy nhanh.

Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày để phát hiện suy tủy; nếu một trong hai số lượng đó giảm nhiều, phải ngừng thuốc cho tới khi phục hồi lại.

Cần thông báo cho người bệnh phải đến thầy thuốc khi thấy sốt 38oC hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia sẫm màu, phù, bong da, phỏng nước đôi khi hoại tử. Viêm miệng viêm lưỡi, đặc biệt thận trọng trong 2 tháng đầu sau xạ trị ở vùng bên phải để điều trị u Wilms vì đã có gan to, tăng AST (SGOT), cổ trướng ở một số người bệnh.

Thận trọng khi dùng dactinomycin cho người cao tuổi vì có nguy cơ lớn bị suy tủy. Người cao tuổi thường có chức năng gan, thận kém nên phải hết sức thận trọng.

Dactinomycin có thể gây ung thư thứ phát: Bệnh bạch cầu đã gặp ở người điều trị bằng xạ trị phối hợp với thuốc chống ung thư như dactinomycin.

Thời kỳ mang thai

Có nguy cơ sinh quái thai do độc tính của thuốc, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Trong khi mang thai, chỉ dùng hóa liệu pháp chống ung thư khi có chỉ định thật sự cần thiết, sau khi đã cân nhắc kỹ giữa nguy cơ cho thai nhi và lợi ích cho người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào nói về dactinomycin dùng trong thời gian cho con bú ở người hoặc lượng thuốc bài tiết vào sữa mẹ, nếu có; tuy rằng trọng lượng phân tử tương đối cao của thuốc (khoảng 1255) có thể ngăn cản thuốc bài tiết vào sữa, song phụ nữ dùng thuốc vẫn không được cho con bú vì nguy cơ tiềm năng tác dụng phụ rất nặng cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của thuốc chống ung thư thông thường gồm buồn nôn và nôn, thường qua một cơ chế trung ương, và đôi khi rất nặng. Buồn nôn và nôn thường xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ADR của dactinomycin là do tác dụng kéo dài của thuốc. Độc tính huyết học là một trong những tác dụng không mong muốn chính, làm hạn chế liều dùng của dactinomycin và thường xảy ra từ 1 đến 7 ngày sau khi hoàn thành một liệu trình dactinomycin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Giảm số lượng tiểu cầu.

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu.

Tại chỗ: Đau và đỏ ở vùng tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Chán ăn, viêm miệng, viêm môi, viêm lưỡi, ỉa chảy.

Da: Rụng tóc, loét và hoại tử nếu thoát mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan: Gan to, cổ trướng, tăng nồng độ AST (SGOT) huyết thanh, viêm gan.

Phản ứng dạng phản vệ.

Tác dụng khác: Đau cơ, giảm calci - huyết, li bì, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc chống nôn có thể có hiệu quả để phòng hoặc điều trị buồn nôn và nôn. Nếu xuất hiện viêm miệng, ỉa chảy khi dùng dactinomycin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho tới khi hết các triệu chứng trên.

Phải tăng cường vệ sinh răng miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

ADR nghiêm trọng và phổ biến nhất là ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch. Người bệnh có thể có nguy cơ rất cao nhiễm khuẩn nặng và lan tỏa. Cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt, đau họng, chảy máu hoặc bầm tím bất thường xảy ra. Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày trong quá trình điều

trị bằng dactinomycin để phát hiện ức chế tủy xương nặng. Ức chế tủy xương thường xảy ra 1 - 7 ngày sau khi hoàn thành đủ một liệu trình. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất vào 14 - 21 ngày sau liệu trình và số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường trở lại bình thường trong vòng 21 - 25 ngày. Phải giám sát chặt chẽ huyết học. Nếu có suy tủy nặng, nhất là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho đến khi hết các biểu hiện đó. Gần đây, đã quan tâm vào sử dụng các yếu tố kích thích quần thể tế bào để thúc đẩy tạo thành các tế bào máu thay thế. Các biện pháp tích cực (kháng sinh hoặc truyền các sản phẩm máu) có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn hoặc chảy máu.

Thông thường, nên tránh phối hợp xạ trị với dactinomycin để điều trị u Wilms, trừ khi thật cần thiết.

Tại chỗ: Nếu thấy có bất cứ dấu hiệu thoát mạch nào, phải ngừng ngay và thay vị trí tiêm. Nếu nghi có thoát mạch, chườm đá gián đoạn vào vùng bị trong 15 phút, ngày 4 lần, trong 3 ngày. Nếu phỏng nước, loét, đau kéo dài, có thể cần phải cắt lọc rộng, sau đó vá da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dactinomycin chỉ tiêm tĩnh mạch. Thuốc rất kích ứng các mô, và do đó, không được tiêm bắp hoặc dưới da. Phải cẩn thận để thuốc không thoát mạch. Pha 1,1 ml nước vô khuẩn tiêm vào lọ bột chứa 500 microgam dactinomycin để được khoảng 500 microgam/ml, tiêm tĩnh mạch trong vài phút.

Liều lượng: Để đạt được kết quả điều trị tối ưu với ADR thấp nhất, liều lượng dactinomycin phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và huyết học, dung nạp thuốc ở người bệnh, đã hay không dùng hóa trị liệu khác hoặc xạ trị. Liều lượng phải tính theo diện tích da của cơ thể ở người béo hoặc phù. Nếu dùng xạ trị hoặc hóa trị liệu khác đồng thời hoặc trước khi cho dactinomycin, liều lượng dactinomycin cần phải giảm. Dactinomycin phải cho theo từng liệu trình ngắn, cách nhau 2 - 3 tuần và liều lượng tiêm tĩnh mạch cho mỗi liệu trình ở người lớn hoặc trẻ em phải không được quá 15 microgam/kg hoặc 400 - 600 microgam/m2 hàng ngày, trong 5 ngày.

Người lớn liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 500 microgam hàng ngày, tối đa trong 5 ngày.

Trẻ em liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 15 microgam/kg (tối đa 500 microgam) mỗi ngày, trong 5 ngày.

U Wilms: Dactinomycin 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày thường phối hợp với thuốc hóa trị liệu khác.

Sarcom cơ vân: 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày, phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị.

Sarcom Ewing: Tuy dactinomycin vẫn được ghi dùng trong hóa trị liệu để điều trị Sarcom Ewing, nhưng hiện nay ít dùng. Hóa trị liệu chuẩn hiện nay gồm có vincristin, doxorubicin, và cyclophosphamid xen kẽ với ifosfamid và etoposid.

U lá nuôi: Khi dùng đơn trị liệu: 12 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày. Nếu phối hợp với etoposid, methotrexat, folinic acid, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin, liều dactinomycin là 500 microgam tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 và 2 đã được dùng.

Ung thư tinh hoàn không phải u tinh có di căn: Dactinomycin đã được dùng với liều 1000 microgam/m^2 tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 trong một phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin.

Liệu pháp tiêm truyền cô lập khu vực: Liều truyền thông thường: 50 microgam/kg đối với tiểu khung hoặc chi dưới và 35 microgam/kg đối với chi trên. Liều dactinomycin có thể cần phải giảm ở người béo hoặc trước đó đã dùng hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra phản ứng nặng nếu dùng liều cao cả dactinomycin và xạ trị, hoặc nếu người bệnh đặc biệt nhạy cảm với liệu pháp phối hợp như vậy.

Tiêm phòng đậu mùa hoặc các vaccin sống khác có thể dẫn đến bệnh lan toàn thân đôi khi gây tử vong.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 40oC, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

Tương kỵ

Dactinomycin gắn vào màng ester celulose dùng trong 1 số màng lọc. Như vậy, tránh dùng màng lọc khi phối hợp với dactinomycin.

Quá liều và xử trí

Khi dùng dactinomycin quá liều, phải ngừng thuốc ngay. Biểu hiện quá liều gồm có buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, loét đường tiêu hóa, ức chế tạo máu mạnh, suy thận cấp và tử vong.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Chưa có thuốc giải độc, nhưng có thể dùng natri thiosulfat 25% với liều 1,6 ml trong 3 ml nước pha tiêm như là thuốc giải độc được khuyến cáo. Nên kiểm tra thường xuyên chức năng thận, gan và tủy xương.

Thông tin quy chế

Dactinomycin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DALTEPARIN

Tên chung quốc tế: Dalteparin.

Mã ATC: B01A B04.

Loại thuốc: Thuốc chống đông; heparin trọng lượng phân tử thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (biệt dược Fragmine) chứa natri dalteparin tính theo đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa (đv): 2500 đv/0,2 ml; 5000 đv/0,2 ml; 7500 (đv)/0,3 ml; 10 000 (đv)/1 ml; 95 000 (đv)/ 9,5 ml; 95 000 (đv)/3,8 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dalteparin là một heparin giải trùng hợp, được chế tạo bằng cách giáng vị heparin không phân đoạn có nguồn gốc từ niêm mạc ruột lợn, bằng acid nitrơ.

Dalteparin có tác dụng kháng huyết khối bằng cách tăng ức chế yếu tố Xa và thrombin bởi antithrombin. Dalteparin làm tăng ức chế ưu tiên yếu tố đông máu Xa, trong khi chỉ ảnh hưởng ít đến thời gian đông máu.

Dalteparin (tiêm dưới da mỗi ngày 2 500 đơn vị) ít nhất cũng có hiệu quả bằng heparin không phân đoạn (tiêm dưới da mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 5 000 đơn vị) trong dự phòng huyết khối nghẽn mạch ở người bệnh phải phẫu thuật bụng có nhiều nguy cơ.

Hiệu quả của dalteparin dường như phụ thuộc vào liều lượng.

Dược động học

Nồng độ đỉnh trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa trong huyết tương sau khi tiêm dưới da liều duy nhất 2 500 và 5 000 đvqt tương ứng là 0,19 ± 0,04 và 0,41 ± 0,07 IU/ml và đạt được sau khoảng 4 giờ. Khả dụng sinh học tuyệt đối, đo bằng hoạt tính kháng yếu tố Xa là 87 ± 6%. Hoạt tính đỉnh của kháng yếu tố Xa tăng theo tuyến tính nhiều hay ít cùng với liều trên cùng phạm vi liều lượng. Không có tích lũy đáng kể hoạt tính kháng yếu tố Xa khi tiêm dưới da liều 100 đvqt/kg ngày 2 lần, cho tới 7 ngày.

Thể tích phân bố đối với hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin là 40 - 60 ml/kg. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương của hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin ở người bình thường tự nguyện sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 30 và 120 đvqt hoạt tính kháng yếu tố Xa/kg tương ứng là 24,6 ± 5,4 và 15,6 ± 2,4 ml/giờ/kg tương ứng. Nửa đời trung bình tương ứng là 1,47 ± 0,3 và 2,5 ± 0,3 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 40 và 60 đvqt/kg, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình tương ứng là 2,1 ± 0,3 và 2,3 ± 0,4 giờ. Nửa đời thải trừ dài hơn rõ rệt (3 đến 5 giờ) sau khi tiêm dưới da, có thể do hấp thu chậm. So sánh với heparin không phân đoạn, dalteparin có khả dụng sinh học lớn hơn sau khi tiêm dưới da và có nửa đời dài hơn, nên cho phép tiêm ít lần hơn.

Ở người suy thận mạn cần phải lọc máu, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa dài hơn nhiều so với ở người tự nguyện khỏe mạnh, do đó có thể có tích lũy nhiều hơn ở người bệnh này.

Chỉ định

Dalteparin được dùng để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật có thể dẫn đến nghẽn mạch phổi ở người bệnh phải phẫu thuật ổ bụng (phẫu thuật chung, phụ khoa, tiết niệu) có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch, phải phẫu thuật thay khớp háng. Những người bệnh có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch bao gồm người trên 40 tuổi, người béo phì, người phải phẫu thuật cần gây mê trong thời gian hơn 30 phút, và người có thêm những yếu tố gây nguy cơ như có bệnh ác tính, hoặc tiền sử về huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi. Những yếu tố khác gây nguy cơ gồm bất động kéo dài hoặc bại liệt, giãn tĩnh mạch, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, gãy xương chậu, háng, hoặc chi dưới, và có thể cả liệu pháp estrogen liều cao. Ngoài ra, những thay đổi bẩm sinh hoặc mắc phải về cơ chế cầm máu ví dụ

trạng thái tăng đông máu (làm cho những người bệnh này dễ bị huyết khối nghẽn mạch) trở nên nghiêm trọng hơn khi phẫu thuật.

Dalteparin được dùng theo đường tĩnh mạch trong quá trình thẩm phân máu nhằm ngăn chặn huyết khối trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể.

Dalteparin còn được dùng đồng thời với aspirin hoặc/và các trị liệu khác (ví dụ: nitrat, thuốc chẹn beta adrenergic, clopidogrel, glycoprotein tiểu cầu [GP] IIb/thuốc ức chế IIIa-receptor) để làm giảm nguy cơ bị thiếu máu cơ tim cấp ở người bệnh có hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST bị chênh cao.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với dalteparin, hoặc với heparin và những heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, hoặc những chế phẩm từ lợn.

Bệnh mạch não hoặc đang có chảy máu khác, phình mạch não.

Giảm tiểu cầu kết hợp với thử nghiệm *in vitro* dương tính về kháng thể kháng tiểu cầu với sự có mặt của thuốc.

Tăng huyết áp nặng không được kiểm soát.

Chống chỉ định dùng đồng thời heparin có trọng lượng phân tử thấp và kỹ thuật gây tê vào trục não tủy (tủy sống/ngoài màng cứng), hoặc thủ thuật chọc tủy sống (vì nguy cơ khối tụ máu và thương tổn thần kinh, liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn).

Thận trọng

Phải loại trừ khả năng rối loạn chảy máu tiềm ẩn trước khi bắt đầu liệu pháp dalteparin. Phải sử dụng dalteparin hết sức thận trọng ở người bệnh có nguy cơ cao về chảy máu, người bệnh mới sinh đẻ, hoặc giảm tiểu cầu, khuyết tật tiểu cầu, hoặc có tiền sử giảm tiểu cầu do heparin, viêm hoặc tràn dịch màng ngoài tim, nhiễm khuẩn màng trong tim, rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải, loét đang hoạt động và bệnh loạn tái tạo mạch dạ dày - ruột, đột quỵ chảy máu, hoặc mới phẫu thuật não, cột sống, hoặc mắt, bệnh võng mạc đái tháo đường, suy giảm chức năng gan hoặc thận, mới chọc tủy sống thắt lưng, viêm mạch, dùng đồng thời với aspirin.

Giảm bất thường hematocrit hoặc huyết áp có thể cho biết có chảy máu và phải nhanh chóng đánh giá để xác định nơi chảy máu.

Phải theo dõi thường xuyên người bệnh dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp về những dấu hiệu và triệu chứng tổn thương thần kinh khi gây tê trục thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc khi chọc tủy sống.

Vì nguy cơ chảy máu tăng, phải dùng cẩn thận dalteparin ở người bệnh đang được điều trị với thuốc uống chống đông và/hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Tăng AST và ALT gấp 3 lần giới hạn trên mức bình thường mà không kèm theo triệu chứng, đã gặp tương ứng ở 1,7 và 4,3% người bệnh đang điều trị bằng dalteparin. Sự tăng aminotransferase rõ rệt này cũng thấy ở người bệnh điều trị bằng heparin và các heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, sau đó lại hoàn toàn hồi phục và hiếm khi kèm theo tăng bilirubin máu. Vì việc xác định aminotransferase là quan trọng trong chẩn đoán phân biệt nhồi máu cơ tim, bệnh gan và nghẽn mạch phổi, nên tăng

aminotransferase do các thuốc như dalteparin phải được nhận định một cách thận trọng.

Phải thận trọng khi dùng dalteparin, vì có khả năng tăng kali-huyết. Heparin đã làm tăng kali-huyết do tác động đến aldosteron.

Thời kỳ mang thai

Dalteparin đã được dùng ở một số ít phụ nữ trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai để dự phòng hoặc điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu mà không thấy thuốc đi qua nhau thai và không có biểu hiện rõ rệt về tác dụng không mong muốn đối với thai hoặc đối với mẹ. Tuy vậy, cho tới nay còn ít công trình nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra về việc dùng dalteparin ở người mang thai, vì vậy chỉ nên dùng dalteparin cho người mang thai trong trường hợp thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ dalteparin phân bố vào sữa mẹ. Mặc dù một công trình nghiên cứu đã đánh giá lượng thuốc trong sữa đó không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng, nhưng vẫn phải dùng dalteparin thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dalteparin thường được dung nạp tốt. Mặc dù những tác dụng không mong muốn đối với dalteparin thường nhẹ, nhưng trong thử nghiệm lâm sàng đã phải ngừng thuốc ở khoảng 1 - 5% người bệnh dùng dalteparin, chủ yếu vì biến chứng chảy máu. Biến chứng chảy máu nhẹ với dalteparin có tỷ lệ tương tự hoặc thấp hơn so với heparin không phân đoạn. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của dalteparin là bọc máu ở nơi tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Chảy máu, bọc máu do vết thương. Tại chỗ: Đau ở nơi tiêm, khối tụ máu nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Sốt dị ứng.

Da: Ngứa, ban, ban bọng nước, hoại tử da.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Tại chỗ: Phản ứng ở nơi tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Khác: Phản ứng kiểu phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra huyết khối nghẽn mạch mặc dù đã điều trị dự phòng bằng dalteparin, phải ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp thích hợp.

Nếu xảy ra chảy máu nghiêm trọng, phải dùng protamin sulfat ngay lập tức. Nếu thấy có tổn thương thần kinh, cần phải điều trị khẩn cấp.

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có giảm tiểu cầu (bất kể mức độ nào) khi dùng dalteparin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dalteparin được tiêm dưới da sâu; Không được tiêm thuốc này vào bắp thịt. Người bệnh phải ở tư thế ngồi hoặc nằm ngửa trong khi tiêm thuốc. Tiêm vào vùng xung quanh rốn tuần tự theo hình chữ U, vào phía ngoài trên của đùi, hoặc vào vùng tứ giác ngoài trên của mông; hàng ngày phải thay đổi xen kẽ những nơi tiêm. Khi tiêm natri dalteparin vào vùng chung quanh rốn hoặc vào đùi, phải chọc kim tiêm vào một nếp gấp da tạo nên giữa ngón cái và ngón trỏ; giữ da cho tới khi rút kim tiêm. Khi tiêm natri dalteparin, cắm toàn bộ chiều dài của kim tiêm vào nơi tiêm, theo một góc 45 - 90º.

Liều lượng:

Không thể thay dalteparin natri bằng heparin không phân đoạn hoặc bằng heparin trọng lượng phân tử thấp khác trên cơ sở liều lượng như nhau: Một đơn vị cho một đơn vị (hoặcmg chomg).

Liều lượng dalteparin natri được biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng - yếu tố Xa (đvqt). Mỗi mg dalteparin natri tương đương với 156,25 đơn vị quốc tế.

Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch từ vừa đến cao, liều natri dalteparin thường dùng là tiêm dưới da 2 500 đơn vị mỗi ngày. Liều đầu tiên phải tiêm 1 - 2 giờ trước phẫu thuật. Tiêm tiếp liều dalteparin natri 2500 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho đến khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm.

Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch từ cao đến rất cao (ví dụ, người có bệnh ác tính, có tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi), có thể tiêm dưới da 5 000 đơn vị natri dalteparin vào buổi chiều trước phẫu thuật, tiếp theo đó, tiêm 5 000 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm.

Có thể áp dụng cách dùng khác, tiêm dưới da 2 500 đơn vị dalteparin 1 - 2 giờ trước phẫu thuật; 12 giờ sau, tiêm một liều thứ hai 2 500 đơn vị và sau đó 5 000 đơn vị một lần mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu giảm.

Nếu thực hiện đúng chế độ dùng thuốc như trên thì nói chung không cần phải hiệu chỉnh liều lượng và theo dõi thường quy những thông số về đông máu.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu: Tiêm dưới da: 200 đvqt/kg (tối đa 18 000 đv.) tiêm 1 liều đơn trong ngày (hoặc 100 đvqt/kg/lần, ngày 2 lần nếu có tăng nguy cơ chảy máu) kèm thêm điều trị chống đông máu bằng đường uống cho tới khi nồng độ phức hợp prothrombin nằm trong phạm vi điều trị (thông thường trong ít nhất 5 ngày).

Liều lượng trong suy gan và thận:

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều lượng dalteparin natri ở người bệnh suy chức năng gan và thận chưa được xác định. Tuy vậy, cần sử dụng dalteparin một cách thận trọng ở người bệnh suy gan hoặc thận nặng. Có ít bằng chứng cho thấy thải trừ dalteparin có thể bị chậm lại ở người bệnh suy thận mạn tính cần phải thẩm tách máu.

Tương tác thuốc

Tăng độc tính: Cần thận trọng khi dùng aspirin, thuốc ức chế tiểu cầu khác, và thuốc uống chống đông kết hợp với dalteparin, vì nguy cơ chảy máu tăng lên.

Độ ổn định và Bảo quản

Thuốc tiêm dalteparin natri được Bảo quản ở nhiệt độ phòng có điều hòa 20ºC - 25ºC.

Tương kỵ

Nói chung, không được trộn lẫn dalteparin với những thuốc tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền khác trừ phi có những tư liệu riêng biệt về sự tương hợp xác nhận có thể trộn lẫn như vậy.

Quá liều và xử trí

Dalteparin tiêm quá liều có thể dẫn đến biến chứng chảy máu. Có thể làm ngừng biến chứng chảy máu bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm sulfat protamin (dung dịch 1%), với liều 1mg protamin cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin đã dùng. Có thể tiêm truyền một liều thứ hai 0,5mg protamin sulfat cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin, nếu thông số đông máu đo trong 2 - 4 giờ sau lần tiêm truyền protamin sulfat thứ nhất vẫn còn kéo dài. Ngay cả với liều protamin bổ sung này, thông số đông máu vẫn có thể kéo dài so với khi dùng heparin thường. Ở mọi trường hợp, hoạt tính kháng yếu tố Xa không bao giờ được trung hòa hoàn toàn (tối đa khoảng 60 - 70%).

Phải đặc biệt cẩn thận để tránh dùng protamin sulfat quá liều. Protamin sulfat có thể gây phản ứng hạ huyết áp và phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng. Protamin sulfat quá liều cũng có thể gây chảy máu. Vì phản ứng gây tử vong do protamin, đã được thông báo, thường giống phản ứng phản vệ, nên chỉ dùng protamin khi có sẵn những kỹ thuật hồi sức và điều trị choáng phản vệ.

DM Chuyen luan bo chuyen luan chung

TT	Tên chuyên luận
1	Acarbose
2	Acetazolamid
3	Aciclovir
4	Acid acetylsalicylic
5	Acid ascorbic
6	Acid chenodeoxycholic
7	Acid ethacrynic
8	Acid nalidixic

9	Acid pantothenic
10	Acid para - aminobenzoic
11	Acid salicylic
12	Acid tranexamic
13	Albendazol
14	Albumin
15	Alcuronium clorid
16	Aldesleukin
17	Alendronat natri
18	Alopurinol
19	Alphatocoferol (vitamin E)
20	Alprazolam
21	Ambroxol
22	Amitriptylin
23	Amlodipin
24	Amoxicilin
25	Amoxicilin và clavulanat
26	Amphotericin B
27	Artemether
28	Artemisimin
29	Azithromycin
30	Bạc sulfadiazin
31	Bari sulfat
32	Beclometason
33	Benzathin penicilin G
34	Betamethason
35	Bisacodyl
36	Calcifediol
37	Candesartan cilexetil
38	Carbidopa - levodopa
39	Cefaclor
40	Cefotiam hydroclorid
41	Cefuroxim

42 Chymotrypsin
43 Cimetidin
44 Cisplatin
45 Clonazepam
46 Cloral hydrat
47 Cloramphenicol
48 Clorpromazin hydroclorid
49 Clotrimazol
50 Codein phosphat
51 Colchicin
52 Cotrimoxazol
53 Cromolyn
54 Cyanocobalamin và hydroxocobalamin
55 Cyclophosphamid
56 Cycloserin
57 Dactinomycin
58 Dalteparin
59 Dantrolen natri
60 Dapson
61 Deferoxamin
62 Dehydroemetin
63 Dexamethason
64 Dextran 1
65 Dextran 40
66 Dextran 70
67 Diazepam
68 Diethylcarbamazin
69 Dihydroergotamin
70 Diltiazem
71 Dimercaprol
72 Dithranol
73 Dobutamin
74 Domperidol

75 Doxorubicin
76 Doxycyclin
77 Econazol
78 Estradiol
79 Estrogen liên hợp
80 Ether mê
81 Famciclovir
82 Famotidin
83 Fentanyl
84 Fluconazol
85 Fluticason propionat
86 Furosemid
87 Glibenclamid
88 Glipizid
89 Glucose
90 Glycerol
91 Glycin
92 Gonadorelin
93 Guaifenesin
94 Hydrogen peroxid
95 Indinavir sulfat
96 Isoniazid
97 Isosorbid
98 Isosorbid dinitrat
99 Kẽm oxyd
100 Lansoprazol
101 Lorazepam
102 Mebendazol
103 Mesna
104 Natri clorid
105 Natri picosulfat
106 Natri thiosulfat
107 Nhôm hydroxyd

108	Nhôm phosphat
109	Niclosamid
110	Ofloxacin
111	Oxamniquin
112	Paracetamol
113	Parafin lỏng
114	Pemirolast kali
115	Penicilamin
116	Perindopril
117	Phenobarbital
118	Phenoxymethyl penicilin
119	Piperazin
120	Povidon iod
121	Praziquantel
122	Primaquin
123	Pseudoephedrin
124	Pyrantel
125	Ramipril
126	Rifampicin
127	Risperidon
128	Sắt (II) sulfat
129	Selen sulfid
130	Sotalol
131	Tamoxifen
132	Tenofovir
133	Than hoạt
134	Thiopental
135	Thuốc phiện
136	Triamcinolon
137	Vắc xin Bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ
138	Vắc xin tả
139	Vasopressin
140	Venlafaxin

141 Xanh methylen

142 Các chất ức chế HMG-CoA reductase (5)

143 Gonadotropin (6cl)

144 Thuốc chống acid chứa magnesi (4)

145 Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin (5)

DANTROLEN NATRI

Tên chung quốc tế: Dantrolene sodium.

Mã ATC: M03C A01.

Loại thuốc: Thuốc trực tiếp giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang uống: 25mg, 50mg, 100mg.

Lọ bột tiêm: Chứa một hỗn hợp đông khô vô khuẩn có 20mg dantrolen natri, 3 g manitol và natri hydroxyd vừa đủ để có pH khoảng 9,5 khi pha với 60 ml nước pha tiêm vô khuẩn.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dantrolen natri là thuốc giãn cơ tác dụng trực tiếp trên cơ vân. Thuốc làm mất tính co cơ khi bị kích thích, có thể do cản trở lưới cơ tương giải phóng calci. Do đó, ở người bị tổn thương nơron vận động ở vỏ não, thuốc làm giảm co cơ do kích thích trực tiếp hoặc thông qua phản xạ đi qua một hoặc nhiều synap. Ở người bị sốt cao ác tính do gây mê, thuốc có thể ngăn ngừa dị hóa cấp trong tế bào cơ vân.

Thuốc không có tác dụng trên hoạt động điện ở synap thần kinh-cơ hoặc trong cơ, cũng như không tác động đến tốc độ tổng hợp hoặc giải phóng acetylcholin. Tác dụng phụ đến hệ thần kinh trung ương như buồn ngủ, chóng mặt có thể gián tiếp do giảm hoạt động cơ vân. Ở liều điều trị có hiệu quả, thuốc ít hoặc không tác động đến cơ trơn của tim hoặc ruột.

Dược động học

Khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa nhưng hấp thu hầu như hoàn toàn. Nửa đời hấp thu khoảng 1,1 giờ ở người lớn và 1,4 giờ ở trẻ em. Ở người có tổn thương nơron vận động ở vỏ não, hiệu quả của thuốc có thể không rõ ràng trong vòng một tuần hoặc hơn, sau khi cho điều trị với liều uống ban đầu thông thường. Nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa có hiệu quả điều trị trong máu biến đổi tùy theo người bệnh, từ 100 - 600 nanogam/ml hoặc hơn. Nồng độ đỉnh thường đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Khi truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong máu giữ ở xấp xỉ mức ổn định trong 3 giờ hoặc hơn sau khi truyền xong. Dantrolen gắn nhiều với protein huyết tương.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa hydroxyl hóa và acetamid hóa có tác dụng giãn cơ nhẹ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và một lượng nhỏ dưới dạng không biến đổi; một số bài tiết qua mật. Nửa đời đào thải sau khi uống khoảng 9 giờ; sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 12 giờ.

Chỉ định

Uống dantrolen natri để điều trị triệu chứng, giảm nhẹ tình trạng co cứng cơ mạn tính do tổn thương nơron vận động ở vỏ não như bệnh xơ cứng rải rác, bại não, tổn thương tủy sống và hội chứng đột Quỵ.

Thuốc không có chỉ định điều trị co cơ do bệnh thấp khớp hoặc chấn thương cơ xương và thuốc không có tác dụng trong điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

Thuốc cũng được tiêm tĩnh mạch cùng với các biện pháp hỗ trợ để điều trị cơn sốt cao ác tính.

Chống chỉ định

Co cứng cơ cấp tính hoặc có bệnh gan đang tiến triển như viêm gan và xơ gan.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử bệnh gan hoặc suy chức năng tim nặng do bệnh cơ tim hoặc suy chức năng phổi (đặc biệt người bị bệnh phổi tắc nghẽn). Phải xét nghiệm chức năng gan cho mọi người bệnh trước và trong khi điều trị; nếu trị số enzym gan tăng, thường phải ngừng thuốc. Nguy cơ tổn thương gan có thể tăng ở người trên 30 tuổi, ở nữ và ở người dùng liều trên 300mg mỗi ngày.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy. Tác dụng phụ này có thể kéo dài tới 2 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Thuốc dễ qua nhau thai. Tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ. Không nên dùng thuốc cho người mang thai hoặc có thể mang thai, trừ khi lợi ích có thể vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn hầu như thường gặp ở người dùng dantrolen, tính an toàn và tính hiệu quả khi dùng thuốc lâu dài chưa được xác định. Tác dụng phụ nặng ít xảy ra khi tiêm tĩnh mạch ngắn ngày để điều trị sốt cao ác tính.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, chóng mặt, yếu cơ, khó chịu toàn thân, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu dạ dày - ruột, chán ăn, khó nuốt, kích ứng dạ dày, co cứng bụng, buồn nôn và/hoặc nôn.

Thần kinh: Rối loạn nói, co giật, nhức đầu, rối loạn thị giác (nhìn đôi), vị giác thay đổi, mất ngủ, chảy nước dãi.

Sinh dục, tiết niệu: Tăng số lần tiểu tiện, tinh thể - niệu, đái ra máu, khó cương dương vật, tiểu tiện không tự chủ và/hoặc bí đái.

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, huyết áp thất thường, viêm tĩnh mạch, suy tim.

Huyết học: Suy tủy, thiếu máu, giảm bạch cầu, u lympho bào, giảm tiểu cầu.

Tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn, nóng tính.

Da: Tóc mọc bất thường, phát ban kiểu trứng cá, ngứa, mày đay, ban kiểu chàm, vã mồ hôi.

Cơ xương: Đau cơ, đau lưng.

Hô hấp: Cảm giác ngạt thở, suy hô hấp, phù phổi (kèm suy tim), tràn dịch màng phổi.

Gan: Vàng da, viêm gan (xảy ra khi dùng liều cao, thường xảy ra từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 6 sau khi dùng thuốc).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các tác dụng không mong muốn của dantrolen thường nhất thời, xảy ra sớm trong điều trị và thường có thể phòng ngừa bằng cách bắt đầu với liều thấp rồi tăng dần cho tới khi đạt liều tối ưu. Ỉa chảy có thể nặng, khi đó có thể cần phải tạm thời ngừng thuốc. Nếu ỉa chảy tái diễn khi cho thuốc trở lại, phải ngừng thuốc vĩnh viễn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể pha hỗn dịch uống 1 lần bằng cách cho lượng chứa trong một số nang thích hợp vào nước quả hoặc bất cứ chất lỏng nào.

Để tiêm tĩnh mạch, phải pha bột tiêm với 60 ml nước pha tiêm vô khuẩn vào lọ có nhãn chứa 20mg thuốc và lắc lọ cho tới khi dung dịch trong. Dung dịch thu được chứa 0,333mg dantrolen natri trong 1 ml.

Liều dùng:

Co cứng cơ:

Phải điều chỉnh liều dùng cẩn thận theo nhu cầu và đáp ứng của người bệnh, dùng liều thấp nhất đạt đáp ứng tối ưu mà không gây tác dụng không mong muốn.

Người lớn: Liều uống khởi đầu là 25mg/lần/ngày, dùng trong 7 ngày; tiếp theo, uống mỗi lần 25mg, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; sau đó uống 50mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 100mg/lần, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Có một số bệnh nhân cần tới 100mg/lần, ngày uống 4 lần, không được vượt quá liều này (không quá 400mg mỗi ngày).

Trẻ em trên 5 tuổi, liều khởi đầu là 0,5mg/kg, uống 1 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 0,5mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; sau đó 1mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; và tiếp theo uống 2mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Không uống quá 100mg/ngày/lần, 4 lần/ngày.

Nếu không đạt được hiệu quả điều trị thì không dùng thuốc quá 4 - 6 tuần.

Cơn sốt cao ác tính:

Phòng ngừa (người lớn hoặc trẻ em): Liều dantrolen uống 4 - 8mg/kg mỗi ngày được chia thành 3 hoặc 4 liều nhỏ, uống trong 1 - 2 ngày trước khi phẫu thuật, với liều cuối cùng uống trước khi phẫu thuật khoảng 3 - 4 giờ, với một ít nước. Cũng có thể tiêm truyền tĩnh mạch một liều 2,5mg/kg trong khoảng 1 giờ, bắt đầu truyền khoảng 1,25 giờ trước khi dự định gây mê; nếu cần thêm liều tiêm tĩnh mạch, phải tùy theo từng người bệnh, có thể tiêm trong khi phẫu thuật.

Điều trị: Liều khởi đầu tối thiểu cho người lớn hoặc trẻ em là 1mg/kg tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể lặp lại liều khởi đầu nếu cần, cho đến khi các triệu chứng bắt đầu rút xuống hoặc đạt được tổng liều tiêm tĩnh mạch tối đa là 10mg/kg. Có thể lặp lại chế độ điều trị nếu triệu chứng trở lại. Cách điều trị này được phối hợp với truyền dung dịch natri bicarbonat, dextrose và insulin để chống tăng kali huyết, và để chủ động làm mát người bệnh. Chẩn đoán sớm và điều trị nhanh là tối Quan trọng đối với bệnh này vì tỷ lệ tử vong lên đến trên 30%.

Tương tác thuốc

Tác dụng của dantrolen natri đến hệ thần kinh trung ương có thể tăng lên do rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh khác. Dùng đồng thời với oestrogen hoặc với các thuốc được biết có độc tính với gan có thể làm tăng nguy cơ tổn hại gan.

Không được phối hợp tiêm tĩnh mạch dantrolen natri với thuốc chẹn kênh calci (có thể gây rung thất và trụy tim mạch).

Dantrolen natri có thể làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ do vecuronium.

Độ ổn định và Bảo quản

Nang thuốc phải Bảo quản trong lọ nút kín, để ở nhiệt độ dưới 40ºC, tốt nhất ở 15 - 30ºC. Bột tiêm phải Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30ºC và tránh để lâu ra ánh sáng.

Tuy dung dịch đã pha được ổn định trong vòng 6 giờ, song thuốc tiêm truyền tĩnh mạch nên pha ngay trước khi dùng.

Tương kỵ

Dantrolen natri không phù hợp với nước pha tiêm có chứa chất kìm khuẩn, với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% và các dung dịch acid khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều có thể bao gồm yếu cơ và biến đổi trạng thái ý thức (thí dụ: li bì, hôn mê), nôn, ỉa chảy, tinh thể - niệu.

Khi quá liều cấp tính, phải dùng các biện pháp hỗ trợ chung cùng với rửa dạ dày ngay. Tiêm truyền tĩnh mạch một lượng khá lớn dịch để tránh khả năng bị tinh thể - niệu. Duy trì thông thoáng đường thở và có đầy đủ trang bị hồi sức. Theo dõi điện tâm đồ và người bệnh cẩn thận. Chưa biết thẩm phân có tác dụng trong điều trị quá liều dantrolen natri hay không.

Thông tin quy chế

Dantrolen natri có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DAPSON

Tên chung quốc tế: Dapsone.

Mã ATC: J04B A02.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn thuộc họ sulfon (kìm trực khuẩn Hansen gây bệnh phong)

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén 25mg; 100mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dapson (4,4'-diaminodiphenylsulfon, DDS) là một sunfon tổng hợp có tính chất kìm khuẩn. Cơ chế tác dụng của dapson chưa được biết rõ. Do hoạt tính kháng khuẩn của dapson bị acid *p*-aminobenzoic (PABA) ức chế, nên có thể thuốc có một cơ chế tác dụng tương tự như sulfonamid ức chế các vi khuẩn nhạy cảm tổng hợp acid folic. Dapson còn có thể ức chế con đường chuyển hóa thứ hai hoạt hóa bổ thể và ngăn cản hệ thống gây độc cho tế bào qua trung gian myeloperoxidase của bạch cầu đa nhân trung tính. *In vitro*, dapson kích thích bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển. Dapson cũng ức chế tổng hợp prostaglandin E_2 của bạch cầu đa nhân lấy từ người lành hoặc người bị bệnh phong.

Cơ chế tác dụng của dapson trong điều trị viêm da dạng herpes (dermatitis herpetiformis) còn chưa rõ, tuy nhiên, dapson làm bệnh đỡ nhưng không tác động đến lắng đọng bổ thể và IgA ở da. Dapson có thể đã tác dụng như một

thuốc điều hòa miễn dịch khi dùng để điều trị viêm da dạng herpes và một số bệnh ngoài da khác.

Phổ tác dụng: Dapson có tác dụng kìm khuẩn *in vivo* đối với trực khuẩn phong (*Mycobacterium leprae*). Cũng có tác dụng với trực khuẩn lao và một số loài *Mycobacterium* khác. Dapson còn có một số tác dụng chống *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*) và ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium*.

Kháng thuốc: *Mycobacterium leprae* lúc đầu nhạy cảm với dapson có thể trở thành kháng thuốc trong thời gian điều trị nhưng kháng thuốc phát triển chậm.

Kháng thuốc xảy ra 5 - 24 năm sau khi bắt đầu điều trị dapson. Kháng thuốc thường xảy ra nhất khi dùng liều thấp và gián đoạn. Kháng dapson nguyên phát hiếm có. Cho tới nay, chưa thấy có kháng chéo giữa dapson và clofazimin.

Trước đây dapson được dùng đơn độc để điều trị bệnh phong. Do sự gia tăng các chủng trực khuẩn phong kháng dapson, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo dùng phác đồ nhiều thuốc trên cơ sở rifampin để điều trị bệnh phong các thể (nhiều vi khuẩn hay ít vi khuẩn). Ngoài ra, dapson còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở người mắc bệnh AIDS, bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV, viêm da dạng herpes.

Dapson dùng phối hợp với pyrimethamin để điều trị hoặc dự phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroQuin, khi không có hoặc chống chỉ định dùng các thuốc khác như doxycyclin, sulphadoxin, mefloQuin.

Dược động học

Hấp thu: Dapson được hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao trong máu sau khi uống 2 - 8 giờ. Nồng độ ổn định ở khoảng 0,1 – 7 microgam/ml, trung bình là 2,3 microgam/ml sau 8 ngày điều trị với liều 200mg/ngày. Dapson và chất chuyển hóa monoacetyl của nó qua vòng tuần hoàn gan - ruột.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 1,5 - 2,5 lít/kg. Thuốc phân bố trong hầu hết các mô của cơ thể như da, cơ, thận và gan. Dapson có ở mồ hôi, nước bọt, đờm, nước mắt và mật. Thuốc đi qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 50 - 90%, monoacetyl dapson gắn hầu như hoàn toàn với protein huyết tương. Dapson có thể không vào mô mắt vì tổn thương mắt vẫn tiến triển tuy bệnh có thể đã được kiểm soát hoặc khỏi ở các nơi khác.

Đào thải: Nửa đời trong huyết tương của dapson biến thiên lớn giữa các người bệnh, dao động từ 10 đến 83 giờ, trung bình 20 - 30 giờ. Dapson acetyl hóa ở gan thành các dẫn chất monoacetyl và diacetyl. Chất chuyển hóa chính của dapson là monoacetyl dapson. Tốc độ acetyl hóa dapson phụ thuộc di truyền và thay đổi giữa các người bệnh. Thuốc cũng bị hydroxyl hóa ở gan thành hydroxylamin dapson.

Chất này làm dapson gây ra methemoglobin và tan huyết. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 20% mỗi liều đào thải dưới dạng không chuyển hóa. 70 - 85% đào thải vào nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa hòa tan trong nước, và một lượng nhỏ vào phân.

Uống than hoạt hoặc thẩm phân máu làm tăng đào thải dapson và chất chuyển hóa monoacetyl dapson.

Chỉ định

Điều trị phong, viêm da dạng *Herpes*, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Bệnh *toxoplasma* ở người nhiễm HIV.

Dự phòng sốt rét.

Chống chỉ định

Dị ứng với dapson hoặc sulphonamid; thiếu máu nặng.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng dapson cho người thiếu hụt glucose 6 phosphat-dehydrogenase (G6PD), hoặc methemoglobin reductase hoặc hemoglobin M. Nếu người bệnh bị thiếu máu, phải điều trị thiếu máu trước khi bắt đầu dùng dapson.

Cần thận trọng khi kết hợp với các thuốc có khả năng gây huyết tán và ở người bệnh có bệnh kết hợp với tan máu (một số nhiễm khuẩn, đái tháo đường nhiễm ceton).

Phải thường xuyên làm huyết đồ như hàng tuần làm 1 lần trong tháng đầu, hàng tháng 1 lần trong 6 tháng sau, và sau đó, cách 6 tháng 1 lần. Nếu thấy giảm nặng tế bào máu, phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi test gan trước và trong khi điều trị dapson vì viêm gan nhiễm độc và vàng da ứ mật đã xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Dapson đã được dùng rộng rãi để điều trị hoặc dự phòng sốt rét và điều trị phong, bệnh về da cho người mang thai mà không gây ngộ độc thai nhi hoặc khuyết tật bẩm sinh. Tuy nhiên, dapson chỉ nên dùng cho người mang thai khi thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Dapson bài tiết vào sữa mẹ với số lượng đáng kể và do tiềm năng gây ung thư đã thấy ở động vật thí nghiệm, nên cân nhắc khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ hay gặp nhất khi dùng dapson là thiếu máu tan huyết và methemoglobin huyết có liên Quan đến liều. Tan huyết xảy ra ở đa số người bệnh dùng 200mg hoặc hơn mỗi ngày. Nhà sản xuất cho rằng nồng độ

hemoglobin thường giảm khoảng 1 - 2 g/dl, số lượng hồng cầu lưới tăng 2 - 12% và methe-moglobin thường xảy ra. Trừ khi nặng, thường không cần ngừng thuốc.

Điều trị bệnh phong có hiệu quả bằng dapson và các thuốc chống phong khác thường dẫn đến thay đổi đột ngột tình trạng lâm sàng của người bệnh. Các thay đổi này được gọi là tình trạng phản ứng của bệnh phong. Tình trạng này được chia thành 2 typ: Phản ứng đảo ngược (typ 1) và phản ứng hồng ban nốt phong (typ 2) (erythema nodosum leprosum). Các phản ứng này được coi là một biểu hiện của bệnh hơn là một phản ứng có hại của phác đồ điều trị bệnh phong. Nói chung, phác đồ chống phong thông thường vẫn tiếp tục mặc dù có tình trạng bệnh phong phản ứng. Nếu có tổn thương thần kinh hoặc loét da nặng, dùng corticosteroid. Thuốc giảm đau, corticosteroid, hoặc phẫu thuật giảm chèn ép thân thần kinh bị phù nề thường được dùng để điều trị phản ứng đảo ngược (typ 1). Phản ứng typ 2 thường được điều trị bằng thuốc giảm đau, corticosteroid, và/hoặc thalidomid; clofazimin cũng có tác dụng chống viêm và có lợi trong điều trị typ 2.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết.

Toàn thân: quá mẫn (phát ban da).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Gan: Viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Rối loạn tạo máu, mất bạch cầu hạt.

Da: Viêm da tróc vảy, ban dát sần, hoại tử biểu bì ngộ độc (hội chứng Lyell) và hội chứng Stevens-Johnson.

Thần kinh: Ngộ độc hệ thần kinh trung ương, thay đổi tâm thần hay tâm trạng, viêm thần kinh ngoại biên.

Gan: Tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng ngay dapson nếu xảy ra phản ứng nhiễm độc da. Dùng liều cao corticosteroid, nếu dị ứng hoặc viêm dây thần kinh xuất hiện trong khi dùng dapson. Tiêm truyền tĩnh mạch xanh methylen 1 - 2mg/kg, tiêm nhắc lại sau 1 giờ nếu cần thiết, để điều trị methemoglobin máu. Không được dùng xanh methylen cho người bệnh thiếu hụt hoàn toàn G_6PD vì sự khử của xanh methylen phụ thuộc vào G_6PD. Có thể dự phòng một số tác dụng phụ của dapson về huyết học bằng acid ascorbic, folat và sắt. Điều trị tan huyết bằng cách truyền hồng cầu

để thay thế hồng cầu bị phá hủy. Trừ khi nặng, huyết tán hoặc methemoglobin huyết thường không cần phải ngừng dapson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dapson dùng đường uống, có thể nghiền thuốc khi dùng cho trẻ em.

Liều lượng:

Bệnh phong:

Tổ chức Y tế thế giới hiện nay khuyến cáo như sau:

Bệnh phong ít vi khuẩn: Dapson 100mg/ngày, phối hợp với rifampicin 600mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng; sau đó người bệnh được khám hàng năm để phát hiện tái phát. Trẻ em 10 - 14 tuổi: dapson 50mg/ngày, uống phối hợp với rifampin 450mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng. Trẻ em < 10 tuổi: dapson 25mg/ngày, phối hợp với rifampin 300mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng.

Nếu có tác dụng phụ nặng liên Quan đến dapson, thay thế bằng clofazimin liều như đã khuyến cáo điều trị phong nhiều vi khuẩn.

Bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 100mg/ngày, phối hợp với clofazimin (50mg uống 1 lần hàng ngày cộng với 300mg uống 1 lần mỗi tháng) và rifampicin 600mg, uống 1 lần mỗi tháng, trong 12 tháng. Trẻ em 10 - 14 tuổi: Dapson 50mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampin 450mg, 1 lần mỗi tháng và clofazimin 50mg cách 2 ngày 1 lần và 150mg uống 1 lần mỗi tháng. Uống trong 12 tháng. Trẻ em < 10 tuổi: Dapson 25mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampin 300mg tháng uống 1 lần và clofazimin 50mg mỗi tuần uống 2 lần và 100mg mỗi tháng uống 1 lần. Uống trong 12 tháng. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo cần phải giám sát liều lượng một số thuốc trong phác đồ (thí dụ liều uống mỗi tháng 1 lần). Phác đồ 12 tháng thường đáp ứng với đa số người bệnh bị phong nhiều vi khuẩn. Nhưng nếu không hiệu quả (bệnh nặng lên) sau khi hoàn thành 12 tháng điều trị, có thể thêm một liệu trình 12 tháng nữa. Nếu có phản ứng phụ nặng liên Quan đến dapson, phải ngừng dapson, nhưng vẫn tiếp tục điều trị các thuốc còn lại với liều như cũ.

Dự phòng lây nhiễm cho những người tiếp xúc gần gũi với người bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 50mg/ngày, trong 3 năm đối với người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên;

25mg/ngày, trong 3 năm, đối với trẻ em từ 6 - 12 tuổi;

25mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi;

12mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ từ 6 - 23 tháng tuổi;

và 6mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Để loại bỏ hoàn toàn vi khuẩn phong, đề phòng tái phát, cần phải uống thuốc đủ thời gian, ngay cả khi người bệnh cảm thấy tốt hơn sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị; thời gian dùng thuốc có thể kéo dài 3 năm hoặc suốt cuộc đời. Nếu

ngừng dùng thuốc sớm, bệnh có thể tái phát. Cần uống thuốc vào đúng giờ Quy định hàng ngày.

Viêm da dạng Herpes: Liều lượng phải điều chỉnh theo từng người bệnh để tìm liều hàng ngày có hiệu quả nhất kiểm soát được ngứa và tổn thương trên da; sau đó, liều hàng ngày phải giảm tối đa đến liều duy trì tối thiểu có tác dụng.

Liều ban đầu uống 50mg/ngày, có thể tăng lên đến 300mg/ngày, nếu không kiểm soát hoàn toàn được triệu chứng. Nên giảm liều, càng sớm càng tốt, xuống tới liều duy trì thấp nhất có hiệu quả. Đối với trẻ em, liều phải thấp hơn.

Sốt rét:

Ngăn chặn và phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroQuin; uống dapson 100mg/lần/tuần phối hợp với pyrimethamin 12,5mg/lần/tuần.

Trẻ em: Để phòng sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroQuin, uống dapson 2mg/kg/tuần/1 lần phối hợp với pyrimethamin 0,25mg/kg/tuần/1 lần. Dùng liên tục và tiếp thêm 6 tuần sau khi rời nơi có dịch sốt rét.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *P. carinii*):

Điều trị: Dapson 100mg/ngày/1 lần, phối hợp với trimethoprim 5mg/kg uống 3 lần mỗi ngày; dùng trong 21 ngày.

Dự phòng: Uống dapson 50mg/lần, ngày uống 2 lần hoặc 100mg ngày uống 1 lần. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Uống 1mg/kg cho tới 100mg hàng ngày.

Nhiễm Toxoplasma*:* Dự phòng tiên phát nhiễm Toxoplasma ở người nhiễm HIV: Dapson 50mg ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 50mg mỗi tuần uống 1 lần và với leucovorin 25mg uống mỗi tuần 1 lần. Dự phòng tiên phát nhiễm toxoplasma ở trẻ em nhiễm HIV từ 1 tháng tuổi trở lên: dapson 2mg/kg hoặc 15mg/m_2 (tối đa 25mg) mỗi ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 1mg/kg ngày uống 1 lần, và với leucovorin 5mg cách 3 ngày uống 1 lần.

Tương tác thuốc

Tác dụng kìm khuẩn của dapson bị giảm khi dùng đồng thời dapson với aminobenzoat. Sử dụng đồng thời dapson với dideoxinosin (ddI) làm giảm hấp thu dapson. Nồng độ thuốc trong máu của cả dapson và trimethoprim tăng lên khi sử dụng chúng đồng thời. Rifampicin và clofazimin làm giảm nồng độ huyết thanh của dapson từ 7 - 10 lần khi sử dụng chúng đồng thời; tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều dapson vì nồng độ dapson vẫn cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế.

Thuốc gây tác dụng phụ về huyết học: Vì các thuốc có các tác dụng phụ về huyết học tương tự, dùng đồng thời một thuốc kháng acid folic (thí dụ như pyrimethamin) với dapson, có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ về huyết học.

Phải giám sát huyết học thường xuyên hơn khi phối hợp pyrimethamin với dapson.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn 40$_o$C, tốt nhất ở 15 - 30$_o$C trong bình kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, sốt, kích thích, methemoglobin máu. Co giật, xanh tím nặng. Huyết tán có thể xảy ra 7 - 14 ngày sau khi ngộ độc cấp.

Xử trí: Rửa dạ dày, dùng than hoạt. Khi người bệnh không thiếu hụt G$_6$PD và bị methemoglobin huyết nặng, tiêm tĩnh mạch xanh methylen (1 - 2mg/kg tiêm tĩnh mạh chậm). Tác dụng thường hoàn toàn hết trong vòng 30 phút, nhưng có thể phải tiêm lại nếu methemoglobin trở lại. Thẩm tách máu có thể thúc đẩy việc thải trừ dapson và dẫn chất.

Thông tin quy chế

Dapson có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

DEFEROXAMIN

Tên chung quốc tế: Deferoxamine.

Mã ATC: V03A C01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc do ngộ độc sắt, nhôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ bột đông khô có chứa deferoxamin dưới dạng mesylat 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Deferoxamin được dùng như một chất bổ trợ trong điều trị ngộ độc sắt cấp, thuốc có hiệu quả cao khi được dùng sớm. Deferoxamin tác động theo cơ chế tạo phức với sắt bằng cách liên kết các ion sắt (III) vào ba nhóm hydroxamic của phân tử. Phức hợp tạo thành là ferrioxamin, hình thành ở nhiều mô, nhưng chủ yếu là trong huyết tương. Phức hợp này bền, tan trong nước và dễ dàng bài xuất qua thận.

Trên lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có khả năng gắn được khoảng 85mg sắt (dưới dạng ion sắt III), nhưng trên thực tế có lẽ không đạt được như vậy. Tuy nhiên, tốc độ tạo phức có vẻ phụ thuộc vào pH và nhanh nhất ở pH acid.

Deferoxamin có ái lực cao và đặc hiệu với sắt, tác dụng chủ yếu đối với sắt dự trữ liên kết không chặt. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy deferoxamin loại được sắt từ ferritin, hemosiderin và ở mức độ yếu hơn từ transferrin, nhưng không loại được sắt từ cytochrom hoặc hemoglobin. Tuy vậy, nồng độ sắt trong huyết tương giảm có thể còn do sắt chuyển từ máu vào các mô, điều này được Quan sát thấy ở cả hai nhóm người bệnh nhiễm độc sắt kiểm chứng và nhóm được điều trị bằng deferoxamin. Deferoxamin không gây tăng bài xuất các chất điện giải và các kim

loại vi lượng khác. Deferoxamin cũng tạo phức với nhôm và tăng thải trừ chất này qua thận và/hoặc có thể loại đi bằng thẩm tách. Về lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có thể gắn được 41mg nhôm.

Dược động học

Deferoxamin mesylat hấp thu kém qua đường tiêu hóa (dưới 15%) khi niêm mạc còn nguyên vẹn nhưng hấp thu thuốc có thể tăng ở người bệnh bị nhiễm độc sắt. Sau khi tiêm, thuốc được phân bố rộng khắp trong cơ thể, thể tích phân bố là 2,6 lít/kg ở người khỏe; 1,9 lít/kg ở người thừa sắt mạn tính. Deferoxamin và ferrioxamin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Ferrioxamin làm cho nước tiểu có màu hơi đỏ, chứng tỏ có sắt với nồng độ cao trong nước tiểu. Lượng sắt bài xuất dưới dạng ferrioxamin biến đổi đáng kể tùy theo từng người bệnh. Đào thải sắt thường cao nhất lúc bắt đầu điều trị, chứng tỏ chỉ có dạng kim loại dễ tiếp cận mới được tạo phức. Không giống sắt, ferrioxamin có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Ngộ độc sắt cấp khi liều sắt có thể gây tử vong (180 - 300mg/kg hoặc hơn tính theo sắt nguyên tố), hoặc khi nồng độ sắt trong huyết thanh trên 450 - 500 microgam/dl hoặc khi có dấu hiệu ngộ độc sắt nặng trên lâm sàng (hôn mê, sốc, hoặc co giật).

Phải phối hợp với các biện pháp thường dùng trong ngộ độc sắt.

Thừa sắt mạn tính thứ phát do truyền máu thường xuyên trong điều trị bệnh thalassemia, thiếu máu bẩm sinh và thiếu máu khác. Không được dùng deferoxamin cho trẻ em dưới 3 tuổi khi có sắt dư ít, chỉ dùng khi làm test với deferoxamin thấy sắt bài xuất 1mg hoặc hơn trong nước tiểu 24 giờ, hoặc nồng độ ferritin trong huyết thanh đạt tới 1000 nanogam/ml, hoặc chờ cho trẻ tới 3 tuổi (điều trị sớm có thể làm chậm phát triển).

Chẩn đoán và điều trị nhiễm sắc tố sắt tiên phát.

Điều trị tình trạng tích lũy nhôm ở người suy thận (nồng độ nhôm huyết thanh trên 60 microgam/lít).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn đang tiến triển.

Suy thận nặng hoặc vô niệu.

Thận trọng

Tiêm tĩnh mạch nhanh deferoxamin có thể gây hiện tượng da đỏ bừng, mày đay, hạ huyết áp và sốc ở một vài người bệnh. Do vậy, nên dùng deferoxamin tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da chậm.

Thuốc làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, đặc biệt với *Yersinia enterolitic và Y. pseudotuberculosis.* Có thể gây nhiễm khuẩn huyết.

Khi có sốt, viêm ruột, viêm ruột đại tràng cấp, đau bụng lan tỏa hoặc viêm họng, phải ngừng điều trị, làm các xét nghiệm vi khuẩn cần thiết và cho điều trị kháng sinh phù hợp. Sau khi khỏi, lại tiếp tục cho điều trị deferoxamin.

Đục thủy tinh thể có thể xảy ra (tuy hiếm gặp) ở người điều trị bằng deferoxamin dài hạn. Vì vậy cần định kỳ kiểm tra mắt và đo thính lực 3 tháng một lần cho những người bệnh điều trị dài hạn bằng thuốc này, nhất là khi dùng liều cao trên 50mg/kg/ngày. Nếu phát hiện có nhiễm độc ở mắt, tai, phải giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin, nhất là khi dùng liều cao, vì có nguy cơ gây hội chứng suy thở cấp ở người lớn.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin cho trẻ nhỏ, nhất là dưới 3 tuổi, vì có nguy cơ làm trẻ chậm phát triển.

Trong trường hợp nghi có tổn thương tim do nhiễm độc sắt, vitamin C chỉ được dùng ngoài đợt điều trị mạnh bằng deferoxamin. Bổ sung vitamin C chỉ được bắt đầu sau tháng đầu điều trị đều đặn deferoxamin và chỉ ở người bệnh được điều trị đều đặn deferoxamin.

Cần thận trọng dùng deferoxamin liều cao ở người bị bệnh não do nhôm vì có thể làm tăng tổn thương thần kinh (thí dụ như co giật) do có thể tăng cấp tính nhôm trong máu. Ngoài ra, deferoxamin có thể thúc đẩy sa sút trí tuệ do thẩm phân. Điều trị trước deferoxamin khi có thừa nhôm có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, deferoxamin đã cho thấy làm chậm cốt hóa và dị dạng xương ở hai loài động vật với liều cao gấp 4,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Do đó, thuốc không được dùng cho người mang thai (đặc biệt trong thời kỳ đầu thai kỳ) hoặc ở phụ nữ có thể mang thai trừ khi lợi nhiều hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng deferoxamin cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Đau, sưng, ban đỏ, ngứa, nổi mẩn. Đôi khi kèm theo sốt, rét run và mệt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ có kèm sốc hoặc không, phù mạch.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, cơn động kinh, làm nặng thêm loạn thần kinh ở người bệnh bị bệnh não do nhôm.

Da: Ngứa, ngoại ban, nổi mày đay.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Mắt: Nhìn mờ, Quáng gà, mù màu, điểm tối, bệnh võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, giác mạc và thủy tinh thể bị ảnh hưởng.

Tai: Ù tai, giảm thính lực.

Có một số trường hợp bị thiếu máu không hồi phục, giảm tiểu cầu, rối loạn cảm giác ngoại vi, dị cảm, giảm chức năng gan, thận, khó thở, chứng xanh tím cũng như một vài trường hợp thâm nhiễm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều nếu có các phản ứng liên Quan đến liều dùng như phản ứng ở mắt và tai. Giảm tốc độ tiêm truyền khi có phản ứng trên da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Deferoxamin mesylat có thể tiêm bắp, truyền tĩnh mạch chậm, hoặc truyền dưới da qua 1 máy tiêm truyền định lượng mang đi được. Tiêm bắp được dùng để điều trị nhiễm độc sắt cấp và cho tất cả các bệnh nhân không bị sốc.

Nếu bệnh nhân bị suy tim, hoặc sốc, truyền tĩnh mạch phải chậm. Truyền tĩnh mạch phải chuyển sang tiêm bắp ngay khi có thể. Không khuyến cáo truyền dưới da khi bị nhiễm độc sắt cấp. Trong điều trị nhiễm độc sắt mạn, deferoxamin có thể tiêm truyền chậm dưới da hoặc tiêm bắp; tiêm truyền dưới da được cho là phương pháp có hiệu quả hơn (thí dụ bệnh Thalassemia).

Cách pha: Bột vô khuẩn deferoxamin mesylat được hoàn nguyên bằng cách cho thêm 5 hoặc 2 ml nước vô khuẩn để tiêm vào 1 lọ chứa 500mg thuốc để cho 1 dung dịch chứa 100mg hoặc 250mg/ml, tương ứng. Dung dịch đã hoàn nguyên không pha loãng có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Để tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch hoàn nguyên phải được pha vào dung dịch 0,9% natri clorid, 5% dextrose hoặc dung dịch lactat Ringer và cho truyền với tốc độ không được quá 15mg/kg/giờ đối với 1000mg đầu tiên. Về sau, tốc độ truyền tĩnh mạch không được vượt quá 125mg/giờ. Đối với truyền dưới da, tốc độ truyền phải tùy theo từng trường hợp nhưng thường từ 20 - 40mg/kg trong 8 - 24 giờ: Thuận tiện nhất là cho truyền vào ban đêm khi phải truyền dưới da 8 - 12 giờ.

Liều dùng:

Ngộ độc sắt cấp:

Người lớn: Tiêm bắp 1 g lúc đầu, sau dùng tiếp 2 liều 0,5 g, cách nhau 4 giờ, tùy đáp ứng lâm sàng, có thể cho dùng thêm liều 0,5 g, cứ 4 - 12 giờ một lần, lên tới 6 g/ngày. Hoặc tiêm tĩnh mạch: 15mg/kg/giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp 50mg/kg/lần, 6 giờ một lần, tối đa 6 g/ngày. Truyền tĩnh mạch 15mg/kg/giờ, tối đa 6 g/ngày.

Thừa sắt mạn tính do truyền máu nhiều lần:

Người lớn và trẻ em: Tiêm bắp 0,5 - 1 g/ngày; ngoài ra, cho truyền tĩnh mạch chậm 2 g deferoxamin cho mỗi đơn vị máu được truyền nhưng phải cho riêng rẽ.

Tổng liều mỗi ngày không được quá 1 g khi không truyền máu hoặc 6 g khi truyền máu (ngay cả khi truyền 3 hoặc hơn 3 đơn vị máu hoặc khối lượng hồng cầu). Nếu tiêm truyền dưới da bằng dụng cụ truyền có theo dõi, và mang theo người được, liều thường dùng cho người lớn và trẻ em là 1 - 2 g (20 - 40mg/kg). Thời gian truyền phải tùy theo từng người bệnh. Ở một số người bệnh, lượng sắt bài xuất sau 8 - 12 giờ truyền bằng lượng sắt bài xuất sau 24 giờ truyền.

Điều trị các bệnh do tích lũy sắt khác (bao gồm cả nhiễm sắc tố sắt nguyên phát): Liều lượng và số lần cho thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và tốc độ đào thải sắt trong nước tiểu của từng người bệnh, liều deferoxamin 1 - 4 g/ngày cho tiêm truyền dưới da.

Chẩn đoán nhiễm sắc tố sắt nguyên phát: 0,5 - 1 g hoặc 10mg/kg cân nặng tiêm bắp và định lượng sắt bài xuất trong nước tiểu 24 giờ. Bệnh nhân bị nhiễm sắc tố sắt nguyên phát bài xuất sắt trên 10mg sắt trong nước tiểu 24 giờ.

Điều trị nhiễm độc thần kinh (như bệnh não) do nhôm và loạn dưỡng xương (bệnh nhuyễn xương) ở người suy thận mạn chạy thận nhân tạo: Deferoxamin dùng lâu dài có thể làm chậm suy giảm chức năng (thí dụ mất khả năng thực hiện những nhiệm vụ cơ bản đời sống) ở người bị sa sút trí tuệ nhưng không được khuyến cáo vì gây nhiều tác dụng phụ: Truyền trong 1 giờ, tuần 1 lần, vào đường truyền tĩnh mạch của mạch ngoài cơ thể 1 liều khoảng từ 10 - 20mg/kg (0,8 g đến 1,2 g). Một phần nhỏ deferoxamin sẽ được loại bỏ trực tiếp vào dịch thẩm tách.

Phần còn lại sẽ tạo phức với nhôm trong thời gian giữa 2 lần thẩm phân, và nhôm đã tạo phức với deferoxamin sẽ bị loại trong 2 buổi thẩm phân sau. Thời gian điều trị trong nhiều tháng, và tiếp tục khi còn tác dụng. Hiệu quả được theo dõi bằng test deferoxamin cứ 4 - 6 tháng 1 lần.

Tương tác thuốc

Vitamin C có thể gây rối loạn tim cho người bệnh đang điều trị bằng deferoxamin.

Dùng đồng thời với proclorperazin có thể gây mất ý thức tạm thời.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản dưới 25 $_{o}$C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không nên pha thuốc với các dung môi khác ngoài chỉ dẫn vì thuốc có thể bị tủa.

Deferoxamin tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và những triệu chứng về tiêu hóa.

Điều trị: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Những dấu hiệu và triệu chứng quá liều có thể hết khi giảm liều. Deferoxamin có thể thải loại được bằng thẩm tách máu.

Thông tin quy chế

Deferoxamin mesylat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DEHYDROEMETIN

Tên chung quốc tế: Dehydroemetine.

Mã ATC: P01A X09

Loại thuốc: Thuốc diệt ký sinh trùng đơn bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng muối dehydroemetin hydroclorid. Cứ 100mg dạng muối tương đương với 87mg dạng base.

Ống tiêm 60mg/ml, 30mg/1 ml, 60mg/2 ml, 20mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dehydroemetin là dẫn chất tổng hợp của emetin, có tác dụng dược lý và cách dùng tương tự emetin, nhưng ít độc hơn. Dehydroemetin có hoạt tính trên amíp (*Entamoeba histolytica)* ở mô (chủ yếu ở thành ruột và gan), ít có tác dụng đối với amíp ở lòng ruột. Thuốc có tác dụng diệt amíp trực tiếp do cản trở sự chuyển dịch phân tử ARN thông tin dọc theo ribosom, nên ức chế sự tổng hợp protein, nhưng cơ chế tác dụng chính xác còn chưa biết đầy đủ. Dehydroemetin trước đây được dùng chủ yếu để điều trị lỵ amíp nặng hoặc áp xe gan do amíp, nhưng hiện nay ít dùng; chỉ dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc gây các phản ứng có hại nặng.

Dược động học

Dehydroemetin phải tiêm bắp sâu, vì uống gây kích ứng mạnh, còn tiêm tĩnh mạch rất nguy hiểm do độc tính trên tim.

Sau khi tiêm bắp, thuốc phân bố rộng rãi vào các mô, đặc biệt là gan và phổi.

Dehydroemetin thải qua nước tiểu nhanh hơn emetin, nên ít tích lũy hơn và do đó ít độc hơn emetin. Nửa đời trong huyết tương là 2 ngày, còn của emetin là 5 ngày.

Chỉ định

Bệnh lỵ amíp nặng (khi không uống được các thuốc khác hoặc đã dùng các thuốc khác nhưng không đỡ) hoặc áp xe gan do amíp. Khi bị amíp gan, dehydroemetin thường được dùng với cloroQuin; hoặc dùng để thay thế metronidazol tiêm (hoặc các dẫn chất 5-nitroimidazol khác) khi người bệnh không đáp ứng với metronidazol.

Bệnh sán lá gan.

Chỉ dùng thuốc này khi không có các thuốc khác an toàn hơn, hoặc có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc. Suy tim, suy thận.

Người mang thai (xin đọc thêm phần "Thời kỳ mang thai").

Thận trọng

Tránh dùng ở người bị bệnh tim, thận, bệnh thần kinh cơ hoặc thể trạng chung quá yếu. Thận trọng khi dùng ở trẻ em. Chỉ nên coi dehydroemetin là thuốc được lựa chọn cuối cùng. Dùng dehydroemetin luôn luôn phải có thầy thuốc theo dõi, nhất là độc tính trên tim. Phải ngừng luyện tập căng thẳng trong 4 - 5 tuần sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dehydroemetin độc với thai. Tuy nhiên, bệnh lỵ do amíp có thể tiến triển trầm trọng và đột ngột vào cuối thai kỳ, trong trường hợp này dùng dehydroemetin có thể cứu sống được người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay vẫn chưa biết thuốc phân phối vào sữa mẹ đến mức nào.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của thuốc cũng tương tự như khi dùng emetin nhưng nhẹ và ít gặp hơn.

Các phản ứng tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, dễ tạo thành áp xe. Ban kiểu eczema tại chỗ có thể do vô ý tiêm vào dưới da. Hiếm khi gặp ban da xuất huyết và mày đay.

Tác dụng trên thần kinh cơ: Thường gặp mệt mỏi và đau cơ, đặc biệt là ở các chi và cổ. Cũng có thể xảy ra khó thở. Các triệu chứng này phụ thuộc vào liều và thường là dấu hiệu báo trước độc tính trên tim.

Tác dụng trên tim: Hạ huyết áp, đau vùng trước tim, nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim là những biểu hiện thường gặp nhất khi bị tổn thương tim. Những thay đổi điện tâm đồ, đặc biệt là sóng T dẹt hoặc đảo ngược và kéo dài khoảng Q - T là những biểu hiện sớm nhiễm độc tim.

Tác dụng trên hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Dehydroemetin có thể làm tăng các enzym trong gan mà không làm tổn hại nặng trên gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận nhịp tim và huyết áp. Phải ngừng điều trị ngay, nếu thấy nhịp tim nhanh, hạ huyết áp quá nhiều hoặc điện tâm đồ có biến đổi lớn.

Yếu mệt và đau cơ thường xảy ra trước khi dẫn đến các hậu quả độc nghiêm trọng. Vì vậy, khi thấy các biểu hiện này, cần phải giảm liều.

Không nên dùng dehydroemetin sớm hơn 1,5 - 2 tháng sau khi điều trị bằng emetin, vì dễ gây độc trên tim.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn 1mg/kg/ngày, nhưng tối đa không quá 60mg/ngày, trong 4 - 6 ngày.

Người cao tuổi và người bệnh nặng dùng liều 0,5mg/kg/ngày.

Trẻ em: 1mg/kg/ngày, không dùng quá 5 ngày.

Cần tiêm thuốc sâu vào bắp thịt. Không tiêm tĩnh mạch vì dễ gây độc cho tim và cũng không hiệu quả hơn. Nếu cần điều trị nhắc lại, phải ngừng thuốc ít nhất 6 tuần.

Khi điều trị lỵ amíp, điều trị bổ sung tetracyclin để giảm nguy cơ bội nhiễm.

Khi điều trị áp xe gan do amíp, phải uống thêm cloroQuin đồng thời hoặc ngay sau điều trị bằng dehydroemetin. Sau khi điều trị bằng dehydroemetin, tất cả người bệnh phải uống thêm diloxanid để loại bỏ amíp ở trong lòng ruột kết.

Tương tác thuốc

Tác dụng độc trên tim tăng lên nếu dùng phối hợp với các thuốc có thể gây loạn nhịp tim.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và nóng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trường hợp quá liều (do chủ ý hay ngẫu nhiên, điều trị trong thời gian quá dài…), triệu chứng nhiễm độc thường là nhịp tim nhanh xoang trên 100 lần/phút, giảm huyết áp, tiếng tim mờ, xuất hiện tiếng ngựa phi. Điện tâm đồ thấy rối loạn tái cực và sóng T đảo ngược, điện thế thấp.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

DEXAMETHASON

Tên chung quốc tế: Dexamethasone.

Mã ATC: A01A C02, C05A A09, D07A B19, D07X B05, D10A A03, H02A B02, R01A D03, S01B A01, S01C B01, S02B A06, S03B A01.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cồn ngọt: 0,1mg/ml, 0,5mg/5 ml.

Dung dịch uống: 2mg/5 ml, 0,5mg/5 ml

Viên nén: 0,25mg, 0,5mg, 0,75mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat: 4mg/ml, 10mg/ml tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat 24mg/ml, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch.

Hỗn dịch tiêm dexamethason acetat 8mg/ml, chỉ dùng tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch.

Thuốc tra mắt: Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,1%. Thuốc mỡ 0,05%, 0,1%

Thuốc tai - mũi - họng: Dung dịch nhỏ tai 0,1%, dung dịch phun mũi 0,25%.

Thuốc dùng ngoài da: Kem dexamethason natri phosphat 1mg/1 g.

Thuốc phun 10mg/25 g.

Chú ý:

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat (4mg dexamethason phosphat tương ứng với 3,33mg dexamethason base).

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason acetat được tính theo dexamethason base (1,1mg dexamethason acetat tương ứng với 1mg dexamethason base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dexamethason là fluomethylprednisolon, glucocorticoid tổng hợp, hầu như không tan trong nước. Các glucocorticoid tác dụng bằng cách gắn kết vào thụ thể ở tế bào, chuyển vị vào nhân tế bào và ở đó tác động đến 1 số gen được dịch mã. Các glucocorticoid cũng còn có một số tác dụng trực tiếp, có thể không qua trung gian gắn kết vào thụ thể. Dexamethason có các tác dụng chính của glucocorticoid là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, còn tác dụng đến cân bằng điện giải thì rất ít. Về hoạt lực chống viêm, dexamethason mạnh hơn hydrocortison 30 lần, mạnh hơn prednisolon 7 lần.

Dexamethason được dùng uống, tiêm bắp, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi tại chỗ, để điều trị các bệnh mà corticosteroid được chỉ định (trừ suy tuyến thượng thận) như sốc do chảy máu, do chấn thương, do phẫu thuật, hoặc do nhiễm khuẩn; phù não do u não; các bệnh viêm khớp và mô mềm như viêm khớp dạng thấp, điều trị ngắn ngày dị ứng cấp tính tự khỏi, như phù thần kinh - mạch, hoặc các giai đoạn cấp, nặng lên của các bệnh dị ứng mạn tính, như hen phế Quản hoặc bệnh huyết thanh.

Dùng dexamethason phải kết hợp với điều trị kháng sinh toàn thân và các biện pháp hỗ trợ, khi cần. Dexamethason cũng được dùng tại chỗ để bôi vào kết mạc, ống tai ngoài hoặc niêm mạc mũi để điều trị triệu chứng viêm hay dị ứng ở ống tai ngoài hoặc mắt. Liệu pháp corticosteroid tra mắt không chữa khỏi bệnh nên cần xác định hoặc loại trừ nguyên nhân viêm, nếu có thể.

Với liều tác dụng dược lý, dexamethason dùng toàn thân gây ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin (ACTH), làm cho vỏ tuyến thượng thận ngừng tiết hormon corticosteroid nội sinh (gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát). Nếu cần thiết phải điều trị bằng glucocorticoid lâu dài, chỉ dùng thuốc với liều thấp nhất có thể và thường chỉ dùng như một thuốc hỗ trợ cho điều trị khác. Khi ngừng liệu pháp toàn thân với liều dược lý, phải giảm liều dần, cho đến khi chức năng của trục dưới đồi - yên - thượng thận được hồi phục.

Dược động học

Nhìn chung, các corticoid được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa, và cũng được hấp thu tốt ở ngay vị trí dùng thuốc và sau đó được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và một lượng nhỏ qua sữa. Sau khi tiêm, dexamethason natri phosphat thủy phân nhanh thành dexamethason. Khi uống, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 - 2 giờ; khi tiêm bắp là khoảng 8 giờ; khi tiêm tĩnh mạch với liều 20mg, nồng độ đỉnh xuất hiện trong huyết tương sau 5 phút. Thuốc cũng liên kết với protein huyết tương (tới 77%) và chủ yếu là albumin.

Thuốc được hấp thu cao ở gan, thận và các tuyến thượng thận. Chuyển hóa ở gan chậm và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (65% liều bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ), hầu hết ở dạng steroid không liên hợp. Nửa đời huyết tương là 3,5 - 4,5 giờ, nhưng khi nói đến tác dụng, thường dùng nửa đời sinh học. Nửa đời sinh học của dexamethason là 36 - 54 giờ, do vậy thuốc đặc biệt thích hợp với các bệnh cần có glucocorticoid tác dụng liên tục.

Chỉ định

Liệu pháp không đặc hiệu bằng steroid, khi cần điều trị tích cực, như điều trị trạng thái hen, bệnh dị ứng nặng, phản ứng sau truyền máu, viêm thanh Quản rít.

Dùng phối hợp với các cách điều trị khác trong phù não, trong sốc do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Phòng ngừa bằng steroid trong phẫu thuật khi dự trữ glucocorticoid được coi là không đủ, trừ suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát (bệnh Addison).

Dùng dexamethason trước khi sinh trong chuyển dạ trước kỳ hạn (giữa 24 và 34 tuần) để thúc đẩy quá trình trưởng thành thai (ví dụ phổi, mạch máu não).

Liệu pháp bổ trợ bằng dexamethason trong điều trị viêm màng não phế cầu.

Dùng dexamethason để chẩn đoán và thử nghiệm hội chứng Cushing, phân biệt bệnh Cushing (tăng sản tuyến thượng thận do khuyết tật từ tuyến yên) và những dạng khác của hội chứng Cushing (do bài tiết lạc vị ACTH từ những khối u không thuộc tuyến yên hoặc do bài tiết cortisol từ những khối u tuyến thượng thận).

Dexamethason cũng được áp dụng nhiều để ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Điều trị tại chỗ: Tiêm trong và quanh khớp ở người bệnh viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm Quanh khớp, viêm mỏm lồi cầu. Còn được dùng tại chỗ trong một số trường hợp bệnh lý tai mũi họng, nhãn khoa, ngoài da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dexamethason hoặc các hợp phần khác của chế phẩm; nhiễm nấm toàn thân, sốt rét thể não, nhiễm virus tại chỗ hoặc nhiễm khuẩn lao, lậu chưa kiểm soát được bằng thuốc kháng khuẩn và khớp bị hủy hoại nặng, trong nhãn khoa do nhiễm virus (*Herpes simplex* mắt thể hoạt động), nhiễm nấm hoặc nhiễm khuẩn lao ở mắt.

Thận trọng

Ở người bệnh nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, phải đặc biệt chú ý và điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu là cần thiết trước tiên, do tác dụng ức chế miễn dịch nên dexamethason có thể gây nên những cơn kịch phát và lan rộng nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, người viêm màng não nhiễm khuẩn cần phải dùng dexamethason trước khi dùng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu để đề phòng viêm não do phản ứng với các mảnh xác vi khuẩn đã bị thuốc kháng khuẩn hủy diệt. Ở người loãng xương, hoặc mới phẫu thuật ruột, loạn tâm thần, loét dạ dày tá tràng, thủng giác mạc, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, suy thận, lao, thì cần phải theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực các bệnh đó nếu cần phải dùng dexamethason.

Thời kỳ mang thai

Các glucocorticoid có khả năng gây Quái thai ở động vật. Tuy nhiên, điều đó không hoàn toàn đúng với người. Thuốc có thể làm giảm trọng lượng nhau thai và trọng lượng thai nhi. Thuốc cũng có thể gây ức chế tuyến thượng thận ở trẻ sơ sinh nếu người mẹ dùng thuốc kéo dài. Dùng glucocorticoid trước khi đẻ non đã chứng minh có khả năng bảo vệ chống nguy cơ hội chứng suy hô hấp sơ sinh và bệnh loạn sản phổi - phế Quản do đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Dexamethason vào sữa mẹ và có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn điện giải: Hạ kali huyết, giữ natri và nước gây tăng huyết áp và phù nề.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing, giảm bài tiết ACTH, teo tuyến thượng thận, giảm dung nạp glucid, rối loạn kinh nguyệt.

Cơ xương: Teo cơ hồi phục, loãng xương, gãy xương bệnh lý, nứt đốt sống, hoại tử xương vô khuẩn.

Tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, loét chảy máu, loét thủng, viêm tụy cấp.

Da: Teo da, ban đỏ, bầm máu, rậm lông.

Thần kinh: Mất ngủ, sảng khoái.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Quá mẫn, đôi khi gây choáng phản vệ, tăng bạch cầu, huyết khối tắc mạch, tăng cân, ngon miệng, buồn nôn, khó ở, nấc, áp xe vô khuẩn.

Triệu chứng và các dấu hiệu ngừng thuốc: Giảm quá nhanh liều thuốc sau khi điều trị kéo dài có thể dẫn tới suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết. Ngừng thuốc đôi khi giống như tái phát bệnh.

Điều trị tại chỗ, đặc biệt dùng trên diện rộng, khi da bị rách, hoặc khi nhỏ mũi, thuốc có thể hấp thu với số lượng đủ để gây tác dụng toàn thân. Điều trị kéo dài các sản phẩm tra mắt chứa corticosteroid gây tăng áp lực trong mắt và giảm thị lực.

Liều lượng và cách dùng

Hoạt tính chống viêm của 750 microgam dexamethason tương đương khoảng 5mg prednisolon

Dexamethason: Viên, cồn ngọt, dung dịch hoặc dung dịch đậm đặc.

Liều ban đầu người lớn: Uống 0,75 - 9mg/ngày, tùy theo bệnh và thường chia làm 2 - 4 lần. Bệnh ít trầm trọng có thể dùng liều thấp hơn 0,75mg/ngày, còn bệnh trầm trọng có thể cần liều cao hơn 9mg/ngày.

Trẻ em: Uống 0,02 - 0,3mg/kg/ngày, hoặc 0,6 - 10mg/m^2/ngày chia làm 3 - 4 lần.

Dexamethason acetat: Tiêm bắp, trong khớp, trong tổn thương hoặc trong mô mềm.

Không tiêm bắp khi cần có tác dụng ngay và ngắn.

Liều tiêm bắp ban đầu thông thường ở người lớn: 8 - 16mg. Nếu cần, có thể cho thêm liều cách nhau 1 - 3 tuần.

Tiêm trong tổn thương: Liều thông thường là 0,8 - 1,6mg/nơi tiêm.

Tiêm trong khớp hoặc mô mềm: Liều thường dùng 4 - 16mg, tùy theo vị trí vùng bệnh và mức độ viêm. Liều có thể lặp lại, cách nhau 1 - 3 tuần.

Liều dexamethason acetat cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

1mg dexamethason tương đương với 1,1mg dexamethason acetat.

Dexamethason natri phosphat: Hít qua miệng, tiêm trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong tổn thương mô mềm, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Thuốc được chỉ định tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp cấp cứu hoặc khi người bệnh không thể uống được. Cần lưu ý là tuy dexamethason natri phosphat được hấp thu nhanh tại vị trí tiêm bắp nhưng tỷ lệ hấp thu của thuốc vẫn chậm hơn so với tiêm tĩnh mạch.

Khi truyền tĩnh mạch, thuốc có thể được hòa loãng trong dung dịch tiêm dextrose hoặc natri clorid.

Liều lượng dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat.

Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy thuộc vào bệnh và đáp ứng của người bệnh, nhưng liều ban đầu thường trong phạm vi từ 0,5 đến 24mg/ngày.

Trẻ em có thể dùng 6 - 40 microgam/kg hoặc 0,235 - 1,2mg/m_2, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, 1 hoặc 2 lần/ngày.

Sốc (do các nguyên nhân):

Liều 1 - 6mg/kg dexamethason phosphat tiêm tĩnh mạch 1 lần hoặc 40mg tiêm tĩnh mạch cách nhau 2 - 6 giờ/lần, nếu cần. Một cách khác, lúc đầu tiêm tĩnh mạch 20mg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 3mg/kg/24 giờ. Điều trị sốc nặng dùng liều 2 - 6mg/kg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch chậm, thời gian tiêm tối thiểu là 3 - 5 phút. Liệu pháp liều cao phải được tiếp tục cho tới khi người bệnh ổn định và thường không được vượt quá 48 - 72 giờ.

Phù não:

Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu tương ứng với 10mg dexamethason phosphat, tiếp theo tiêm bắp 4mg cách nhau 6 giờ/lần, cho tới khi hết triệu chứng phù não.

Đáp ứng thường rõ trong vòng 12 - 24 giờ và liều lượng có thể giảm sau 2 - 4 ngày và ngừng dần trong thời gian từ 5 - 7 ngày. Khi có thể, thay tiêm bắp bằng uống dexamethason (1 - 3mg/lần, uống 3 lần mỗi ngày). Có thể dùng phác đồ liều cao hơn nhiều trong phù não cấp đe dọa tính mạng, liều ban đầu tương ứng với 50mg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch, đồng thời giảm dần cứ 2 giờ giảm 8mg liều tiêm tĩnh mạch trong thời gian 7 đến 13 ngày. Đối với người bệnh có u não không mổ được hoặc tái phát, liều duy trì dexamethason phosphat 2mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng tăng áp lực nội sọ.

Liều trẻ em: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 1 - 2mg/kg/ngày (một liều đơn); liều duy trì 1 - 1,5mg/kg/ngày (tối đa 16mg /ngày), chia làm nhiều liều cách nhau 4 - 6 giờ, ngừng dần trong thời gian từ 1 - 6 tuần)

Đề phòng mất thính lực và di chứng thần kinh trong viêm màng não do H. influenzae hoặc phế cầu: 10mg dexamethason phosphat, tiêm tĩnh mạch 4 lần/ngày, tiêm cùng lúc hoặc trong vòng 20 phút trước khi dùng liều kháng sinh đầu tiên và tiếp tục trong 4 ngày.

Dự phòng hội chứng suy thở ở trẻ sơ sinh:

Tiêm bắp cho mẹ, bắt đầu ít nhất 24 giờ hoặc sớm hơn (tốt nhất 48 - 72 giờ) trước khi chuyển dạ đẻ sớm: 4mg cách nhau 8 giờ/lần, trong 2 ngày.

Bệnh dị ứng: Dị ứng cấp tính tự ổn định hoặc đợt cấp tính của dị ứng mạn.

Ngày đầu, tiêm bắp dexamethason phosphat 4 - 8mg; ngày thứ 2 và 3, uống dexamethason 3mg chia làm 2 liều; ngày thứ tư, uống 1,5mg chia làm 2 liều; ngày thứ năm và sáu, uống mỗi ngày 1 liều duy nhất 0,75mg, sau đó ngừng.

Bệnh do viêm:

Tiêm trong khớp: Khớp gối 2 - 4mg. Khớp nhỏ hơn: 0,8 - 1mg. Bao hoạt dịch: 2 - 3mg. Hạch: 1 - 2mg. Bao gân: 0,4 - 1mg. Mô mềm: 2 - 6mg. Có thể tiêm lặp lại cách 3 - 5 ngày/lần (bao hoạt dịch) hoặc cách 2 - 3 tuần/lần (khớp).

Phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư:

Dự phòng: Uống, tiêm tĩnh mạch 10 - 20mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút vào mỗi ngày điều trị.

Chế độ tiêm truyền liên tục: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 10mg/12 giờ vào mỗi ngày điều trị.

Hóa trị liệu gây nôn nhẹ: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 4mg/4 - 6 giờ.

Buồn nôn/nôn thể chậm: Uống 4 - 10mg/lần, 1 - 2 lần/ngày, trong 2 - 4 ngày hoặc 8mg/12 giờ trong 2 ngày; sau đó 4mg/12 giờ trong 2 ngày hoặc 20mg trước hóa trị liệu 1 giờ; sau đó 10mg sau hóa trị liệu 12 giờ; sau đó 8mg/12 giờ cho 4 liều; sau đó 4mg/12 giờ cho 4 liều.

Liều trẻ em chống nôn (trước hóa trị liệu): Tiêm tĩnh mạch 10mg/m_2 (liều khởi đầu), tiếp theo dùng liều 5mg/m_2/6 giờ khi cần hoặc 5 - 20mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút.

Viêm tắc thanh quản (Croup): Bệnh nhẹ chủ yếu là tự ổn định, nhưng dùng liều uống duy nhất dexamethason 150 microgam/kg có thể khỏi bệnh. Bệnh nặng (hoặc bệnh nhẹ nhưng có thể gây biến chứng) cần phải nhập viện, tại bệnh viện cho uống liều 150 microgam/kg thường sẽ giảm các triệu chứng; nếu cần có thể cho dùng lặp lại sau 12 giờ .

Rút ống hoặc phù khí quản: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2mg/kg/ngày chia làm nhiều liều cách nhau 6 giờ, dùng trước khi rút ống 24 giờ và sau đó tiếp tục dùng 4 - 6 liều.

Chẩn đoán hội chứng Cushing: Uống 0,5mg dexamethason cách 6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiểu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).

Phân biệt hội chứng Cushing do thừa ACTH với hội chứng Cushing do nguyên nhân khác: Uống 2mg dexamethason cách 6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiểu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).

Nhãn khoa: Nhỏ 1 - 2 giọt hỗn dịch tra mắt dexamethason hay dung dịch tra mắt dexamethason natri phosphat vào túi kết mạc mỗi giờ một lần vào ban ngày và 2 giờ một lần vào ban đêm đối với liệu pháp khởi đầu trong trường hợp bệnh nặng.

Viêm nhẹ hoặc vừa hoặc khi có đáp ứng tốt ở bệnh nặng, có thể giảm liều tra mắt mỗi lần 1 giọt cách nhau 4 - 8 giờ. Một cách khác, tra vào túi kết mạc 1,25 - 2,5 cm thuốc mỡ dexamethason natri phosphat 3 hoặc 4 lần/ngày lúc bắt đầu và sau đó 1 hoặc 2 lần/ngày. Cũng có thể tra thuốc mỡ vào ban đêm và dùng hỗn dịch hoặc dung dịch vào ban ngày để giảm các lần tra mắt ban đêm đối với các dạng thuốc nước. Nếu trong vòng vài ngày mà không giảm bệnh thì dừng thuốc và dùng liệu pháp khác. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và tình trạng nặng nhẹ, có thể từ vài ngày đến vài tuần; tránh điều trị dài ngày. Khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần.

Điều trị tai: Nhỏ vào ống tai 3 - 4 giọt dung dịch nhỏ tai hoặc dung dịch tra mắt 0,1% dexamethason natri phosphat, 2 - 3 lần trong ngày. Hoặc có thể dùng bấc gạc bão hòa dung dịch nhỏ tai hoặc tra mắt nhét vào ống tai và để yên trong ống tai 12 - 24 giờ. Có thể lặp lại điều trị này nếu cần. Thời gian điều trị có thể từ vài ngày đến vài tuần. Sau khi có đáp ứng tốt, cần giảm liều và ngừng thuốc.

Nguyên tắc chung: Liều dùng cần thay đổi tùy theo từng người bệnh, mức độ viêm, diện viêm rộng hẹp, vị trí viêm và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu các tác dụng phụ, nên dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả điều trị.

Thuốc có thời gian tác dụng dài (36 - 54 giờ) nên khi dùng liều cách nhật thì không có thời gian để phục hồi tuyến thượng thận giữa các liều.

Chứng suy thượng thận thứ cấp vì thuốc, có thể do ngừng thuốc quá nhanh, và có thể được hạn chế bằng cách giảm liều từ từ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng tùy thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị, nhưng vẫn có thể còn tồn tại nhiều tháng sau khi đã ngừng thuốc.

Người bệnh cần tránh uống rượu, hạn chế cafein; không được giảm liều hoặc ngừng thuốc mà không được sự chấp thuận của bác sĩ; tránh phơi nhiễm với các bệnh sởi, thủy đậu; nếu bị phơi nhiễm cần thông báo ngay cho thầy thuốc; báo

cho thầy thuốc biết nếu có đau thể cấp tính bao gồm sốt và các triệu chứng khác của nhiễm khuẩn. Người bệnh cần thông báo với thầy thuốc biết là đang dùng liệu pháp corticosteroid trước khi có một phẫu thuật nào đó hoặc bị thương.

Đối với các thuốc dùng tại chỗ như mắt, tai mũi họng, ngoài da ... cần xem kỹ hướng dẫn sử dụng của từng chế phẩm.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời dexamethason với các thuốc sau đây: Everolimus, natalizumab, nilotinib, nisoldipin, ranolazin, tolvaptan, vắc xin (sống).

Tăng tác dụng/độc tính: Dexamethason có thể làm tăng tác dụng của amphotericin B; các chất ức chế acetylcholinesterase, cyclosporin, lenalidomid, thuốc lợi tiểu Quai, natalizumab, thalidomid; thuốc chống viêm không steroid (chất ức chế COX-2), thuốc chống viêm không steroid (không chọn lọc); thuốc lợi tiểu Quai, thuốc lợi tiểu thiazid, vắc xin (sống); warfarin.

Tác dụng của dexamethason có thể tăng bởi: Aprepitant; asparaginase; các chất chẹn kênh calci (không dihydropyridin); các chất chống nấm (các dẫn xuất azol, tác dụng toàn thân); các chất ức chế CYP3A4 (vừa); các chất ức chế CYP3A4 (mạnh); các dẫn xuất estrogen; các chất phong bế thần kinh cơ (không khử cực); các chất ức chế P-glycoprotein; các kháng sinh Quinolon; dasatinib; salicylat; trastuzumab.

Dexamethason có thể làm giảm tác dụng của các chất nền CYP3A4, các chất nền P- glycoprotein; các tác nhân chống đái tháo đường; calcitriol; caspofungin; corticorelin; dabigatran etexilat; everolimus; isoniazid; maraviroc; nilotinib; nisoldipin; ranolazin; các salicylat; sorafenib; tolvaptan; vắc xin (bất hoạt).

Tác dụng của dexamethason có thể giảm bởi: Aminoglutethimid; barbiturat; các chất thu giữ acid mật; các chất cảm ứng CYP3A4 (mạnh); các chất gây cảm ứng p-glycoprotein; các chất kháng acid; các dẫn xuất rifamycin, deferasirox; primidon.

Dùng liệu pháp corticosteroid tác dụng toàn thân có thể cần chế độ ăn uống tăng lượng kali, vitamin A, vitamin B_6, C, D, folat, calci, kẽm và phospho và giảm natri.

Các barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, ephedrin, amino-glutethimid có thể làm tăng thanh thải corticosteroid nên làm giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các tác nhân gây hạ đường huyết (kể cả insulin), thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu. Corticosteroid làm tăng tác dụng hạ kali huyết của acetazolamid, các thiazid lợi tiểu Quai, carbenoxolon.

Hiệu lực của các dẫn chất cumarin chống đông máu có thể tăng khi dùng đồng thời với corticoid, nên cần kiểm tra chặt chẽ thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.

Sự thanh thải salicylat tăng khi dùng đồng thời với corticoid, vì vậy khi ngừng corticoid dễ bị ngộ độc salicylat.

Các thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết (ví dụ thiazid, furosemid) và amphotericin B có thể làm tăng tác dụng giảm kali huyết của glucocorticoid.

Độ ổn định và Bảo quản

Dexamethason natri phosphat tiêm rất nhạy cảm với nhiệt độ, nên không được tiệt trùng thuốc trong nồi hấp. Bảo quản dưới 25 ºC, tránh ánh sáng, không để đông lạnh. Chỉ được pha loãng với natri clorid và glucose tiêm khi truyền tĩnh mạch và dịch truyền đã pha chỉ dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Dexamethason natri phosphat tương kỵ với daunorubicin, doxorubicin, vancomycin, không dùng phối hợp với các thuốc này. Dexamethason cũng tương kỵ với doxapram hydroclorid và glycopyrolat trong bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Quá liều glucocorticoid gây ngộ độc cấp hoặc gây chết rất hiếm. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không có chỉ định cho việc điều trị ngộ độc mạn, trừ trường hợp người bệnh quá nhạy cảm với corticosteroid, gây bệnh lý; lúc đó cần điều trị các triệu chứng. Choáng phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn có thể được điều trị bằng epinephrin, hô hấp nhân tạo và aminophylin. Người bệnh nên được giữ ấm và yên tĩnh.

Thông tin quy chế

Dexamethason có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

DEXTRAN 1

Tên chung quốc tế: Dextran 1.

Mã ATC: B05A A05.

Loại thuốc: Dextran đơn phân tử có tác dụng ức chế kháng thể, dùng để phòng ngừa phản vệ do dextran cao phân tử.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm tĩnh mạch: 3 g dextran 1 và 0,12 g natri clorid/ 20 ml; pH 4 - 6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 1 là một dextran có phân tử lượng thấp (khoảng 1000 dalton) gồm một hỗn hợp isomalto-oligosaccharid. Nhiều người mẫn cảm với dextran, mặc dù họ chưa bao giờ được truyền dextran, do ăn các thức ăn chứa các chất đường rất giống dextran. Do đó có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, thường

biểu hiện là phản vệ (1 - 2%). Tất cả các dịch keo tự nhiên và tổng hợp dùng để thay thế huyết tương đều có thể gây phản ứng phản vệ typ III qua trung gian phức hợp miễn dịch kháng thể - kháng nguyên. Phản ứng này được coi là cơ chế bệnh sinh của các phản ứng phản vệ nghiêm trọng ở người khi truyền dextran cao phân tử. Phản ứng phản vệ đặc biệt nặng xảy ra ở người bệnh đã có sẵn nồng độ cao kháng thể phản ứng với dextran (DRA: dextran-reactive antibodies). Thường chỉ cần một thể tích nhỏ dextran tiêm truyền đã làm xuất hiện phản ứng phản vệ và phản ứng này xuất hiện trong vài phút đầu sau khi bắt đầu truyền. Dextran 1 là dextran hóa trị một, hoạt động như một hapten, gắn một cách chọn lọc vào các kháng thể phản ứng với dextran trong huyết thanh để cạnh tranh với dextran cao phân tử. Nếu được tiêm tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran cao phân tử, thì thuốc có tác dụng ngăn cản tạo thành các phức hợp miễn dịch và như vậy ngăn ngừa phản ứng phản vệ. Tác dụng này phụ thuộc vào liều. Việc tiêm dextran 1 trước khi truyền dextran cao phân tử cho người bệnh là cần thiết và với liều đủ để trung hòa kháng thể. Tuy nhiên, chỉ để phòng ngừa phản ứng phản vệ nghiêm trọng chứ không làm giảm bớt các phản ứng nhẹ vì các phản ứng này có thể không phụ thuộc vào kháng thể.

Sau khi truyền dextran 48 giờ, nồng độ dextran trong huyết thanh giảm, còn nồng độ của kháng thể phản ứng với dextran tự do tăng lên; do vậy người bệnh sẽ có nguy cơ bị sốc phản vệ nếu lại được truyền dextran. Bởi vậy lại phải tiêm dextran 1 cho người bệnh trước mỗi lần truyền lại dextran.

Dược động học

Nửa đời thải trừ của dextran 1 là 30 phút. Dextran 1 hoàn toàn được lọc ở cầu thận và thải theo nước tiểu.

Chỉ định

Phòng phản ứng phản vệ do dextran cao phân tử.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định với dextran 1 khi đã có chỉ định truyền dextran cao phân tử.

Thận trọng

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau khi truyền dextran cao phân tử mà phải truyền dextran nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Buồn nôn, phản ứng dạng phản vệ.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tim chậm.

Da (tự khỏi và không có ý nghĩa lâm sàng): Hồng ban, ngứa, nóng bừng.

Phản ứng phản vệ do dextran vẫn có thể xảy ra mặc dù đã dự phòng trước bằng dextran 1 (0,0096% số trường hợp). Các phản ứng này nặng nhưng không gây tử vong và xảy ra do nồng độ kháng thể kháng dextran trong huyết thanh quá cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng này thường nhẹ và không kéo dài. Không cần thiết phải điều trị đặc hiệu, nhưng phải sẵn sàng các phương tiện cấp cứu, adrenalin, glucocorticoid, dịch truyền.

Liều lượng và cách dùng

Muốn có tác dụng tối đa, cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 vào tĩnh mạch, 1 - 2 phút trước khi truyền dextran.

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau lần truyền dextran mà phải truyền dextran 1 nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Liều cho trẻ em: 0,3 ml/kg.

Tương kỵ

Các acid và base làm cho pH dưới 2 hoặc cao hơn 10 có thể phá vỡ cấu trúc dextran 1. Trong môi trường acid sẽ tạo ra glucose và acid sacharinic.

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nơi có nhiệt độ dưới 30$_{o}$C, không để đông lạnh.

DEXTRAN 40

Tên chung quốc tế: Dextran 40.

Mã ATC: B05A A05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch glucose 5%.

Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 40 là một polyme glucose phân tử lượng thấp, có phân tử lượng trung bình khoảng 40 000, phân tử lượng dao động trong phạm vi 10 000 - 90 000.

Dung dịch có tác dụng làm tăng nhanh thể tích tuần hoàn do tác dụng thẩm thấu của colloid trong dung dịch, kéo dịch từ khoang gian bào vào nội mạch. Mỗi gam dextran gắn với 20 - 25 ml nước. Kết quả là thể tích huyết tương tăng nhiều hơn đôi chút so với thể tích dung dịch dextran 40 được truyền. Thể tích huyết tương tối đa đạt được trong vòng vài phút sau khi truyền hết. Mức độ và thời gian kéo dài tăng thể tích huyết tương thay đổi tùy theo thể tích dung dịch dextran đã truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thải trừ dextran qua thận.

Tăng thể tích huyết tương làm tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, lưu lượng tim, thể tích tâm thu, huyết áp, lưu lượng tiểu tiện, tưới máu mao mạch, mạch đập rõ và làm giảm tần số tim đập, sức cản mạch máu ngoại vi, độ nhớt của máu và thời gian vận chuyển trung bình.

Dung dịch có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, đề phòng huyết khối mà không ảnh hưởng đến định nhóm máu. Dextran 40 cải thiện vi tuần hoàn chủ yếu là ngăn chặn hoặc làm giảm các hồng cầu ngưng kết và/hoặc làm giảm độ nhớt của máu, nhưng cơ chế chính xác chưa biết. Dextran 40 có thể phủ lên hồng cầu, như vậy làm giảm lực liên kết và duy trì các hồng cầu ở trạng thái điện âm và làm các hồng cầu đẩy lẫn nhau. Dextran 40 cũng có thể phủ lên các phần tử hữu hình khác.

Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm tính cứng đờ của hồng cầu, như vậy làm các hồng cầu dễ dàng qua các mạch máu nhỏ.

Dược động học

Nồng độ dextran 40 trong huyết tương phụ thuộc vào tốc độ truyền, tổng số thuốc đã dùng và tốc độ thuốc đào thải ra khỏi huyết tương. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh sụt xuống nhanh trong giờ đầu sau khi truyền và sau đó chậm hơn nhiều. Các phân tử dextran có phân tử lượng 15 000 hoặc thấp hơn bị đào thải nhanh qua thận; do đó, phân bố dextran trong huyết tương, tùy theo phân tử lượng, sẽ ngả về phía polyme phân tử lượng cao. Khoảng 70% liều dextran 40 được đào thải không thay đổi vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Phân tử dextran có phân tử lượng 50 000 hoặc cao hơn không được đào thải qua thận, nhưng bị giáng hóa chậm thành glucose và từ đó chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran cũng được bài tiết vào đường tiêu hóa và đào thải qua phân.

Chỉ định

Sốc giảm thể tích tuần hoàn và giảm vi tuần hoàn do mất máu, chấn thương, nhiễm độc nhiễm khuẩn, bỏng, viêm tụy, viêm màng bụng: khi chưa có máu, các sản phẩm của máu.

Phòng ngừa sốc do phẫu thuật.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi sau mổ hay sau chấn thương.

Cải thiện tuần hoàn địa phương và làm giảm nguy cơ huyết khối trong ghép cơ quan.

Làm dịch mồi trong các máy bơm tạo oxy để truyền trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với dextran.

Cơ thể mất nước nhiều.

Suy thận, thiểu niệu, vô niệu.

Suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn); phù phổi;

Cơ địa chảy máu; có nguy cơ chảy máu, giảm tiểu cầu; giảm fibrinogen-máu, rối loạn đông máu.

Thận trọng

Cần truyền chậm những mililít đầu tiên dextran để phát hiện sớm các dấu hiệu của phản ứng phản vệ có thể xẩy ra. Bất cứ một dấu hiệu bất thường nào xuất hiện như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay.

Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch để tránh nguy cơ làm tăng gánh tuần hoàn.

Trước khi truyền dextran, phải đánh giá cẩn thận tình trạng mất nước của người bệnh. Nếu có mất nước điện giải, cần điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng. Phải theo dõi lượng nước tiểu trong khi truyền dextran 40, nếu thấy thiểu niệu hoặc vô niệu, phải ngừng truyền ngay.

Khi truyền nhanh dextran 40, phải theo dõi chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm, nếu thấy tăng quá nhanh hoặc bất cứ dấu hiệu lâm sàng nào của tăng gánh tuần hoàn thì phải ngừng truyền dextran ngay.

Tránh truyền nhiều dextran 40 trên 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt ở người cao tuổi, xơ cứng động mạch, và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp thiểu niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 40 để tránh làm hematocrit giảm xuống dưới 30% thể tích. Khi truyền một lượng lớn dextran, nồng độ protein huyết tương sẽ bị giảm.

Các xét nghiệm như định nhóm máu, phản ứng chéo, test gián tiếp Coombs không bị ảnh hưởng do truyền dextran. Chỉ những kỹ thuật dùng enzym để định nhóm máu mới bị rối loạn nhất thời. Tốt nhất, trước khi truyền, lấy máu để làm xét nghiệm.

Dịch truyền dextran có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm đường huyết theo phương pháp o-toluidin, kết quả xét nghiệm đường niệu bằng phương pháp phân cực và nghiệm pháp Nylander.

Thời kỳ mang thai

Không dùng các dung dịch dextran khi gây tê ngoài màng cứng hoặc gây mê mổ đẻ nhằm mục đích dự phòng, vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Cần phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước để ức chế hapten và phòng ngừa phản ứng phản vệ.

Nghiên cứu trên động vật chưa được thực hiện. Chỉ dùng dextran 40 cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ, sốt. quá mẫn với dextran thường xảy ra trong vòng vài phút đầu khi bắt đầu truyền. Tỷ lệ này sẽ giảm xuống mức 1/7000 nếu người bệnh được dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 40.

Da: Đỏ bừng, nổi mày đay.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận cấp do dextran cao hơn ở người đã có tổn thương thận trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5mg/100 ml). Cơ chế sinh bệnh rối loạn chức năng thận trong khi điều trị bằng dextran 40 chủ yếu là do tăng độ nhớt trong lòng ống thận, giảm lưu lượng qua ống thận, hấp thu chất keo vào tế bào ống thận bằng cơ chế ẩm bào và có thể còn do tổn thương trực tiếp biểu mô ống thận. Nguy cơ bị suy thận cấp tăng lên do các thuốc cản Quang có liên Quan đến cơ chế sinh bệnh suy thận do dextran. Cần theo dõi chức năng thận sát sao khi buộc phải dùng đồng thời dextran và chất cản Quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cho người bệnh dùng trước dextran monome (dextran 1).

Cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 (Promiten) vào tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran 40. Nếu quá 15 phút mà chưa truyền dextran 40, phải tiêm lại dextran 1 như trên.

Hướng dẫn đề phòng và điều trị ADR

Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có những dấu hiệu của tác dụng không mong muốn thì phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước hết cần tiêm 0,05 - 0,1mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó cần dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1000mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H_1 và H_2. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H_1 tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận bị suy giảm và nếu có thiểu niệu hay vô niệu, phải ngừng dùng dextran 40 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiểu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol. Rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc huyết thanh.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh bị thiếu tiềm ẩn yếu tố VIII, thì phải dùng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng tùy từng trường hợp, theo yêu cầu lâm sàng. Lượng dextran cũng như tốc độ truyền cần phải được tính toán sao cho phù hợp với tình trạng cụ thể của người bệnh. Phải theo dõi sát sao áp lực động mạch và áp lực tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền dextran cho người bị mất nước, thì cần phải truyền cả các chất điện giải và nước.

Gợi ý liều điều trị sốc do mất máu và đề phòng sốc: Tổng liều dextran 40 trong dung dịch 10% trong 24 giờ đầu không được vượt quá 2 g/kg (20 ml/kg); nếu điều trị kéo dài quá 24 giờ, liều dùng không được vượt quá 1 g/kg (10 ml/kg) mỗi ngày.

Điều trị không được tiếp tục quá 5 ngày. Liều khởi đầu 500 ml có thể truyền nhanh kèm theo giám sát chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm. Liều còn lại phải truyền chậm.

Nếu không theo dõi được áp lực tĩnh mạch trung tâm, phải truyền chậm hơn, và phải theo dõi các dấu hiệu của tăng gánh tuần hoàn.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi: Liệu pháp dextran 40 thường bắt đầu trong khi phẫu thuật. Vào ngày phẫu thuật, cho dextran 40 dưới dạng dung dịch 10% với liều 50 - 100 g (500 - 1 000 ml hoặc khoảng 10 ml/kg).

Điều trị tiếp tục thêm 2 - 3 ngày với liều 50 g (500 ml) mỗi ngày. Sau đó, tùy nguy cơ biến chứng tắc mạch, có thể cho 50 g (500 ml)/ngày vào ngày thứ 2 và thứ 3 trong thời gian có nguy cơ, có thể tới 2 tuần.

Chuẩn bị cho máy tim phổi nhân tạo (trong mổ tim hở): Lượng dextran 40 thay đổi theo thể tích của máy. Thường dextran 40 nồng độ 10% được tiêm vào mạch

truyền của máy với liều 1 - 2 g/kg (10 - 20 ml/kg); tổng liều không được vượt 2 g/kg (20 ml/kg).

Tương tác thuốc

Dextran làm tăng độc tính với thận của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc trên trong trị liệu dài ngày.

Dextran có ảnh hưởng lên sự cân bằng đông máu theo các cơ chế khác với cơ chế chống đông kinh điển. Bởi thế, khi điều trị phối hợp có thể gây ra xu hướng máu khó đông và cần phải được theo dõi cẩn thận. Dextran tương tác với yếu tố VIII, nên rối loạn về đông máu có thể xảy ra ở người bị thiếu giảm yếu tố VIII. Trong trường hợp này cần điều trị bằng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Tương kỵ

Không được cho những thuốc sau đây vào dung dịch truyền dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, các barbiturat tan trong nước, phytomenadion, promethazin, streptokinase.

Clortetracyclin hydroclorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục, tạo tủa).

Độ ổn định và Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh để thuốc ở nơi nhiệt độ dao động nhiều.

Quá liều và xử trí

Có thể bị quá tải tuần hoàn: Phù phổi hoặc suy tim sung huyết.

Đề phòng quá liều dextran khi dùng cho người có tổn thương thận từ trước, phải điều chỉnh liều theo mức độ tổn thương thận. Nếu thấy thiểu niệu kèm nước tiểu Quánh như sirô, phải ngừng điều trị và dùng thuốc lợi tiểu như furosemid hoặc truyền dịch phù hợp.

Thông tin quy chế

Dextran 40 có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DEXTRAN 70

Tên chung quốc tế: Dextran 70.

Mã ATC: B05A A05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 70 là một polyme glucose có phân tử lượng trung bình khoảng 70 000, dao động từ 20 000 - 200 000. Liên kết trong polyme chủ yếu là liên kết 1,6 - glucosid. 500 ml dung dịch keo chứa 6% dextran 70 trong 0,9% natri clorid, cung cấp 77 mEq natri.

Dextran 70 giống albumin người về phân tử lượng và tác dụng dược lý. Sau khi truyền tĩnh mạch, dung dịch 6% dextran 70 có áp lực thẩm thấu keo (colloid) tương tự như áp lực thẩm thấu của protein huyết tương và như vậy làm tăng thể tích huyết tương ít hơn so với các dextran phân tử lượng thấp hơn, nhưng tăng thể tích huyết tương này kéo dài hơn vì dextran 70 đào thải qua thận chậm hơn. Tăng thể tích tuần hoàn là do tác dụng thẩm thấu keo kéo nước từ gian bào vào trong lòng mạch máu. Thể tích huyết tương tăng nhiều nhất sau khi ngừng truyền dịch khoảng 1 giờ. Mức độ và thời gian thể tích huyết tương tăng phụ thuộc vào thể tích dịch truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thận đào thải dextran 70.

Thoạt đầu, lưu lượng tim, cung lượng tâm thu, áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch tăng lên nhưng có thể trở về bình thường sau vài giờ. Dextran 70 làm giảm độ nhớt của máu, cản trở polyme-hóa fibrin, có tác dụng kháng tiểu cầu, ức chế ngưng kết hồng cầu trong lòng mạch.

Dextran có phân tử lượng thấp hơn 50 000 được thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% lượng truyền vào được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ. Các phân tử có trọng lượng 50 000 hoặc lớn hơn bị giáng hóa chậm thành glucose rồi được chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ được thải vào ống tiêu hóa rồi ra ngoài theo phân.

Dextran 70 được dùng sớm để bồi phụ dịch và làm tăng thể tích huyết tương trong điều trị hỗ trợ một số loại sốc hoặc đe dọa bị sốc khi chưa có máu toàn phần hoặc chế phẩm của máu hay khi tình trạng quá nguy cấp, không thể làm được phản ứng chéo cần thiết. Dextran 70 khác dextran 40 về trọng lượng phân tử, tác dụng lên vi tuần hoàn và cả tác dụng phụ. Dextran 70 có thể ức chế chức năng tiểu cầu.

Nhiều người mẫn cảm với dextran mà trước đây chưa tiếp xúc với dextran có thể do polysaccharid trong thức ăn hoặc vi khuẩn. Bởi vậy có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc ít hơn sốc phản vệ (1 - 2%). Có thể tránh được bằng cách dùng dextran phân tử nhỏ (dextran 1) trước khi truyền dextran 70.

Dextran phân tử nhỏ (đơn phân; monome) gắn vào Fab của IgG và do đó ngăn nguy cơ xảy ra phản ứng kiểu bệnh huyết thanh. Vì vậy, dùng dextran 1 trước khi truyền là cần thiết.

Dược động học

Các phân tử dextran có phân tử lượng dưới 50 000 bị đào thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% liều dùng được thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Các phân tử lớn, không đào thải, có phân tử lượng bằng hoặc lớn hơn bị giáng hóa chậm thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran được bài tiết vào đường tiêu hóa và qua phân.

Chỉ định

Bồi phụ dịch sớm và làm tăng thể tích huyết tương trong sốc do bỏng, phẫu thuật, mất máu, chấn thương có giảm thể tích tuần hoàn.

Ngoài ra, đã từng được chỉ định để bổ trợ cho điều trị thận hư, nhiễm độc thai nghén cuối thai kỳ, phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với dextran.

Suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn).

Rối loạn chảy máu nặng.

Mất dịch ngoại bào.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Cần truyền dextran chậm trong vài phút đầu tiên để phát hiện sớm những dấu hiệu của phản ứng phản vệ nếu có. Đã xảy ra những phản ứng nặng như giảm huyết áp (cần phân biệt với giảm huyết áp do bệnh). Những phản ứng này hiếm và thường xảy ra sớm trong vài phút đầu tiên khi bắt đầu truyền. Khi thấy các dấu hiệu bất thường như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay.

Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch của người bệnh để tránh nguy cơ tăng gánh tuần hoàn.

Tránh truyền nhiều, nhiều hơn 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt đối với người cao tuổi, xơ cứng động mạch và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp gây thiểu niệu, vô niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Nếu truyền dextran 70 cho người bệnh bị mất nước điện giải, mất cân bằng nước - điện giải phải được điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng.

Cần thận trọng khi truyền dextran 70 cho người bị giảm tiểu cầu, vì thuốc cản trở chức năng của tiểu cầu. Thời gian chảy máu có thể tạm thời kéo dài khi người bệnh dùng trên 1000 ml dung dịch 6% dextran 70. Yếu tố VIII giảm đáng kể, yếu tố V và IX lại càng giảm so với do tác dụng của máu bị loãng ra trong khi truyền.

Các thay đổi này có chiều hướng nặng lên ở người bị chấn thương hoặc phải phẫu thuật lớn, nên cần phải theo dõi sát biến chứng chảy máu.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 70, tránh để giảm xuống dưới 30% thể tích. Cho một lượng lớn dextran 70 sẽ làm giảm nồng độ protein huyết tương.

Cần thận trọng dùng dextran 70 cho người có bệnh ở bụng hoặc phẫu thuật ruột vì thuốc gây các tai biến phụ về đường tiêu hóa.

Khả năng tăng gánh tuần hoàn luôn luôn phải được chú ý khi dùng dextran 70.

Phải thận trọng khi người bệnh bị tổn thương thận hoặc ở người có nguy cơ cao bị phù phổi hoặc suy tim sung huyết. Đối với người bị hạn chế muối, cần nhớ là 500 ml dung dịch 6% dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9% cung cấp 77 mEq Na và Cl.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng dextran 70 cho người mang thai khi thật cần thiết. Khi gây tê quanh màng cứng hoặc gây mê mổ đẻ nhằm mục đích dự phòng thì không được truyền dung dịch dextran vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước cho người bệnh để ức chế hapten và đề phòng phản vệ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ/dạng phản vệ như mày đay, sung huyết mũi, thở khò khè, tức ngực, giảm huyết áp nhẹ hoặc nặng có thể tử vong, sốt, đau khớp.

Quá mẫn với dextran thường xảy ra sớm lúc mới truyền và ngay từ lần truyền đầu tiên. Điều này có thể ngăn chặn được một cách rất hữu hiệu bằng cách dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 70.

Tuần hoàn: Quá tải, nhịp nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn; ở người bệnh gây mê: nôn, đại tiện không tự chủ.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận do dextran cao hơn ở người bệnh có chức năng thận tổn thương từ trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5 mg/100 ml).

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch tại vùng tiêm, nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chuẩn bị người bệnh bằng dùng trước dextran monome (đơn phân; loại phân tử nhỏ như dextran 1)

Mọi dịch truyền keo bồi phụ dịch được bán hiện nay, dù là tự nhiên hay tổng hợp, đều có thể gây phản ứng phản vệ hoặc kiểu phản vệ (phản ứng thuộc loại III) với các mức độ nặng nhẹ và tần suất khác nhau. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở người bệnh đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Truyền dextran tạo những phức hợp lớn miễn dịch làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiểu cầu. Người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng đều có hiệu giá kháng thể phản ứng với dextran cao trong máu. Có thể phòng các tác dụng trên bằng cách phong bế các điểm phản ứng trên kháng thể bằng các monome dextran nhỏ, đó là ức chế hapten. Cách làm là tiêm tĩnh mạch một lượng dextran có phân tử lượng rất nhỏ (dextran 1 có phân tử lượng 1000 dalton như Promiten) trước khi bắt đầu truyền dextran; như vậy sẽ ngăn chặn kháng thể phản ứng với dextran vốn có và đang lưu hành không tiếp xúc được với các vị trí kết hợp của kháng thể.

Hướng dẫn đề phòng tác dụng không mong muốn

Dùng Promiten trước dextran 70 như đã nói ở trên.

Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên của tác dụng không mong muốn phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước tiên cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 – 10 phút).

Sau đó dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H_1 và H_2. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H_1 tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận suy giảm và nếu có thiểu niệu hay vô niệu: Phải ngừng dùng dextran 70 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiểu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol; rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc dextran.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh thiếu yếu tố VIII tiềm ẩn thì phải dùng các yếu tố đông máu (VIII) đậm đặc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng dịch bị mất và mức độ cô đặc của máu. Liều xác định theo nhu cầu cụ thể của từng người bệnh.

Liều tối đa dung dịch 6% dùng trong 24 giờ đầu cho người lớn là: 1,2 g/kg (20 ml/kg). Nếu phải truyền trên 24 giờ, liều không được quá 0,6 g/kg/ngày (10

ml/kg). Liều thường dùng ở người lớn là 30 g (500 ml). Nhà sản xuất cho rằng liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 20 ml/kg.

Tốc độ truyền ở người lớn trong trường hợp cấp cứu: 1,2 - 2,4 g/phút (20 – 40 ml/phút). Tốc độ truyền cho người bệnh có thể tích tuần hoàn bình thường hoặc giảm ít không được nhanh hơn 0,24 g/phút (4 ml/phút).

Trẻ em: Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định. Liều lượng phải dựa theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Tổng liều không được vượt quá 20 ml/kg .

Tương tác thuốc

Dextran có thể làm tăng độc tính với thận của aminoglycosid khi dùng đồng thời hai thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc này trong thời gian dài.

Độ ổn định và bảo quản

Chỉ được sử dụng dextran 70 khi dung dịch trong suốt. Dung dịch dextran để lâu hoặc nhiệt độ bảo quản thay đổi nhiều thì có thể tạo dextran dạng bông trong dung dịch. Có thể làm tan các bông dextran này bằng cách đun cách thủy ở 100^{o}C cho đến khi dung dịch trở nên hoàn toàn trong, hoặc để trong nồi hấp ở nhiệt độ 110^{o}C trong 15 phút.

Dung dịch dextran 70 không có chất bảo quản. Phải loại bỏ lọ dùng chưa hết.

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở nhiệt độ cố định 25^{o}C. Tránh để ở nơi có nhiệt độ thay đổi quá nhiều.

Tương kỵ

Không được cho thêm các thuốc sau đây vào trong dung dịch dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, barbiturat hòa tan, phytomenadion, promethazin, streptokinase.

Clortetracyclin hydroclorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục hay tạo tủa).

Thông tin quy chế

Dextran 70 có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DIAZEPAM

Tên chung quốc tế: Diazepam.

Mã ATC: N05B A01.

Loại thuốc: An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Dạng cồn thuốc, dạng sirô thuốc hoặc dạng dung dịch thuốc trong sorbitol 2 mg/5 ml; dung dịch uống 5 mg/5 ml; dung dịch uống đậm đặc 5 mg/1 ml; Viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg;

Viên nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.

Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt trực tràng 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diazepam là thuốc hướng thần nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài. Diazepam có tác dụng an thần làm giảm căng thẳng, kích động, lo âu và gây ngủ. Ngoài ra, diazepam còn làm giãn cơ, chống co giật. Thuốc được dùng trong thời gian ngắn để điều trị trạng thái lo âu, căng thẳng, dùng làm thuốc an thần, tiền mê, chống co giật (đặc biệt trạng thái động kinh và co giật do sốt cao), chống co cứng cơ và làm giảm hội chứng cai rượu.

Cơ chế: Diazepam gắn với các thụ thể benzodiazepin ở hệ thần kinh trung ương và các cơ quan ngoại vi đặc biệt. Thụ thể benzodiazepin trên hệ thần kinh trung ương có liên quan chặt chẽ với thụ thể của acid gama aminobutyric (GABA) - một chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu gây ức chế ở não. Sau khi gắn với thụ thể benzodiazepin, diazepam làm tăng khả năng gắn GABA vào thụ thể GABA, gây tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Dược động học

Diazepam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 0,5 đến 2 giờ. Tiêm bắp, sự hấp thu của diazepam có thể chậm và thất thường tùy theo vị trí tiêm. Nếu tiêm vào cơ delta, thuốc thường được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Dùng theo đường trực tràng, thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn.

Diazepam gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 99%). Thể tích phân bố trong khoảng từ 0,95 đến 2 lít/kg, phụ thuộc vào tuổi. Diazepam ưa lipid nên thấm vào nhanh trong dịch não - tủy. Diazepam và chất chuyển hóa chính N-desmethyl diazepam qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.

Diazepam chuyển hóa chủ yếu ở gan, đặc biệt thông qua hệ enzym cytochrom P_{450} CYP 2C19. Các chất chuyển hóa, N-desmethyl diazepam (nordiazepam), termazepam và oxazepam xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid, là những chất có hoạt tính. Chỉ 20% các chất chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu trong 72 giờ đầu.

Diazepam có nửa đời thải trừ hai pha, một pha phân bố ban đầu nhanh và một pha thải trừ cuối cùng kéo dài 1 - 2 ngày. Các chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl diazepam, termazepam và oxazepam, có nửa đời thải trừ tương ứng theo thứ tự 30 - 100 giờ, 10 - 20 giờ và 5 - 15 giờ.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, một phần qua mật, phụ thuộc vào tuổi và chức năng gan, thận.

Thuốc chuyển hóa và thời gian đào thải ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với trẻ lớn và người lớn. Ở người cao tuổi, thời gian đào thải kéo dài gấp 2 đến 4 lần.

Thuốc cũng đào thải kéo dài ở người bệnh có chức năng thận bị tổn thương. Ở người bị bệnh gan (xơ gan, viêm gan), đào thải kéo dài gấp 2 lần.

Chỉ định

Diazepam được sử dụng trong những trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ.

Trong trường hợp trầm cảm có kèm trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ, có thể dùng diazepam cùng với các thuốc chống trầm cảm.

Sảng rượu cấp, các bệnh tiền sảng và hội chứng cai rượu cấp.

Co cứng cơ do não hoặc do thần kinh ngoại vi.

Co giật do sốt cao, trạng thái động kinh, co giật do ngộ độc thuốc.

Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benzodiazepin và các thành phần khác của thuốc.

Nhược cơ, suy hô hấp nặng.

Không nên sử dụng trong trạng thái ám ảnh hoặc sợ hãi. Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm vì có nguy cơ thúc đẩy tự sát ở nhóm người bệnh này.

Không dùng diazepam điều trị bệnh loạn thần mạn tính.

Không kết hợp diazepam với một benzodiazepin khác vì có thể gây chứng quên ở người bệnh.

Không dùng diazepam khi có sự mất mát hoặc người thân chết vì có thể việc điều chỉnh tâm lý bị ức chế.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh giảm chức năng gan, thận, bệnh phổi mạn tính, bệnh glôcôm góc đóng hoặc tổn thương thực thể não, xơ cứng động mạch.

Nghiện thuốc ít xảy ra khi sử dụng diazepam trong thời gian ngắn. Triệu chứng cai thuốc cũng có thể xảy ra với người bệnh dùng liều điều trị thông thường và trong thời gian ngắn, có thể có di chứng về tâm sinh lý bao gồm cả trầm cảm.Với người bệnh điều trị dài ngày các triệu chứng trên hay xảy ra hơn.

Cũng như với các benzodiazepin khác, cần rất thận trọng khi dùng diazepam điều trị cho người bệnh bị rối loạn nhân cách.

Diazepam làm giảm khả năng tập trung lái xe và vận hành máy móc và tăng tác dụng của rượu, vì vậy cần rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Diazepam qua nhau thai vào thai nhi; sau thời gian điều trị dài, diazepam có thể gây hạ huyết áp thai nhi ảnh hưởng đến chức năng hô hấp và gây hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh. Một số ít trường hợp thấy có triệu chứng cai thuốc rõ ràng ở trẻ mới sinh.

Một số nghiên cứu trên súc vật cho thấy diazepam gây sứt môi, khuyết tật ở hệ thần kinh trung ương và rối loạn ứng xử.

Rất hạn chế dùng diazepam khi có thai, chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng diazepam cho người cho con bú dưới 6 tháng tuổi vì có thể gây ngủ, tích lũy thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến và phụ thuộc vào liều sử dụng. Người cao tuổi nhạy cảm hơn so với người trẻ. Phần lớn các tác dụng không mong muốn là an thần buồn ngủ với tỷ lệ 4 - 11%. Tác dụng an thần, buồn ngủ sẽ giảm nếu tiếp tục điều trị trong một thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn ngủ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng.

Cơ xương: Mất điều hòa, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Phản ứng nghịch thường như kích động, hung hăng, ảo giác.

Da: Dị ứng.

Gan: Vàng da, độc tính với gan, transaminase tăng, phosphatase kiềm tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng diazepam kéo dài dẫn đến nghiện thuốc, không nên dùng quá 15 – 20 ngày. Hội chứng cai thuốc (co giật, run, co cứng cơ bụng, nôn, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Các triệu chứng cai thuốc nặng hơn, thường giới hạn ở người dùng thuốc liều quá cao và trong thời gian dài. Thông thường các triệu chứng nhẹ hơn (khó ở, mất ngủ) có thể thấy khi ngừng thuốc đột ngột sau vài tháng dùng liều điều trị. Vì vậy thông thường sau khi điều trị tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Diazepam có thể dùng đường uống, đường trực tràng (viên đạn, dung dịch, gel), tiêm bắp hoặc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch nên tiêm chậm, tốc độ không quá 1 ml (5 mg)/phút. Khi phải điều trị liên tục, để tránh nghiện thuốc nên dùng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng không nên kéo dài quá 15 - 20 ngày.

Lo âu nặng: Uống: Người lớn 2 mg/lần, 3 lần/ngày, có thể tăng liều tới tối đa 30 mg/ngày; Trẻ em > 6 tháng tuổi dùng tới 10 mg/ngày. Dung dịch trực tràng: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại sau 12 giờ. Đạn trực tràng: 10 - 30 mg. Tiêm bắp, tĩnh mạch: Tối đa 10 mg nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Mất ngủ kèm lo âu: Người lớn 5 - 15 mg, tối đa 30 mg; Trẻ em 1 - 5 mg uống trước khi đi ngủ.

Tiền mê, an dịu trong các thủ thuật: Uống 5 - 15 mg. Dung dịch trực tràng 10 mg.

Tiêm tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg thể trọng.

Động kinh các loại: Uống 2 - 60 mg/ngày, chia nhiều lần. Gel trực tràng 200 - 500 microgam/kg thể trọng tùy thuộc vào tuổi, có thể dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần.

Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Dùng dung dịch trực tràng, người lớn và trẻ em > 10 kg: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại cách 12 giờ/1 lần (dạng thuốc đạn trực tràng hấp thu chậm nên không thích hợp). Nếu không kiểm soát được co giật ở liều đầu tiên có thể lựa chọn thuốc chống động kinh khác. Đường tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg, dùng nhắc lại sau 30 - 60 phút nếu cần. Trẻ em: 200 - 300 microgam/kg thể trọng.

Co thắt cơ: Uống 2 - 15 mg, trường hợp nặng có thể tăng liều: Bại não người lớn có thể dùng tới 60 mg và trẻ em tới 40 mg. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg, dùng nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Co giật do uốn ván: Người lớn và trẻ em 100 - 300 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch cứ 1 - 4 giờ tiêm một lần hoặc truyền tĩnh mạch 3 - 10 mg/kg/24giờ. Dung dịch trực tràng 500 microgam/kg, dùng nhắc lại cách 12 giờ/1 lần.

Hội chứng cai rượu: Uống 5 - 20 mg, nhắc lại sau 2 - 4 giờ nếu thấy cần (hoặc ngày đầu 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, sau đó giảm xuống 5 mg, 3 - 4 lần/ngày).

Trường hợp nặng, dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg.

Tương tác thuốc

Diazepam làm tăng ức chế hô hấp, an thần, ức chế tim mạch của các thuốc ức chế thần kinh trung ương và tâm thần: Thuốc giảm đau opioid, chống trầm cảm, kháng histamin, chống rối loạn tâm thần, gây mê, an thần gây ngủ khác và rượu, vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời diazepam với các loại thuốc này.

Đặc biệt khi dùng diazepam cùng thuốc giảm đau opioid (morphin) có thể gây ức chế hô hấp nặng vì vậy liều của diazepam phải giảm ít nhất 1/3 và tăng dần từng lượng nhỏ.

Cimetidin và ciprofloxacin giảm độ thanh thải của diazepam, do đó làm tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

Isoniazid làm tăng thời gian bán thải của diazepam từ 34 - 45 giờ.

Thuốc tránh thai và omeprazol có thể làm tăng tác dụng của diazepam.

Cafein làm giảm tác dụng an thần của diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ bằng hoặc dưới 25$_{o}$C. Không để ở nhiệt độ đóng băng (vì diazepam có thể bị kết tinh).

Tương kỵ

Không nên trộn hoặc pha loãng diazepam với các dung dịch khác hoặc thuốc khác trong bơm tiêm hoặc trong chai dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, hôn mê và giảm phản xạ.

Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp như trong tất cả trường hợp dùng thuốc quá liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol.

Thẩm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

Diazepam có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DIETHYLCARBAMAZIN

Tên chung quốc tế: Diethylcarbamazine.

Mã ATC: P02C B02.

Loại thuốc: Diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat; 100 mg citrat tương đương 51 mg dạng base.

Sirô hay dung dịch uống: 10 mg/ml; 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ trưởng thành và ấu trùng *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa*. Thuốc làm các ấu trùng này biến nhanh khỏi máu người.

Thuốc diệt được ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhưng không diệt được ấu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt ấu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn (hydrocele) mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch. Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các ấu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ.

Thuốc rất ít tác dụng *in vitro*, nhưng lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hóa acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai ấu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch và kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc không tỏ ra làm hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích ứng mà có thể tác động đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành nhưng tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Cơ chế tác dụng của thuốc đối với giun chỉ trưởng thành còn chưa được biết rõ. Một số nghiên cứu gợi ý là diethylcarbamazin đã làm phương hại đến quá trình hoạt động nội bào và đến vận chuyển một số đại phân tử đến màng sinh chất. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống một liều đơn độc và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, thải trừ qua cả đường niệu và ngoài đường niệu. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu acid, dưới dạng không biến đổi, nhưng giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu kiềm. Kiềm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương, làm tăng cả tác dụng điều trị và tăng độc tính. Do vậy phải giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận và có nước tiểu kiềm.

Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch mạch toàn thân (do giun chỉ *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori*). Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa.*

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh ấu trùng *Toxocara canis* di chuyển nội tạng (visceral larva migrans).

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

Chống chỉ định

Không tuyệt đối chống chỉ định. Phải cẩn thận với người tăng huyết áp và suy thận.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Tổn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus.*

Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm. Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do ấu trùng chết gây ra. Cần giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm.

Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm trùng sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử bị co giật.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng do thuốc:

Thường gặp: Nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

Ít gặp: Nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*:

Mắt: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Da: Ngứa.

Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và ấu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti, B. malayi* và *Loa loa*:

Phản ứng do ấu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

Thường gặp: Sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sần, tăng bạch cầu.

Ít gặp: Tăng bạch cầu ưa acid, protein niệu.

Hiếm gặp: Xuất huyết võng mạc, bệnh não.

Từ ngày điều trị thứ ba đến thứ 12, có thể có phản ứng tại chỗ như viêm bạch mạch, sưng to từng vùng, hoặc áp xe bạch huyết, nốt phỏng nhỏ, sần dẹt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống sau bữa ăn. Trong tất cả các trường hợp, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp và cho corticoid, histamin trong 2 - 3 ngày để tránh nguy cơ phản ứng miễn dịch, nhất là đối với nhiễm giun chỉ *Loa loa*. Tỷ lệ viêm não màng não do điều trị nhiễm giun chỉ *Loa loa* là 1,25% với tỷ lệ tử vong khoảng 50% trong số đó. Phải ngừng ngay điều trị bằng diethylcarbamazin khi thấy xuất hiện dấu hiệu đầu tiên tổn thương não. Trong cộng đồng có bệnh giun chỉ lưu hành, không được điều trị đại trà bằng diethylcarbamazin cho những vùng có cả giun chỉ *Onchocerca volvolus* hoặc *Loa loa*, vì ngay cả với muối ăn chứa 0,1% - 0,4% diethylcar-bamazin, thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng đặc biệt nghiêm trọng.

Liều lượng: Liều lượng diethylcarbamazin để dự phòng hoặc điều trị bệnh giun chỉ dựa theo kinh nghiệm và thay đổi tùy theo địa phương. Tổ chức thế giới khuyến cáo như sau:

(Các liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin base)

Điều trị nhiễm *Loa loa:* Người lớn: Uống: ngày đầu tiên 1 mg/kg uống 1 lần.

Trong 2 ngày kế tiếp, liều gấp đôi (2 mg/kg/ngày vào ngày thứ 2 và 3) sau đó điều chỉnh liều cho tới 2 - 3 mg/kg ngày uống 3 lần trong 18 ngày sau.

Phòng bệnh cho người lớn: 300 mg mỗi tuần một lần cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.

Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti:*

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần uống sau bữa ăn. Uống trong 12 ngày. Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị đại trà (cộng đồng): Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: 6 mg/kg chia làm 3 lần uống trong 24 giờ, mỗi năm uống 1 lần; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Có thể kết hợp uống cùng với albendazol 400 mg/năm trong ít nhất 5 năm. Thử nghiệm ở Ấn độ và Trung quốc đã chứng tỏ dùng đều đặn trong 6 - 12 tháng muối ăn chứa diethylcarbamazin 0,1% có thể loại bỏ được *W. bancrofti*, nồng độ 0,3% trong 3 - 4 tháng có thể cần thiết cho vùng có bệnh giun chỉ *B. malayi* lưu hành.

Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*:

Điều trị cá nhân: Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: Uống 3 - 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần uống sau bữa ăn, uống trong 6 - 12 ngày; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị cộng đồng: Người lớn và trẻ em > 10 tuổi, uống 3 - 6 mg/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ. Uống 6 lần, cách nhau 1 tuần hoặc 1 tháng; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị nhiễm giun chỉ thể ẩn (Bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi).

Người lớn, uống 8 mg/kg/ngày, uống trong 14 ngày. Uống lặp lại nếu cần khi các triệu chứng quay trở lại. Cũng có nơi cho uống 1 liều test nhỏ 50 mg, nếu sau khi uống không có triệu chứng gì xuất hiện, cho uống liều "chuẩn" 6 mg/kg chia làm 3 lần mỗi ngày, uống trong 14 - 21 ngày.

Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus:*

Vì tỷ lệ người nhiễm loại giun này thấp và do phản ứng phụ nguy hại của diethylcarbamazin, nên thường chọn ivermectin để thay thế. Cả 2 thuốc này có tác dụng đối với ấu trùng giun, nhưng với giun trưởng thành thì kém, nên thường phối hợp dùng diethylcarbamazin với suramin (độc tính cao) để diệt giun trưởng thành.

Tuy nhiên, vì mức độ trầm trọng của tác dụng phụ gây ra bởi ấu trùng chết nên phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định dùng thuốc và nên điều trị ở bệnh viện.

Điều trị nhiễm giun chỉ *Toxocara canis* (Bệnh ấu trùng di chuyển nội tạng): Để giảm bớt phản ứng miễn dịch do ấu trùng chết, liều lượng thường bắt đầu liều thấp 1 mg/kg ngày 2 lần và tăng dần tới 3 mg/kg ngày 2 lần. Uống trong 3 tuần (người lớn và trẻ em).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Trừ khi vượt quá liều hàng ngày 8 - 10 mg/kg/ngày, phản ứng độc do diethylcarbamazin hiếm nghiêm trọng và thường hết sau vài ngày mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Các phản ứng gồm có chán ăn, buồn nôn, đau đầu và nôn. Các triệu chứng nặng chủ yếu là do đáp ứng trực tiếp hay gián tiếp của người bệnh đối với lượng ký sinh trùng chết, chủ yếu các ấu trùng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Diethylcarbamazin dihydrogen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DIHYDROERGOTAMIN

Tên chung quốc tế: Dihydroergotamine.

Mã ATC: N02C A01.

Loại thuốc: Chống đau nửa đầu/hủy giao cảm alpha (alpha-adrenolytic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng muối mesylat hoặc tartrat.

Viên nén 1 mg, 5 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài 2 mg.

Nang giải phóng kéo dài 2,5 mg, 5 mg.

Dung dịch uống 2 mg/ml.

Dung dịch xịt mũi định liều 4 mg/ml; 0,5 mg/1 lần xịt.

Dung dịch tiêm 1 mg/ml, 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dihydroergotamin là ergotamin (alcaloid của nấm cựa gà) được hydro hóa, có tác dụng dược lý phức tạp. Thuốc có ái lực với cả hai thụ thể alpha-adrenegic và thụ thể serotoninergic, do đó vừa có tác dụng kích thích (liều điều trị) vừa ức chế (liều cao).

Trong giảm huyết áp thế đứng, dihydroergotamin có tác dụng chọn lọc gây co mạch các mạch chứa (tĩnh mạch, tiểu tĩnh mạch) mà hầu như không có tác dụng đến các mạch cản (động mạch, tiểu động mạch). Tăng trương lực tĩnh mạch dẫn tới phân phối lại máu, do vậy sẽ ngăn tích máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Trong bệnh đau nửa đầu, lúc đầu, thuốc có tác dụng bù lại mức thiếu serotonin trong huyết tương. Sau đó, do kích thích tác dụng của serotonin nên đã chống lại mất trương lực của hệ mạch ngoài sọ, đặc biệt là hệ mạch cảnh đã bị giãn.

Dược động học

Sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống rất thấp, khoảng 1%, do thuốc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị chuyển hóa qua gan lần đầu rất mạnh. Sinh khả dụng theo đường xịt mũi là 43%. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống, khoảng 30 phút sau khi tiêm bắp, khoảng 15 - 45 phút sau khi tiêm dưới da và khoảng 45 - 55 phút sau khi xịt mũi.

Tác dụng chống đau nửa đầu xuất hiện khoảng 15 - 30 phút sau khi tiêm bắp và kéo dài khoảng 3 - 4 giờ.

Dihydroergotamin liên kết với protein huyết tương khoảng 90 - 95%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 14,5 lít/kg.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan (96 - 99%). Chất chuyển hóa chính là 8'- β-hydroxydihydroergotamin có hoạt tính và đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn chất mẹ. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng đường mật vào phân, dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 5 - 10% thải trừ qua nước tiểu. Độ thanh thải tổng cộng của thuốc là 1,5 lít/phút. Thuốc thải trừ theo 2 pha với nửa đời thải trừ lần lượt là 1 - 2 giờ và 22 - 32 giờ.

Chỉ định

Đau đầu do vận mạch:

Cơn đau nửa đầu (migraine) có hoặc không có triệu chứng báo trước ở người trưởng thành: dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi cho những bệnh nhân bị cơn đau vừa và nặng mà điều trị bằng các thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương không có hiệu quả.

Cơn đau đầu kiểu cụm (cluster headache).

Hạ huyết áp tư thế.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch: Dùng phối hợp với heparin liều thấp để ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở bệnh nhân phải phẫu thuật lớn ở bụng, lồng ngực, khung chậu hoặc thay thế khớp gối.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn cảm với alcaloid nấm cựa gà.

Người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ (như đau thắt ngực, tiền sử bị nhồi máu cơ tim, đã từng bị thiếu máu cục bộ thoáng qua), co thắt động mạch vành (ví dụ như đau thắt ngực Prinzmetal), tăng huyết áp không kiểm soát được, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch vành (đặc biệt cơn đau thắt ngực không ổn định), nhiễm khuẩn huyết, suy gan hoặc suy thận nặng, bệnh nhân sau khi phẫu thuật mạch.

Chứng đau nửa đầu vùng nền não hoặc liệt nửa người.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Chống chỉ định dùng phối hợp với các chất gây co mạch ngoại vi hoặc trung ương hoặc các thuốc ức chế mạnh cytochrom P_{450} 3A4. Không sử dụng cho bệnh nhân điều trị bằng chất đồng vận thụ thể 5-HT_1 (ví dụ sumatriptan) hoặc alcaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin, methysergid) trong 24 giờ trước đó.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Dihydroergotamin giống như alcaloid nấm cựa gà khác có thể gây co thắt mạch kể cả đau thắt ngực nhưng ít gặp hơn nhiều. Tác dụng này thường liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên có một số người bệnh có thể nhạy cảm với thuốc.

Phản ứng co thắt mạch biểu thị ở co mạnh động mạch, sinh ra các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cục bộ mạch ngoại vi (ví dụ đau cơ, mất cảm giác, lạnh đầu chi, xanh nhợt và tím ngón chân, tay), đau thắt ngực hoặc hội chứng bất thường như thiếu máu cục bộ mạc treo ruột. Vì co thắt mạch kéo dài có thể gây hoại tử hoặc chết, nếu có dấu hiệu và triệu chứng của co mạch phải ngừng tiêm thuốc ngay.

Chỉ nên dùng dihydroergotamin cho các loại đau nửa đầu do vận mạch; thuốc không có tác dụng trong các loại đau đầu khác và thuốc không có tính chất giảm đau. Khi dùng thuốc, người bệnh nên báo ngay bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu sau đây: Mất cảm giác hay đau nhói đầu ngón chân, tay, đau cơ cánh tay, cẳng chân, yếu cơ chi dưới, đau ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh nhất thời, sưng, ngứa.

Không sử dụng dihydroergotamin để điều trị dự phòng đau nửa đầu.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ dihydroergotamin qua nhau thai. Thuốc gây co thắt tử cung, giảm lưu lượng máu cung cấp cho thai nhi, vì vậy chống chỉ định cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc nấm cựa gà ức chế tiết prolactin. Dihydroergotamin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định cho trẻ nhỏ, do vậy không được cho con bú trong khi dùng dihydroergotamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Mạch ngoại vi: Chân bị chuột rút, đau nhức.

Tại chỗ đưa thuốc (dùng dạng xịt mũi): Kích ứng mũi họng (nghẹt mũi, khô mũi, chảy nước mũi, mất cảm giác, chảy máu cam, cảm giác nhức nhối, đau, rối loạn vị giác).

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Toàn thân: Chóng mặt, lo âu, ra mồ hôi nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban, đỏ bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tuần hoàn: Co thắt mạch, tăng huyết áp.

Khác: Dị cảm, xơ hóa màng phổi và màng bụng (điều trị kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não.

Liều lượng và cách dùng

Đau đầu do vận mạch: Để có tác dụng tốt nhất trong đau đầu do vận mạch phải dùng thuốc ngay khi bắt đầu có triệu chứng đầu tiên rõ rệt (nghĩa là trong giai đoạn tiền triệu: nếu có một triệu chứng hoặc lúc bắt đầu cơn đau). Lượng thuốc cần dùng, tốc độ và mức độ giảm đau liên quan trực tiếp đến dùng thuốc sớm hay muộn. Sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh cần nằm nghỉ và thư giãn trong phòng tối, yên tĩnh.

Tiêm: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 mg, sau đó cách 1 giờ tiêm 1 mg cho đến khi cơn đau thuyên giảm hoặc tổng liều dùng là 3 mg trong 24 giờ. Nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, có thể tiêm tĩnh mạch: tiêm chậm 1 mg trong 3 - 4 phút, 1 giờ sau tiêm thêm 1 mg nếu cần. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 2 mg trong 24 giờ, và không được dùng lại trong vòng 4 ngày. Tổng liều dùng theo đường tiêm mỗi tuần không quá 6 mg.

Xịt mũi: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, khởi đầu với liều 0,5 mg, ứng với một lần xịt vào mỗi lỗ mũi, lặp lại sau 15 phút để tổng liều dùng là 2 mg.

Liều dùng theo đường xịt mũi cho một cơn đau cấp không được vượt quá 2 mg.

Không dùng thuốc dài ngày theo đường dùng này.

Hạ huyết áp tư thế:

Tiêm: Tiêm tĩnh mạch 10 microgam/kg/ngày hoặc tiêm bắp 0,5 - 1 mg/ngày.

Uống: Liều thông thường là 10 mg/ngày, chia làm nhiều lần, uống ngay trước bữa ăn. Có thể dùng tới 40 - 60 mg/ngày.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch:

Dùng liều 500 microgam, phối hợp với heparin 5 000 đơn vị, cả hai tiêm dưới da 2 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật. Sau đó cứ mỗi 8 đến 12 giờ tiêm một lần, trong 5 đến 7 ngày tùy thuộc vào nguy cơ sinh huyết khối.

Tương tác thuốc

Các thuốc ảnh hưởng tới chuyển hóa của enzym gan: Các thuốc ức chế cytochrom P_{450} (CYP) 3A4 như thuốc ức chế protease và các kháng sinh macrolid làm giảm hoạt tính chuyển hóa của các enzym gan. Dihydroergotamin chuyển hóa kém nên tích tụ lại trong cơ thể làm tăng tác dụng co mạch. Chống

chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc này. Spiramycin và midecamycin bình thường không gây tương tác này.

Thuốc co mạch ngoại vi: Tương tác dược lực học, hiệp đồng làm tăng huyết áp quá mức. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc co mạch hoặc thuốc cường giao cảm.

Sumatriptan và các thuốc khác nhóm triptan: Tương tác dược lực học, hiệp đồng tác dụng làm co mạch. Vì vậy chống chỉ định dùng thuốc nhóm triptan cho các bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, methysergid): Làm tăng nguy cơ co thắt các động mạch chủ yếu ở một số người bệnh. Vì vậy chống chỉ định dùng các thuốc này cho những bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Thuốc chẹn beta giao cảm: Alcaloid nấm cựa gà gây co mạch. Thuốc chẹn beta phong bế giao cảm beta 2 cũng gây co mạch và làm giảm lưu lượng máu do giảm lưu lượng tim.

Nicotin: Nicotin có thể gây co mạch ở một số người bệnh, làm tăng tác dụng gây thiếu máu cục bộ của alcaloid nấm cựa gà.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút kín. Tránh ánh sáng và nóng. Tốt nhất bảo quản dưới 25□ C, không để trong tủ lạnh hoặc đông lạnh. Nếu dung dịch chuyển màu không được dùng.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay, chưa có thông báo nào về quá liều cấp với thuốc này. Vì có nguy cơ co mạch, nên tránh tiêm dihydroergotamin quá liều khuyến cáo. Quá liều có thể gây các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc nấm cựa gà: mất cảm giác, đau nhói, đau và xanh tím đầu chi kèm theo mất mạch hoặc mạch đập yếu; khó thở, tăng và/hoặc giảm huyết áp, lú lẫn, mê sảng, co giật và hôn mê; buồn nôn, nôn có mức độ và đau bụng.

Điều trị gồm có ngừng thuốc, đắp nóng tại vùng bị tổn thương, cho thuốc giãn mạch (thí dụ natri nitroprusiat hoặc phentolamin) và chăm sóc để phòng ngừa tổn thương mô.

Nghiện và lệ thuộc thuốc: Hiện nay chưa có số liệu chứng tỏ có nghiện và lệ thuộc tâm lý với dihydroergotamin. Vì tính chất mạn tính của đau đầu vận mạch, cần khuyên người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo.

Thông tin quy chế

Dihydroergotamin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

DILTIAZEM

Tên chung quốc tế: Diltiazem.

Mã ATC: C08D B01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén diltiazem hydroclorid 60 mg.

Nang diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg và 120 mg.

Thuốc tiêm 25 mg; thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch 100 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diltiazem là một thuốc benzothiazepin chẹn calci, không thuộc nhóm dihydropyridin. Tác dụng dược lý chủ yếu của diltiazem là ức chế dòng đi vào của ion calci ở ngoài tế bào đi qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do "chẹn" lối vào của calci thông qua kênh calci ở cả hai cơ trơn mạch máu và cơ tim, diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của các cơ này và làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, đồng thời làm giảm ít tính co của cơ tim. Nhưng đặc tính giãn mạch của diltiazem không mạnh bằng nifedipin thuộc nhóm chẹn calci dihydropyridin. Không giống nifedipin, diltiazem ức chế hệ thống dẫn truyền tim, tác động chủ yếu vào nút nhĩ - thất và một phần nào đến nút xoang. Thuốc làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, nên làm cơ tim giảm nhu cầu tiêu thụ oxy, giảm co bóp và làm giảm huyết áp. Các tác dụng dược lý phối hợp đó có lợi và làm cho thuốc này có hiệu quả như các thuốc chẹn bêta trong điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp. Thuốc này được chỉ định khi các thuốc chẹn beta có chống chỉ định, kém dung nạp hoặc không hiệu quả. Do diltiazem có tác dụng ức chế dẫn truyền ở nút nhĩ - thất nên diltiazem còn được chỉ định điều trị một số loạn nhịp tim. Diltiazem thuộc nhóm IV thuốc chống loạn nhịp.

Dược động học:

Diltiazem được dùng dưới dạng muối hydroclorid. Dược động học của diltiazem biến thiên rất nhiều giữa những người dùng thuốc.

Hấp thu: Sau khi uống viên nén thông thường, khoảng 80% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Chỉ khoảng 40% liều uống tới được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không đổi vì diltiazem đã qua chuyển hóa ban đầu rất mạnh ở gan. Sinh khả dụng khi uống và nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tương đương sau khi uống nang giải phóng chậm 120 mg ngày uống 2 lần hoặc viên nén 60 mg ngày uống 4 lần. Tuy vậy, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh dài hơn khi dùng nang giải phóng chậm. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của nang giải phóng chậm; tuy nhiên, tốc độ hấp thu có thể tăng

nếu uống nang giải phóng chậm vào bữa ăn có nhiều mỡ. Ở người cao tuổi khoẻ mạnh (65 - 77 tuổi) khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch diltiazem, AUC trung bình của thuốc tăng khoảng 50% so với người trẻ trưởng thành; sự tăng này được cho là do đào thải chậm hơn ở người cao tuổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống viên nén và 4 - 11 giờ sau khi uống nang giải phóng chậm. Ở người trưởng thành khoẻ mạnh, nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 phút một liều duy nhất 10 hoặc 15 mg diltiazem hydroclorid, nồng độ trung bình trong huyết tương tương ứng là 104 hoặc 492 nanogam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ diltiazem, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là 242 hoặc 470 nanogam/ml, ở người bị flutter nhĩ/rung nhĩ và 170 hoặc 270 nanogam/ml ở người trưởng thành khoẻ mạnh. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 10 mg/giờ ở người khoẻ mạnh, nồng độ diltiazem ổn định trong huyết tương trung bình khoảng 160 nanogam/ml.

Nồng độ 50 - 200 nanogam/ml trong huyết tương có tác dụng chống đau thắt ngực. Nang giải phóng chậm uống 1 lần/ngày kiểm soát được huyết áp trong 24 giờ. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ diltiazem trong huyết tương cần thiết ở khoảng 80 - 300 nanogam/ml để làm giảm tần số tim đập khoảng 20 - 40% ở người bị flutter hoặc rung nhĩ; giảm tần số tim đập có khuynh hướng tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương ở các bệnh nhân đó nhưng không thấy ở người khoẻ mạnh. Sau khi tiêm trực tiếp tĩnh mạch 1 hoặc 2 lần, tần số tim đập thường giảm trong vòng 3 phút và thường đạt mức tối đa trong vòng 2 - 7 phút và kéo dài trong 1 - 3 giờ; huyết áp giảm trong vòng 2 phút, đạt mức tối đa trong vòng 2 – 11 phút. Huyết áp nếu giảm thường ít kéo dài, nhưng có thể tới 1 - 3 giờ; tác dụng lên nút nhĩ - thất thường xuất hiện vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và có thể kéo dài trong 0,5 - 10 giờ.

Phân bố: Diltiazem ưa mỡ và có thể tích phân bố cao khoảng từ 3 - 8 lít/kg.

Diltiazem được phân bố nhanh và rộng khắp vào các mô trong cơ thể. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ. Khoảng 70 - 85% gắn vào protein huyết tương, nhưng chỉ có 30 - 40% gắn vào albumin.

Đào thải: Diltiazem chuyển hóa nhanh và chủ yếu ở gan thành một vài chất chuyển hóa có hoạt tính là N-monodesmethyl và desacetyl diltiazem, đều có tác dụng làm giãn động mạch vành khoảng 25 - 50% so với tác dụng của diltiazem hydroclorid và thành ít nhất 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu thông qua CYP3A4. Thuốc được chuyển hóa chậm ở những người bị suy gan, những chất chuyển hóa thường ở dạng liên hợp glucuronid và sulfat.

Diltiazem được thải trừ chủ yếu vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và 2 - 4% liều dưới dạng không biến đổi; số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diltiazem trung bình khoảng 6 - 8 giờ nhưng có thể dao động từ 2 - 11 giờ.

Mặc dù nửa đời thải trừ của thuốc không thay đổi khi dùng nhắc lại, vẫn có một lượng nhỏ diltiazem cũng như chất chuyển hóa desacetyl diltiazem được tích lũy trong huyết tương.

Ở người cao tuổi, nồng độ trong huyết tương cao hơn ở người trẻ, nhưng không có những thay đổi lớn về dược động học của diltiazem. Nồng độ trong huyết tương có xu hướng cao hơn ở những người xơ gan do giảm chuyển hóa oxy hóa. Với người suy thận, không cần phải điều chỉnh liều vì dược động học không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng cơn đau thắt ngực, kể cả đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (stable angina), đau thắt ngực do suy mạch vành cấp, ST không chênh lên (unstable angina) khi đã dùng các thuốc chẹn beta và nitrat đủ liều nhưng không đỡ, hoặc không dung nạp, hoặc có chống chỉ định và khi người bệnh không có suy thất trái nặng, phù phổi hoặc các chống chỉ định khác của diltiazem.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa (dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác và chỉ dùng loại uống giải phóng chậm), đặc biệt tăng huyết áp có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành, kể cả người đái tháo đường.

Nhịp nhanh trên thất (dùng diltiazem tĩnh mạch), để chuyển nhanh sang nhịp xoang ở người bệnh có cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất (thí dụ kết hợp với hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) khi nhịp tim không đáp ứng với thao tác kích thích dây thần kinh phế vị hoặc adenosin. Kiểm soát tạm thời tần số nhanh của thất trong flutter hoặc rung nhĩ khi không có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Hội chứng suy nút xoang (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Blốc nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Giảm huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Dùng thuốc uống cho người bị nhồi máu cơ tim cấp có sung huyết phổi trên X-quang phổi.

Mẫn cảm với diltiazem.

Suy thất trái nặng kèm theo sung huyết phổi.

Nhịp tim chậm < 50/phút

Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch: khi bị sốc tim, nhịp nhanh thất, flutter nhĩ hoặc rung nhĩ có đường dẫn truyền phụ (thí dụ kèm hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) hoặc đồng thời hoặc vừa mới (thí dụ trong vòng vài giờ) tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch lần đầu. Phải giám sát đái tháo đường và huyết áp và có đầy đủ phương tiện hồi sức sẵn sàng vì diltiazem làm giảm sức cản thành mạch ngoại biên nên có thể gây giảm huyết áp.

Phải thận trọng khi dùng diltiazem vì có tiềm năng gây chậm nhịp tim bất thường, nhất là ở người suy nút xoang hoặc blốc nhĩ - thất độ 2 và độ 3. Nhà sản xuất cho biết diltiazem hiếm gây blốc nhĩ thất độ 2 và 3. Nếu thấy xuất hiện blốc nhĩ thất độ cao ở người có nhịp xoang, phải ngừng ngay diltiazem tiêm tĩnh mạch và điều trị thích hợp Phải dùng thận trọng diltiazem cho người bị suy tim sung huyết, nhất là khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta hoặc digoxin vì diltiazem có thể thúc đẩy hoặc làm nặng suy tim. Bao giờ cũng phải kiểm tra xem có phù ngoại biên trong khi điều trị vì có thể là dấu hiệu của suy chức năng thất trái do thuốc.

Phải theo dõi các test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, phosphatase kiềm và các dấu hiệu của tổn thương gan, thường xuất hiện sớm trong 1 - 8 tuần điều trị nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trong khi điều trị bằng diltiazem tĩnh mạch cơn nhanh kịch phát trên thất, có thể xuất hiện ngoại tâm thu thất nhưng không có ý nghĩa lâm sàng và sẽ hết.

Thời kỳ mang thai

Diltiazem có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm, tuy chưa có kinh nghiệm nào trên người mang thai, nhưng nói chung chống chỉ định đối với người mang thai hoặc nghi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Diltiazem bài tiết qua sữa mẹ và chưa biết được ảnh hưởng có thể xảy ra với trẻ còn bú, do đó không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Với liều điều trị, diltiazem thường dung nạp tốt. Các tai biến nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng hoặc điều chỉnh liều hiếm có; tuy vậy, khoảng 1% người bệnh phải ngừng thuốc vì các rối loạn tiêu hóa, phát ban ở da, và tim đập chậm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 1.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Da: Ngứa ngáy, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nhịp tim chậm, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ban ở mặt với cảm giác nóng bừng.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 2 và 3, ngừng xoang, đau thắt ngực tăng thêm, đánh trống ngực, tụt huyết áp, tim đập nhanh, ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Phì lợi, viêm gan.

Da: Ban đỏ đa dạng, phù Quincke.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Lú lẫn hoặc mất ngủ.

Ban do quá mẫn cảm, thường nhẹ và thoáng qua nhưng một số ít trường hợp có thể bị ban đa dạng, viêm da tróc vảy. Tăng men gan thoáng qua và viêm gan.

Diltiazem cũng gây suy tim sung huyết, đòi hỏi chăm sóc kỹ người bệnh khi có suy chức năng thất trái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong một số ít trường hợp có thể thấy tăng 1 số enzym gan (SGOT, SGPT, gamma GT, LDH) và phosphatase kiềm với triệu chứng tương tự viêm gan cấp. Vì thế cần phải theo dõi các thông số về gan đều đặn. Đặc biệt khi dùng liều cao và/hoặc có tiền sử bệnh tim, nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền (blốc xoang nhĩ hoặc nhĩ thất), hạ huyết áp, đánh trống ngực và suy tim có thể xảy ra. Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên, xử lý tùy theo triệu chứng (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Diltiazem có thể uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Uống: Viên nén, uống ngày 3 - 4 lần trước khi ăn và lúc đi ngủ. Nang giải phóng chậm: Uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: ngày uống 1 lần, bất cứ lúc nào.

Tiêm tĩnh mạch: Phải theo dõi liên tục đái tháo đường và huyết áp trong khi tiêm. Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml. Thời gian tiêm: 2 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Pha loãng dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml hoặc bột đã hoàn nguyên vào dung dịch thích ứng (thí dụ, dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%). Pha 25, 50 hoặc 50 ml dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml diltiazem hydroclorid vào 100, 250 hoặc 500 ml dung dịch thích ứng để có nồng độ diltiazem hydroclorid cuối cùng tương ứng 1, 0,83 hoặc 0,45 mg/ml.

Liều lượng: Có nhiều dạng thuốc khác nhau nên liều lượng phụ thuộc vào dạng thuốc đã dùng. Người lớn :

Đau thắt ngực typ Prinzmetal: Viên nén, lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 4 lần. Tăng dần liều cách nhau 1 - 2 ngày cho tới khi đạt được kết quả tối ưu. Liều duy

trì thông thường: 180 - 360 mg/ngày. Sau khi đã kiểm soát được bệnh, phải giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả. Người cao tuổi, liều có thể thấp hơn. Nhà sản xuất khuyến cáo phải dùng cẩn thận vì người bệnh thường có chức năng gan, thận, tim suy giảm đồng thời còn có thể có bệnh kèm theo. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 180 mg, ngày uống 1 lần. Tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, phải sau 7 - 14 ngày.

Đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (chronic stable angina): Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, 4 lần mỗi ngày. Cách 1 hoặc 2 ngày, tăng liều dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn. Liều duy trì hàng ngày: 180 - 360 mg. Giảm tới liều thấp nhất có kết quả. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 120 - 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Tuỳ theo từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, tăng sau 7 - 14 ngày. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần sau 7 - 14 ngày.

Tăng huyết áp: Nang giải phóng chậm: Huyết áp giảm tối đa trong vòng 14 ngày. Uống 180 - 240 mg, 1 lần mỗi ngày. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 120 - 540 mg tuỳ theo nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 - 240 mg mỗi ngày; một số trường hợp đáp ứng với liều thấp hơn. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 180 - 540 mg mỗi ngày. Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 3 lần; có thể tăng tới liều tối đa 360 mg mỗi ngày chia thành 3 - 4 liều nhỏ. Nhưng không khuyến cáo dùng viên nén tác dụng nhanh để điều trị tăng huyết áp vì sợ giống tác dụng nhanh của nifedipin.

Nhịp nhanh trên thất: Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh bộ nối (Junctional tachycardia), nhịp nhanh lạc chỗ, nhịp nhanh nhĩ nhiều ổ: Tiêm tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thoả đáng (nghĩa là không chuyển sang nhịp xoang bình thường), và nếu người bệnh dung nạp được thuốc, cho 1 liều thứ hai 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) sau liều ban đầu 15 phút. Liều cao hơn cũng không cho kết quả tốt hơn. Liều tiêm truyền tĩnh mạch duy trì thông thường là 5 - 15 mg/giờ, điều chỉnh liều dựa theo tần số tim đập. Người bệnh nhẹ cần phải tính liều theo trọng lượng cơ thể.

Kiểm soát tần số thất trong flutter nhĩ hoặc rung nhĩ: Tiêm trực tiếp tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thoả đáng (nghĩa là chưa giảm được tần số thất như mong muốn) và nếu bệnh nhân dung nạp được thuốc, cho liều thứ hai, 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg) trong 2 phút, sau 15 phút liều đầu tiên. Liều tiêm truyền duy trì ban đầu thực hiện với tốc độ 10 mg/giờ (dao động 5 - 15 mg/giờ). Tốc độ và thời gian truyền phải điều chỉnh cẩn thận tuỳ theo dung nạp của người bệnh (thí dụ như giảm huyết áp) và đáp ứng (thí dụ như giảm tần số tim đập). Truyền tĩnh mạch có thể tới 24 giờ.

Nên giảm liều ở người cao tuổi, hoặc người bệnh suy gan và/hoặc suy thận; đặc biệt, không tăng liều ở những người bệnh nhịp tim chậm dưới 50 nhịp/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Diltiazem có đặc tính chống loạn nhịp, do đó không nên dùng phối hợp với thuốc chống loạn nhịp khác vì chúng làm tăng các tác dụng ngoại ý trên tim do phối hợp tác dụng. Khi dùng phối hợp diltiazem với carbamazepin, ciclosporin, atanazavir: Có thể tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương và có tác dụng cộng trên kéo dài khoảng PR. Phải thận trọng khi phối hợp.

Giảm liều diltiazem khoảng 50% và theo dõi đái tháo đường.

Benzodiazepin (như midazolam, triazolam): Nồng độ benzodiazepin có thể tăng trong huyết tương làm tăng các tác dụng phụ (như ngủ nhiều, ức chế hô hấp).

Buspiron: Tăng nồng độ buspiron trong huyết tương. Có thể phải điều chỉnh liều buspiron dựa trên đánh giá lâm sàng. Có tiềm năng làm tăng tác dụng và độc tính của buspiron.

Carbamazepin: Diltiazem làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương và tăng độc tính của carbamazepin (như chóng mặt, nhìn đôi, buồn nôn, chán ăn mất điều hòa, trầm cảm, ảo giác, v.v...). Nồng độ carbamazepin có thể tăng 40 - 70%. Tránh dùng phối hợp 2 thuốc đó nếu có thể.

Cyclosporin: diltiazem làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu, do đó làm tăng độc tính với thận. Diltiazem có thể ngăn cản chuyển hóa của cyclosporin do ức chế CYP3A4. Khi phối hợp, cần thận trọng điều chỉnh liều cyclosporin.

Digoxin: Nồng độ digoxin có thể tăng trong huyết tương, tuy vậy ý kiến chưa thống nhất. Có tiềm năng có tác dụng cộng đối với dẫn truyền tim (kéo dài dẫn truyền trong nút nhĩ thất).

Thuốc đối kháng thụ thể H_2 (cimetidin, ranitidin): Khi sử dụng cimetidin đồng thời với diltiazem, có thể làm tăng nồng độ của diltiazem trong máu khoảng 58%.

Phối hợp với ranitidin, một số thông số dược động của diltiazem thay đổi ít.

Cimetidin và ranitidin làm tăng nồng độ đỉnh của deacetyldiltiazem trong huyết tương tương ứng khoảng 65 và 60%. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận tác dụng của diltiazem để điều chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin, pravastatin): Khi phối hợp với lovastatin, nồng độ lovastatin tăng trong huyết tương. Khi phối hợp với pravastatin, không thấy tăng pravastatin trong huyết tương. Phải giám sát biểu hiện nhiễm độc lovastatin (như tiêu sợi cơ vân, viêm cơ).

Quinidin: Khi phối hợp 2 thuốc, có thể làm tăng AUC và nửa đời đào thải của quinidin vào khoảng 51 và 36% tương ứng. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận biểu hiện nhiễm độc quinidin và nếu cần, phải điều chỉnh liều quinidin.

Rifampin: Rifampin làm giảm sinh khả dụng và tăng độ thanh thải của diltiazem sau khi uống thông qua cảm ứng CYP3A4, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của diltiazem. Phối hợp 2 thuốc này làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết

tương tới mức không phát hiện được. Tránh phối hợp nếu có thể, nên thay thuốc khác.

Theophylin: Diltiazem làm tăng nồng độ theophylin trong máu.

Thuốc chẹn beta adrenergic: Phối hợp diltiazem hoặc một thuốc chẹn calci không thuộc nhóm dihydropyridin khác với các thuốc chẹn beta có thể có tác dụng cộng làm giảm co bóp cơ tim, tần số tim, và dẫn truyền nhĩ thất. Không tiêm tĩnh mạch diltiazem và tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta cách nhau trong vòng vài giờ.

Tăng nồng độ propranolol hoặc metaprolol khi phối hợp diltiazem với các thuốc này. Có thể cần phải điều chỉnh liều propranolol khi bắt đầu dùng hoặc ngừng diltiazem.

Thuốc gây mê: Có khả năng tăng ức chế co bóp cơ tim, tính dẫn truyền, tính tự động cũng như làm giãn mạch. Phải điều chỉnh liều cho mỗi thuốc.

Thuốc chẹn alpha: Khi dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể alpha với diltiazem (ví dụ prazosin) cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp động mạch, vì phối hợp 2 thuốc này có thể gây ra hiệp đồng tác dụng làm giảm huyết áp của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc diltiazem cần được bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30^{o}C, trong bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Diltiazem hydroclorid dạng tiêm trong lọ phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8^{o}C, không được làm đóng băng. Diltiazem hydroclorid dạng tiêm có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng, sau đó, phải loại bỏ. Diltiazem hydroclorid bột để tiêm trong bơm tiêm dùng 1 lần phải bảo quản ở nhiệt độ phòng 15 - 30^{o}C. Tránh không được làm đóng băng bột.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hầu hết người bệnh uống diltiazem quá liều sẽ dẫn đến hạ huyết áp sau khoảng 8 giờ dùng thuốc. Nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất từ độ I chuyển sang độ III, có thể dẫn đến ngừng tim. Nửa đời thải trừ của diltiazem sau khi dùng quá liều vào khoảng 5,5 đến 10,2 giờ.

Điều trị: Nếu người bệnh đến sớm: Cần rửa dạ dày và uống than hoạt để giảm khả năng hấp thu diltiazem.

Trong trường hợp hạ huyết áp có thể truyền dịch với một thuốc tăng huyết áp (như dopamin, levarterenol bitartrat, norepinephrin). Muối calci cũng có thể giúp ích trong điều trị giảm huyết áp và giải quyết một vài rối loạn tim mạch khác, tuy nhiên dùng muối calci để điều trị hạ huyết áp do quá liều diltiazem cho kết quả mâu thuẫn. Khi dùng muối calci tiêm tĩnh mạch, người bệnh phải được theo dõi calci huyết và nồng độ ion calci. Nếu có tim đập chậm, hoặc blốc nhĩ thất độ 2

hoặc độ 3, có thể tiêm tĩnh mạch atropin sulfat (0,6 - 1 mg). Nếu không đỡ, có thể thận trọng cho isoproterenol hydroclorid. Nếu thất bại có thể phải đặt máy tạo nhịp tim. Các thuốc giống thần kinh giao cảm (như isoproterenol, dopamin, dobutamin) và thuốc lợi tiểu có thể dùng để điều trị suy tim. Diltiazem không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tương kỵ

Có tiềm năng tương kỵ với nhiều thuốc bao gồm: acetazolamid, aciclovir, aminophylin, ampicilin, ampicilin natri phối hợp với sulbactam natri, cefamandol, cefoperazol, diazepam, furosemid, heparin, hydrocortison natri sucinat, insulin thường, methylprednisolon natri sucinat, mezlocilin, nafcilin, phenytoin, rifampin, và natri bicarbonat; tuy nhiên, nhà sản xuất cho rằng dung dịch đã hoàn mguyên diltiazem hydroclorid trong bơm tiêm dùng 1 lần tương hợp với insulin (insulin thường ;100 đv/ml), Cần tham khảo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Thông tin quy chế

Diltiazem có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh năm, 2008.

DIMERCAPROL

Tên chung quốc tế: Dimercaprol.

Mã ATC: V03A B09.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 50 hoặc 100 mg/ml pha trong dầu lạc trung tính và chất ổn định là benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dimercaprol là một chất dithiol đối kháng với kim loại nặng, tạo phức với arsen, chì, thủy ngân và các kim loại nặng khác. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm độc lewisit (một chất độc thể lỏng hay khí arsen hữu cơ gây rộp da) hoặc hỗn hợp mù tạt - lewisit. Thuốc còn có tên khác như BAL (British anti-lewisite), dimercaptopropanol và dithioglycerol. Một số kim loại nặng (đặc biệt là arsen, vàng, chì và thủy ngân) khi vào cơ thể liên kết với các nhóm sulfhydryl (-SH) của hệ thống enzym pyruvat-oxydase, ức chế sự hoạt động bình thường của những enzym này. Các nhóm sulfhydryl của dimercaprol có ái lực mạnh hơn đối với kim loại nên tạo phức với những kim loại này và giải phóng trở lại các nhóm -SH tự do cho các enzym nói trên. Tuy vậy, dimercaprol không bảo vệ được các enzym phụ thuộc sulfhydryl chống lại một số kim loại như selen khi kim loại này đã ức chế các enzym bằng một quá trình oxy hóa. Nếu ái lực của kim loại đối với

dimercaprol mạnh hơn đối với các enzym, một phức hợp kim loại – dimercaprol (mercaptid) hình thành và được đào thải ra ngoài cơ thể. Tuy nhiên, phức hợp kim loại - dimercaprol có thể phân ly (đặc biệt trong môi trường acid hoặc khi nồng độ dimercaprol giảm) hoặc bị oxy hóa, như vậy sẽ giải phóng kim loại và gây độc trở lại. Vì lý do đó, liều lượng dimercaprol phải đủ để bảo đảm dư thừa dimercaprol tự do trong dịch cơ thể cho tới khi kim loại được đào thải hoàn toàn. Nhưng rõ ràng là không có thuốc giải độc kim loại nào hiệu quả hoàn toàn khi có một lượng kim loại quá nhiều trong cơ thể.

Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc bạc hoặc ngộ độc cấp thali, telur hoặc vanadi. Dimercaprol không được dùng để điều trị nhiễm độc sắt, cadmi, selen, hoặc uran vì phức hợp dimercaprol - kim loại tạo thành độc hơn bản thân kim loại. Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc thủy ngân monoalkyl và ít tác dụng đối với nhiễm độc mạn thủy ngân.

Tuy dimercaprol ít có ái lực đối với các kim loại vi lượng thiết yếu trong cơ thể (trừ đồng) và thường không gây hội chứng thiếu hụt kim loại vi lượng, thuốc có thể ngăn cản tích lũy bình thường iod của tuyến giáp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp một liều điều trị, nồng độ đỉnh của thuốc trong máu đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Dimercaprol hấp thu chậm qua da sau khi bôi tại chỗ.

Phân bố: Sau khi hấp thu, dimercaprol được phân bố khắp các mô (chủ yếu vào các khoang nội bào) bao gồm não, nồng độ thuốc cao nhất ở gan và thận. Đào thải: Dimercaprol không được đào thải dưới dạng phức hợp dimercaprol - kim loại sẽ bị chuyển hóa nhanh thành những sản phẩm bất hoạt và đào thải vào nước tiểu và phân qua mật. Nghiên cứu trên động vật cho thấy một số thuốc có thể đào thải dưới dạng glucuronid liên hợp. Ở người, chuyển hóa và đào thải thuốc có thể hoàn toàn trong vòng 4 giờ. Vì phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly nhanh chóng trong môi trường acid và đa số kim loại và dimercaprol đều độc đối với thận, nên kiềm hóa nước tiểu trong khi điều trị dimercaprol có thể ngăn chặn được sự phân ly và như vậy bảo vệ được thận.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc cấp bởi một số các kim loại nặng như arsen, thủy ngân vô cơ, vàng.

Dùng phối hợp với dinatri calci edetat (calci EDTA) để điều trị ngộ độc chì, đặc biệt dùng tốt cho trẻ em.

Trong ngộ độc bismuth và antimony, kết quả dùng dimercaprol còn nghi ngờ, vì vậy chỉ định này không được chấp nhận.

Chống chỉ định

Ngộ độc sắt, cadmi, bạc, selen hoặc urani vì những phức dimercaprol – kim loại này còn độc hơn là kim loại riêng lẻ.

Suy gan trừ khi do nhiễm độc arsen.

Mẫn cảm với dimercaprol, dầu lạc.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Thuốc có nguy cơ gây độc cho thận. Cần kiềm hóa nước tiểu trong khi điều trị, vì các phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly trong môi trường acid và cả hai dimercaprol và kim loại đều độc cho thận.

Phải thận trọng khi điều trị cho người tăng huyết áp.

Phải chú ý đến lượng nước tiểu của người bệnh, nếu thấy tiểu tiện ít, phải giảm liều. Nếu thấy suy thận vô niệu, phải ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi điều trị một số phản ứng trong liệu pháp dùng vàng để điều trị viêm khớp dạng thấp, vì có thể bệnh viêm khớp lại nặng lên.

Phải thận trọng khi điều trị nhiễm độc chì cho trẻ em, vì liệu pháp tạo phức có thể làm tăng hấp thu chì qua đường tiêu hóa, nên chỉ điều trị cho trẻ em sống trong môi trường không có chì trong và sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù thuốc tiêm dimercaprol đã được sử dụng điều trị bệnh Wilson ở những người mang thai, nhưng vẫn chưa đủ thông tin để sử dụng cho người đang trong thời kỳ mang thai trong trường hợp bị ngộ độc. Vì vậy việc sử dụng dimercaprol ở những người này phải rất thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ sử dụng dimercaprol trong các trường hợp thật sự cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của dimercaprol xảy ra ở khoảng 50% số người bệnh tiêm bắp 5 mg/kg thể trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tối đa và tối thiểu kèm theo nhịp tim nhanh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn mửa và đau bụng.

Thần kinh trung ương: Cảm giác rát bỏng môi, miệng, họng; cảm giác bị nghẹt; đau họng, ngực hoặc tay.

Mắt, mũi: Viêm kết mạc, co thắt mí, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước bọt.

Tác dụng khác: Giật giật ở tay, cảm giác rát bỏng ở dương vật, đổ mồ hôi trán, tay và các vùng khác.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Đau và áp xe ở chỗ tiêm.

Trẻ em hay bị sốt hơn người lớn sau khi tiêm lần 2 hoặc lần 3, ngừng dùng sẽ hết phản ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR xảy ra thường kèm hiện tượng lo lắng và không yên tâm, nhưng các ADR hiếm khi nặng đến mức phải ngừng điều trị. Thông thường trước khi tiêm dimercaprol 30 phút, có thể uống 30 đến 60 mg ephedrin sulfat hoặc cách nhau tối thiểu 4 giờ giữa các lần tiêm để giảm các phản ứng này.

Phức dimercaprol - kim loại dễ bị phá hủy ở môi trường acid, do vậy nên dùng phương pháp kiềm hóa nước tiểu để bảo vệ thận trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tiêm bắp sâu.

Liều lượng: Nhiễm độc nặng arsen hoặc vàng: Người lớn: 3 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ một lần trong 2 ngày đầu, 4 lần/ngày trong ngày thứ ba, sau đó 2 lần/ngày trong 10 ngày hoặc cho tới khi hồi phục hoàn toàn.

Viêm da nặng do nhiễm độc vàng: Người lớn 2,5 mg/kg, cách 4 giờ/1 lần trong 2 ngày; sau đó, 2 lần/ngày trong khoảng 1 tuần.

Giảm tiểu cầu do nhiễm độc vàng: 100 mg mỗi ngày cho 2 lần trong 15 ngày.

Thuốc mỡ 5% dimercaprol đã được dùng để bôi tại chỗ trên da do nhiễm độc arsen. Dung dịch dầu 5% - 10% để nhỏ mắt do nhiễm độc arsen.

Nhiễm độc thủy ngân cấp: Liều đầu tiên 5 mg/kg tiêm bắp, tiếp theo là 2,5 mg/kg cho 1 hoặc 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày.

Nhiễm độc chì: Dimercaprol thường được phối hợp với natri calci edetat.

Dimercaprol thường được cho trước vì natri calci edetat có thể làm chì chuyển vào hệ thần kinh trung ương. Dimercaprol: 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 tiêm bắp đầu tiên. Ít nhất 4 giờ sau và sau đó cách nhau 4 giờ trong tối thiểu 3 ngày (thường là 5 ngày) cho dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 (450 - 500 mg/m^2/ngày) và calci EDTA 250 mg/m^2 (1,5 g/m^2/ngày), cả 2 cho tiêm bắp sâu đồng thời ở các vị trí tiêm riêng rẽ. Calci EDTA thường được tiêm tĩnh mạch trong vài giờ hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (với liều 50 mg/kg/ngày). Phối hợp 2 thuốc tối thiểu trong 3 ngày, nếu chỉ dùng calci EDTA đơn độc có thể tiếp tục tổng cộng 5 ngày.

Đối với bệnh nhân bị bệnh não do nhiễm độc chì, liệu pháp chelat hóa bằng cả 2 thuốc dimercaprol và calci EDTA phải tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ổn định về lâm sàng trước khi thay đổi liệu pháp.

Nhiễm độc chất độc hóa học lewisit, hỗn hợp lewisit - mù tạt: 3 - 5 mg/kg tiêm bắp cách 4 giờ/1 lần, cho 4 liều. Liều lượng có thể điều chỉnh tuỳ theo mức độ tiếp xúc và mức độ nặng nhẹ của triệu chứng.

Liều dùng cho trẻ em cũng tính theo cân nặng như của người lớn.

Với người cao tuổi: Vì dimercaprol thải trừ qua thận, nên khi sử dụng thuốc cần theo dõi cẩn thận.

Tương tác thuốc

Không nên sử dụng các thuốc cung cấp sắt trong cùng thời gian điều trị bằng dimercaprol, vì sắt có thể tạo phức với thuốc này và gây độc cho người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25$_{o}$C, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm dimercaprol có thể bị vẩn đục ở nhiệt độ thấp khi trời lạnh. Nếu điều này xảy ra, có thể làm ấm nhẹ thuốc trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Cho đến nay, chưa thấy hiện tượng tương kỵ nào đáng kể xảy ra với dimercaprol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các phản ứng ADR thường nhẹ và nhất thời. Khi dùng liều 50 mg/kg tiêm bắp, khoảng một nửa số người bệnh có triệu chứng phụ. Nếu liều trên 50 mg/kg, đa số người bệnh nôn, co giật, sững sờ hoặc hôn mê, có thể xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi tiêm và thường hết trong vòng 1 - 6 giờ. Để phòng và điều trị, có thể cho ephedrin hoặc một kháng histamin. Đối với trẻ em, thường sốt. Sốt thường xuất hiện sau liều tiêm thứ 2 hoặc 3 và kéo dài cho tới khi ngừng thuốc.

Xử trí: Dự phòng và điều trị: Ephedrin sulfat uống 30 - 60 mg cho 30 phút trước mỗi lần tiêm dimercaprol. Cũng có thể dùng kháng histamin để làm nhẹ một số triệu chứng.

Thông tin quy chế

Dimercaprol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DITHRANOL

Tên chung quốc tế: Dithranol.

Mã ATC: D05A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống vảy nến, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Mỡ dithranol: Dithranol trong vaselin vàng, nồng độ thường dùng là 0,1 - 2%.

Bột nhão dithranol: Dithranol trong bột nhão kẽm và acid salicylic, nồng độ thường dùng là 0,1 và 1% dithranol.

Kem dithranol: 0,1 - 2% dithranol, kem dithranol triacetat 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dithranol là một trong những thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến mảng mạn tính ổn định. Dithranol làm tốc độ tăng sinh và sừng hóa của tế bào biểu bì trở lại mức bình thường bằng cách giảm hoạt động gián phân của quá trình tăng sản biểu bì trong bệnh vẩy nến. Thuốc ức chế tổng hợp DNA và có thể làm tăng giải phóng các dạng oxy hoạt động, làm rối loạn các quá trình chuyển hóa oxy hóa.

Dithranol ít hấp thu qua da. Dithranol thấm vào vùng da bị tổn thương và tổn thương vẩy nến nhanh hơn, với lượng lớn hơn da bình thường.

Chỉ định

Bệnh vảy nến bán cấp và mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Bệnh vảy nến cấp hoặc vảy nến có mụn mủ, viêm da.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị phải dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Phải dùng cẩn thận dithranol ở những vùng da nhạy cảm (chỗ nếp gấp da, trên mặt, ở bộ phận sinh dục), tránh tiếp xúc với mắt hoặc niêm mạc, với vùng da lành vì gây kích ứng nghiêm trọng. Khi dùng dithranol phải bảo vệ bằng găng tay hoặc bôi thuốc xong phải rửa tay. Thuốc để lại vết màu trên da, tóc, vải, chất dẻo và men. Các vết trên da, tóc sẽ mất chậm khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân. Chưa có các nghiên cứu trên động vật và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân, nhưng không biết dithranol có phân phối vào sữa hay không và chưa có tài liệu nghiên cứu trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dithranol có thể gây cảm giác bỏng rát, đặc biệt quanh vùng da có thương tổn.

Người bệnh da trắng dễ mẫn cảm hơn người da sẫm màu. Dithranol kích ứng mắt và các niêm mạc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhuộm màu da (tím nâu), thường từ trung bình đến nặng, song ít khi phải ngừng điều trị.

Kích ứng da và viêm da (các phản ứng nghiêm trọng làm đỏ da, gây cảm giác nóng, đau và sưng tấy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng (ban da).

Chú ý: Nếu vô ý để thuốc dây vào mắt, có thể bị viêm kết mạc nặng, viêm giác mạc hoặc mờ đục giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vùng da lành bị kích ứng, bôi vaselin quanh vùng bị kích ứng trước khi dùng dithranol.

Dạng kem dithranol ít nhuộm màu khăn tắm, quần áo đồ vải... hơn dạng mỡ.

Nhiều tuần sau khi ngừng điều trị, da và tóc sẽ hết bị nhuộm màu. Một tiêu chuẩn để xác định nồng độ tối ưu khi dùng là xuất hiện hồng ban trên da lành kề bên tổn thương. Khi hồng ban xuất hiện, phải giảm liều lượng, số lần bôi và/hoặc thời gian điều trị. Khi đã đạt được nồng độ tối ưu, có thể bôi vaselin trên da lành quanh vùng tổn thương để bảo vệ trước khi bôi dithranol để giảm thiểu kích ứng.

Liều lượng và cách dùng

Dithranol được dùng riêng hoặc cùng với hắc ín (có hoặc không chiếu tia cực tím), là một trong những thuốc lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến.

Dùng dithranol điều trị bệnh vảy nến bán cấp và mạn theo một trong hai cách sau:

Điều trị thông thường bắt đầu bôi thuốc mỡ hay bột nhão chứa 0,1% dithranol (0,05% đối với người da rất trắng), để trong vài giờ. Tăng dần nồng độ thuốc nếu cần tới 0,5%, đôi khi tới 1% và thời gian tiếp xúc có thể lâu qua đêm hoặc lâu hơn (bôi dithranol vào buổi tối và rửa sạch vào buổi sáng hôm sau). Thuốc bôi mỏng và đúng chỗ tổn thương. Khi điều trị ban đầu, nếu tổn thương lan rộng hoặc bị kích ứng mạnh, có thể phải giảm nồng độ dithranol hoặc số lần bôi thuốc, nếu cần phải ngừng điều trị. Sau mỗi thời gian điều trị, người bệnh phải tắm để loại bỏ dithranol còn dư lại.

Liệu pháp tiếp xúc ngắn: Sử dụng liệu pháp tiếp xúc ngắn là cách để giảm kích ứng hoặc nhuộm màu da, nhưng ít làm giảm hiệu quả, đặc biệt có lợi khi điều trị bệnh nhân ngoại trú. Thường bôi thuốc lên vùng tổn thương từ 10 đến 30 phút, có thể tới 60 phút hàng ngày, sau đó rửa sạch. Nồng độ thuốc dùng thường tăng

dần từ 0,1% tới 2%, nhưng nồng độ tới 5% cũng đã được dùng. Vùng da lành xung quanh phải được bôi vaselin để bảo vệ.

Bôi da đầu: Da đầu cũng có thể điều trị bằng dithranol, tuy người có tóc màu sáng có thể bị biến màu. Dùng dạng kem dithranol 0,1 - 0,5% nếu để qua đêm, hoặc dithranol 1 - 2% để tối đa trong 1 giờ, sau đó gội sạch đầu.

Phải điều trị bệnh vẩy nến đến khi da hoàn toàn sạch tổn thương. Có thể cần phải điều trị từng đợt để duy trì đáp ứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mẫn cảm với ánh sáng có thể gây tăng tác dụng mẫn cảm với ánh sáng.

Thêm acid ascorbic (vitamin C) hoặc acid oxalic có thể làm tăng độ ổn định của dithranol.

Dùng corticosteroid tại chỗ kéo dài có thể làm bệnh vảy nến không ổn định, khi ngừng thuốc sẽ gây tác dụng hồi ứng. Nên ngừng corticosteroid một tuần trước khi điều trị bằng dithranol. Dùng vaselin hoặc thuốc làm mềm phù hợp khác trong khoảng thời gian một tuần này.

Độ ổn định và bảo quản

Ánh sáng và ẩm sẽ làm mất tác dụng của dithranol. Phải bảo quản dithranol ở nhiệt độ 8 - 15ºC, trong hộp kín, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh, ánh sáng, độ ẩm.

Quá liều và xử trí

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy kích ứng nghiêm trọng, ví dụ như nóng bỏng, mọc mụn mủ, cảm giác bỏng rát thì phải giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc ngay nếu cần thiết.

Thông tin quy chế

Dithranol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DOBUTAMIN

Tên chung quốc tế: Dobutamine.

Mã ATC: C01C A07.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta$_1$-adrenergic; thuốc kích thích tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dưới dạng dobutamin hydroclorid.

Loại dung dịch đậm đặc: 12,5 mg/ml (20 ml).

Loại pha sẵn thường pha trong dung dịch glucose 5%: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dobutamin là một catecholamin tổng hợp, có tác dụng co cơ tim, được sử dụng điều trị suy tim và sốc tim. Tác dụng dược lý của dobutamin tương đối phức tạp.

Dobutamin dùng trong lâm sàng là hỗn hợp racemic, trong đó đồng phân (-) của dobutamin là chất chủ vận của thụ thể alpha$_1$, đồng phân (+) là một chất chủ vận mạnh trên beta$_1$, nhưng cũng là chất chủ vận nhẹ trên beta$_2$. Hoạt tính tổng hợp của hai đồng phân cho một tác dụng tăng co cơ tim mạnh, tăng thể tích tâm thu, từ đó làm tăng cung lượng tim, nhưng ít ảnh hưởng đến tần số tim. Dobutamin ít gây nhịp tim nhanh và loạn nhịp hơn catecholamin nội sinh hoặc isoproterenol.

Với những liều tăng co cơ tim tương đương, dobutamin làm tăng tính tự động của nút xoang ở mức độ yếu hơn isoproterenol. Tuy nhiên, tác dụng tăng dẫn truyền nhĩ - thất và tăng các hoạt động ngoại tâm thu thất giống nhau đối với hai thuốc.

Không như dopamin, dobutamin không gây giải phóng noradrenalin nội sinh.

Thuốc cũng không có tác động trên các thụ thể của hệ dopamin và không gây giãn mạch thận hay mạc mạch treo ruột.

Dược động học

Tiêm truyền tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện nhanh, khởi đầu tác dụng trong vòng 2 phút.

Đỉnh tác dụng đạt được trong khoảng 10 phút kể từ khi bắt đầu truyền. Nửa đời huyết tương khoảng 2 phút.

Chuyển hóa: Dobutamin được chuyển hóa trong gan và mô thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính, trong đó chủ yếu là những chất liên hợp glucuronic của dobutamin và 3-O- methyldobutamin.

Thải trừ: Những chất chuyển hóa được thải trừ trong nước tiểu.

Chỉ định

Dobutamin được chỉ định để làm tăng co cơ tim trong suy tim cấp (gặp trong sốc do tim, nhồi máu cơ tim). Thuốc cũng được dùng trong sốc nhiễm khuẩn. Có thể chỉ định dobutamin trong một số trường hợp khác như phẫu thuật tim, thông khí áp lực dương cuối thì thở ra nếu tác dụng làm tăng co cơ tim của thuốc là hữu ích.

Đối với suy tim sung huyết mạn tính, thuốc có thể được sử dụng điều trị nhưng phải thận trọng và không dùng dài hạn thuốc.

Thuốc còn được sử dụng trong nghiệm pháp gắng sức để chẩn đoán bằng siêu âm hoặc xạ hình tim bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dobutamin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm (thí dụ natri bisulfit).

Những người bệnh tim phì đại tự phát do hẹp dưới van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải bù đủ thể tích tuần hoàn trước khi dùng dobutamin.

Ngấm thuốc ra ngoài có thể gây viêm tại chỗ; sự thoát ra ngoài mạch do tiêm chệch có thể gây hoại tử da.

Cần giám sát điện tâm đồ, huyết áp và cung lượng tim, áp lực phổi (nếu có thể) trong quá trình dùng thuốc.

Dùng hết sức thận trọng sau nhồi máu cơ tim.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên không sử dụng dobutamin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dobutamin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nếu người mẹ cần điều trị bằng dobutamin, thì phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tất cả những ADR đều phụ thuộc vào liều, và có thể kiểm soát bằng việc giảm tốc độ tiêm truyền. Ở một số người bệnh, huyết áp và tần số tim có thể tăng một cách có ý nghĩa trong khi dùng dobutamin. Những người bệnh có bệnh sử về tăng huyết áp có thể dễ phát triển đáp ứng tăng huyết áp quá mức.

Vì dobutamin làm dễ dàng sự dẫn truyền nhĩ - thất, người bệnh rung nhĩ có nguy cơ tăng rõ rệt nhịp thất. Một số người bệnh có thể phát sinh ngoại tâm thu thất.

Cũng như với mọi thuốc tác dụng tăng co cơ tim khác, dobutamin có khả năng làm tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim do làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

Việc sử dụng lặp lại dài hạn những thuốc tăng co cơ tim có ảnh hưởng tiêu cực đối với tình trạng của bệnh suy tim sung huyết mạn tính.

Đã có bằng chứng về sự phát sinh quen thuốc nếu liên tục tiêm truyền dobutamin kéo dài 72 giờ hoặc hơn; vì vậy, có thể phải dùng liều cao hơn để duy trì tác dụng như trước.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tâm thu, tăng tần số tim, ngoại tâm thu thất, đau thắt ngực, đau ngực lan tỏa, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Thở nhanh nông.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Da: Viêm tại chỗ trong trường hợp tiêm thuốc ra ngoài mạch máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: Nhịp nhanh thất, hạ huyết áp.

Chú ý:

Đa số người bệnh có đáp ứng tăng huyết áp tâm thu lên 10 - 15 - 20 mmHg, và tần số tim thường tăng lên 5 - 15 nhịp mỗi phút.

Ở những người bệnh có ngoại tâm thu thất, có thể có một số ít trường hợp có nhịp nhanh thất. Dobutamin, cũng như các thuốc chủ vận $beta_2$, làm giảm nồng độ K^+ huyết tương, và có thể dẫn đến hiện tượng hạ kali huyết (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết áp và tần số tim tăng trong khi dùng dobutamin, thì có thể cần phải giảm tốc độ tiêm truyền.

Có thể dự phòng nguy cơ tăng tần số thất ở những người bệnh có rung nhĩ bằng digoxin hoặc bằng những biện pháp khác.

Cần phải cân nhắc lợi hại giữa nguy cơ có thể tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim khi dùng dobutamin và tình trạng lâm sàng chung của người bệnh.

Cần giám sát nồng độ kali huyết thanh trong quá trình điều trị bằng dobutamin Điều trị trường hợp tiêm dobutamin ra ngoài mạch máu: Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch muối đẳng trương, tiêm một lượng nhỏ dung dịch này vào vùng thuốc thoát mạch, sẽ hết tái nhợt ngay lập tức. Nếu tái nhợt trở lại, có thể cần phải tiêm bổ sung phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 2,5 - 10 microgam/kg/phút; tối đa: 40 microgam/kg/phút, chỉnh liều cho tới khi đạt tác dụng mong muốn.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 15 microgam/kg/phút; tối đa 20 microgam/kg/phút.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 20 microgam/kg/phút Tác dụng của dobutamin xuất hiện nhanh. Do đó, không cần có liều nạp ban đầu, và thường đạt những nồng độ ở trạng thái ổn định trong vòng 10 phút kể từ khi bắt đầu tiêm truyền. Tốc độ và thời gian tiêm truyền được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và huyết động của người bệnh. Chỉnh liều lượng theo tần số tim, nhịp tim, huyết áp và lưu lượng nước tiểu.

Dùng một dụng cụ tiêm truyền để kiểm soát tốc độ chảy; tiêm truyền vào một tĩnh mạch lớn.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi truyền, pha 20 ml dung dịch đậm đặc với ít nhất 50 ml dung dịch glucose 5%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 10%, dung dịch Ringer lactat, dung dịch glucose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat.

Nồng độ dobutamin tiêm truyền phụ thuộc vào liều lượng và nhu cầu dịch truyền cho từng người bệnh, nhưng không được vượt quá 5 000 microgam/ml.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng: Những thuốc phong bế beta-adrenergic dùng đồng thời làm giảm tác dụng của dobutamin, dẫn đến làm tăng sức cản ngoại biên.

Tăng độc tính: Những thuốc gây mê (halothan hoặc cyclopropan) dùng đồng thời với những liều thông thường của dobutamin có thể gây loạn nhịp thất nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm dobutamin ở nhiệt độ 15 - 30ºC, tránh quá nóng hoặc đông lạnh.

Dung dịch sau khi đã pha loãng nên được dùng trong vòng 24 giờ; loại bỏ phần thuốc không dùng đến.

Khi dung dịch chuyển sang màu hồng nhạt chứng tỏ có sự oxy hóa nhẹ, nhưng hiệu lực giảm không đáng kể.

Tương kỵ

Dobutamin tương kỵ với các dung dịch kiềm như natri bicarbonat; tương kỵ với các thuốc có tính kiềm như aminophylin, furosemid, natri thiopental; tương kỵ vật lý bumetanid, calci gluconat, insulin, diazepam, phenytoin; đã có báo cáo về tương kỵ với alteplase, heparin, natri warfarin.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh. Phải giảm tốc độ tiêm truyền dobutamin hoặc ngừng tiêm truyền cho tới khi tình trạng ổn định trở lại.

Thông tin quy chế

Dobutamin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DOMPERIDON

Tên chung quốc tế: Domperidone.

Mã ATC: A03F A03.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn/thuốc đối kháng dopamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg.

Hỗn dịch uống 30 mg/30 ml.

Thuốc đạn 30 mg.

Ống tiêm 10 mg/2 ml.

Thuốc sủi dạng hạt: 10 mg/gói.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Domperidon là chất đối kháng thụ thể cả thụ thể D_1 và D_2 của dopamin, tương tự như metoclopramid. Do thuốc hầu như không có tác dụng lên các thụ thể dopamin ở não nên domperidon không có ảnh hưởng lên tâm thần và thần kinh.

Domperidon thúc đẩy nhu động của dạ dày (pro-kinetic agent), làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng lại không ảnh hưởng lên sự bài tiết của dạ dày. Thuốc dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, cả buồn nôn và nôn do dùng levodopa hoặc bromocriptin ở người bệnh Parkinson. Tuy nhiên, do không vào được thần kinh trung ương, chỉ tác dụng ở ngoại biên (trên vùng cò súng, chemoreceptor trigger zone, CTZ ở sàn não thất 4 và trên ống tiêu hóa) nên tác dụng chống nôn của domperidon không bằng metoclopramid nhưng ít gây hội chứng ngoại tháp hơn. Domperidon cũng có khả năng đối kháng lại tác dụng ức chế bài tiết prolactin gây ra bởi dopamin hoặc apomorphin, làm tăng rõ rệt nồng độ prolactin trong huyết tương.

Dược động học

Domperidon được hấp thu ở đường tiêu hóa, nhưng có sinh khả dụng đường uống thấp (uống lúc đói chỉ vào khoảng 15%) do chuyển hóa bước đầu của thuốc qua gan và chuyển hóa ở ruột. Thuốc cũng được hấp thu khi đặt trực tràng với sinh khả dụng tương đương với sinh khả dụng sau khi uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ bằng 1/3 nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống và hấp thu chậm hơn (đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ so với 30 phút sau khi uống hoặc tiêm bắp). Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 90% với nồng độ đỉnh đạt sau khoảng 30 phút.

Sinh khả dụng của thuốc sau khi uống tăng lên rõ rệt (từ 13% lên khoảng 23%) nếu uống thuốc 90 phút sau khi ăn, nhưng thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương thì chậm lại.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng từ 91% đến 93%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 5,71 lít/kg thể trọng. Có khoảng 0,2% đến 0,8% lượng thuốc có khả năng xâm nhập qua hàng rào nhau thai.

Thuốc chuyển hóa rất nhanh và nhiều ở gan nhờ quá trình hydroxyl hóa và khử N-alkyl oxy hóa. Nửa đời thải trừ ở người khỏe mạnh khoảng 7,5 giờ và kéo dài ở người có suy giảm chức năng thận (nửa đời thải trừ có thể tăng lên đến 21 giờ trên bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 530 mmol/lít). Không có hiện tượng thuốc bị tích tụ trong cơ thể do suy thận, vì độ thanh thải của thận thấp hơn nhiều so với độ thanh thải toàn phần của huyết tương. Domperidon đào thải theo phân và nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa: 30% liều uống đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ (0,4% ở dạng nguyên vẹn); 66% đào thải theo phân trong vòng 4 ngày (10% ở dạng nguyên vẹn). Domperidon hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Điều trị ngắn hạn triệu chứng buồn nôn và nôn nặng do nhiều nguyên nhân khác nhau như sau dùng hóa trị liệu điều trị ung thư, do levodopa hoặc bromocriptin trong điều trị bệnh Parkinson. Thuốc ít khi được dùng với tác dụng chống nôn kéo dài hoặc phòng ngừa nôn hậu phẫu.

Điều trị triệu chứng chứng khó tiêu không liên quan đến loét.

Điều trị triệu chứng của hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Thúc đẩy nhu động dạ dày trong chứng liệt ruột nhẹ ở bệnh nhân tiểu đường, sau bữa ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

Chống chỉ định

Quá mẫn với domperidon.

Chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa.

Tắc ruột cơ học.

U tuyến yên tiết prolactin (prolactinome).

Phụ nữ mang thai.

Suy gan.

Thận trọng

Chỉ được dùng domperidon không quá 12 tuần cho người bệnh Parkinson. Có thể xuất hiện các tác dụng có hại ở thần kinh trung ương. Chỉ dùng domperidon cho người bệnh Parkinson khi các biện pháp chống nôn khác an toàn hơn không có tác dụng.

Phải giảm 30 - 50% liều ở người bệnh suy thận và cho uống thuốc làm nhiều lần trong ngày.

Domperidon rất ít khi được dùng theo đường tiêm. Nếu dùng domperidon theo đường tĩnh mạch thì phải thật thận trọng, đặc biệt là trên bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc hạ kali huyết.

Thận trọng không dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như cimetidin, ketoconazol, erythromycin) do có khả năng gia tăng nguy cơ làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn của domperidon trên người, tuy nhiên sử dụng thuốc trên động vật đã thấy thuốc có khả năng gây dị tật thai do vậy không dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ domperidon được bài tiết vào sữa mẹ (tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương = 0,03); tuy nhiên do có khả năng gây độc tính cao trên mẹ nên không dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khô miệng.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, mất ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Domperidon khó qua được hàng rào máu - não và ít có khả năng hơn metoclopramid gây ra các tác dụng ở thần kinh trung ương như phản ứng ngoại tháp (bao gồm rối loạn trương lực cơ cấp và hội chứng an thần kinh ác tính), co giật. Rối loạn ngoại tháp và buồn ngủ xảy ra với tỷ lệ rất thấp và thường do rối loạn tính thấm của hàng rào máu - não (trẻ đẻ non, tổn thương màng não) hoặc do quá liều.

Chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vú to hoặc đau tức vú, giảm khoái cảm do tăng prolactin huyết thanh có thể gặp ở người bệnh dùng thuốc liều cao dài ngày.

Tiêm tĩnh mạch domperidon có thể gây co giật, rối loạn vận động cấp, loạn nhịp tâm thất, ngừng tim và tử vong. Hiện nay nhiều nước đã cấm sử dụng domperidon đường tiêm.

Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ, mày đay, phù Quinck rất hiếm gặp khi dùng domperidon.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc dùng chủ yếu theo đường uống, rất hiếm khi dùng đường tiêm. Nên uống thuốc 15 - 30 phút trước bữa ăn.

Đường tiêm: Hiện nay nhiều nước đã cấm không tiêm tĩnh mạch domperidon, nên khuyến cáo không sử dụng thuốc qua đường này cho bệnh nhân.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em cân nặng trên 35 kg: Uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 80 mg/ngày. Hoặc đặt thuốc vào trực tràng 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Điều trị nôn và buồn nôn: Dùng đường uống cho trẻ cân nặng đến 35 kg: uống 250 - 500 microgram/kg cân nặng/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 mg/kg/ngày.

Đường đặt trực tràng: trẻ có cân nặng từ 15 - 35 kg: 30 mg/lần, 2 lần/ngày (hoặc mỗi ngày đặt vào trực tràng 4 mg/kg, chia làm nhiều lần). Không dùng đường đặt trực tràng cho trẻ có cân nặng dưới 15 kg.

Điều trị trào ngược dạ dày - thực quản, thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa: trẻ sơ sinh: uống 100 - 300 microgam/kg/lần, 4 - 6 lần/ngày; trẻ từ 1 tháng đến 12 tuổi: uống 200 - 400 microgam/kg/lần (tối đa 20 mg/lần), 3 - 4 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc giảm đau opioid và các thuốc kháng cholinergic có thể đối kháng tác dụng của domperidon trên nhu động đường tiêu hóa.

Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 ở gan (như ketoconazol và các azol chống nấm khác, erythromycin, ritonavir…) có thể làm giảm chuyển hóa của domperidon, làm gia tăng nguy cơ gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ và nguy cơ gây loạn nhịp tim. Vì vậy nên tránh dùng cùng các thuốc này với domperidon.

Domperidon có thể đối kháng tác dụng làm giảm prolactin huyết tương của bromocriptin.

Domperidon có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa của paracetamol do làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín.

Hỗn dịch uống chỉ sử dụng trong vòng 3 tháng sau khi mở lọ thuốc.

Tương kỵ

Hầu như không có tương kỵ với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều domperidon thường xuất hiện các biểu hiện buồn ngủ, mất khả năng xác định phương hướng, hội chứng ngoại tháp, đặc biệt hay gặp ở trẻ em. Xử trí ngộ độc cấp và quá liều: rửa dạ dày, dùng than hoạt, điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc điều trị Parkinson có khả năng giúp kiểm soát hội chứng ngoại tháp trong trường hợp quá liều.

Thông tin quy chế

Domperidon có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DOXORUBICIN

Tên chung quốc tế: Doxorubicin.

Mã ATC: L01D B01.

Loại thuốc: Nhóm anthracyclin. Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm 10 mg, 20 mg, 50 mg doxorubicin hydroclorid dạng bột đông khô. Tá dược: lactose và methylparaben để làm cho hoạt chất dễ tan.

Lọ thuốc tiêm 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 75 mg/37,5 ml (trong dung dịch natri clorid 0,9% và acid hydrocloric để điều chỉnh dung dịch có pH 3).

Lọ 20 mg/10 ml; 50 mg/25 ml dịch tiêm doxorubicin hydroclorid gắn liposom.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Hoạt tính sinh học của doxorubicin là do doxorubicin gắn vào DNA làm ức chế các enzym cần thiết để sao chép và phiên mã DNA. Doxorubicin gây gián đoạn mạnh chu kỳ phát triển tế bào ở giai đoạn phân bào S và giai đoạn gián phân, nhưng thuốc cũng tác dụng trên các giai đoạn khác của chu kỳ phát triển tế bào.

Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác.

Sự kháng thuốc chéo xảy ra khi khối u kháng cả doxorubicin và daunorubicin.

Dược động học

Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinon và các aglycon. Cần lưu ý là một vài chất chuyển hóa này cũng là các chất gây độc tế bào nhưng không độc hơn doxorubicin. Nồng độ cao các chất chuyển hóa xuất hiện nhanh trong huyết

tương và qua giai đoạn phân bố với thời gian nửa đời ngắn. Chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan.

Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng rời khỏi máu, đi vào các mô nhất là phổi, gan, tim, lách, thận. Thể tích phân bố của doxorubixin hydroclorid khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 700 - 1100 lít/m^2. Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicin liên kết với protein. Doxorubicin qua hàng rào máu – não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau - thai.

Thuốc được chuyển hóa nhanh ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa, trong đó có chất có hoạt tính (adriamycinon). Trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40 - 50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, do vậy cần giảm liều dùng. Đồ thị giảm đến hết nồng độ doxorubicin trong máu có 3 pha: nửa đời trung bình là 12 giờ, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%).

Chỉ định

Chỉ định chính

Ung thư vú, u xương ác tính (sarcom xương) và u xương Ewing, sarcom mô mềm, ung thư khí phế quản, u lympho ác tính cả 2 dạng (u Hodgkin và không Hodgkin), ung thư biểu mô tuyến giáp (carcinom tuyến giáp), ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư Kaposi.

Ung thư đường tiết niệu và sinh dục: Ung thư tử cung, ung thư bàng quang, ung thư tinh hoàn. Khối u đặc của trẻ em: Sarcom cơ vân (rhabdomyosarcom), u nguyên bào thần kinh, u Wilm, bệnh leucemi cấp.

Trong điều trị ung thư, doxorubicin được dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong hóa trị liệu và với các trị liệu khác (ngoại khoa, xạ trị).

Chỉ định tương đối

Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày.

Có tác dụng tốt trên một số ung thư hiếm gặp như: Đa u tủy xương, u bao hoạt dịch ác tính, u quái ác tính và u nguyên bào võng mạc.

Chống chỉ định

Có bệnh tim

Có biểu hiện suy giảm chức năng tủy xương rõ (số lượng bạch cầu đa nhân dưới 1 500/mm^3)

Loét miệng hoặc có cảm giác nóng rát ở miệng.

Người bệnh đã điều trị bằng doxorubicin hoặc daunorubicin với đủ liều tích lũy.

Quá mẫn cảm với doxorubicin.

Thận trọng

Suy giảm chức năng tủy xương (chức năng tạo máu). Người bệnh đã điều trị bằng anthracyclin hoặc tia X liệu pháp ở vùng trung thất. Độc tính đối với tim vì anthracyclin có tính chất tích lũy do tăng liều và thời gian điều trị.

Người bị suy gan.

Người già và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin có thể gây khuyết tật thai nhi và thường nặng, vì vậy việc chỉ định doxorubicin phải hết sức hạn chế sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích của mẹ và tác hại đối với trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú cần điều trị bằng doxorubicin phải cai sữa cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ và được thầy thuốc giúp đỡ.

Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào đường dùng và liều dùng, tốc độ dùng, tần số dùng. Suy giảm chức năng tủy xương là phản ứng có hại rất nhạy với giới hạn liều dùng, nhưng có thể hồi phục. Buồn nôn, nôn và rụng tóc thường thấy ở tất cả các người bệnh. Một vấn đề cần chú ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt giới hạn 550 mg/m_2 da (được tính trong cả cuộc đời người bệnh). Để làm giảm một số tác dụng phụ như hội chứng tay - chân, độc tính lên máu, viêm miệng có thể giảm liều, giãn cách các liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt, chóng mặt.

Hệ tạo máu: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ (ECG) trong thời gian ngắn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm miệng, ỉa chảy, chán ăn.

Da: Rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng.

Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bàng quang, niệu đạo (đái ra máu, viêm bàng quang xuất huyết), đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bàng quang.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Trên da: Phát ban, ban đỏ, mày đay lan rộng.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng acid uric máu.

Tiêu hóa: Dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt biểu mô manh tràng. Cần chú ý theo dõi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, rét run, hoa mắt.

Mắt: Viêm kết mạc.

Máu: Suy tủy xương, mạnh nhất xảy ra sau 8 - 15 ngày điều trị, nhưng máu sẽ trở lại bình thường sau 21 ngày. Nên giảm liều hoặc kéo dài thời gian ngắt quãng dùng thuốc khi số lượng các tế bào máu trở lại bình thường trong thời gian mong muốn.

Tuần hoàn: Độc tính đối với tim là một tác dụng không mong muốn cần phải được hết sức chú ý trong khi điều trị lâu dài. Mức độ độc tính đối với tim liên quan tới tổng liều gây tích lũy.

Hai loại độc tính đối với tim được mô tả như sau:

Biến đổi trên điện tâm đồ, loạn nhịp tim xảy ra ngay hoặc trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc. Những thay đổi này hồi phục được, nhưng ít có biểu hiện lâm sàng rõ ràng, đặc biệt cần phải chú ý nguy cơ loạn nhịp tim và sẵn sàng điều trị.

Bệnh cơ tim phụ thuộc vào tổng liều tích lũy, có thể phát triển sau một thời gian dài điều trị và gây hậu quả rất nghiêm trọng. Phản ứng này thường có đặc điểm là giảm biên độ phức hợp sóng QRS và tiến triển nhanh thành giãn cơ tim, thường không điều trị được bằng bất kỳ thuốc co sợi cơ tim nào. Để tránh bệnh cơ tim gây suy tim, phải chú ý không sử dụng tổng liều gây tích lũy là trên 550 mg/m_2 da.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim là chiếu tia xạ vào vùng trung thất ở người có mắc bệnh tim từ trước và người cao tuổi. Nguy cơ sẽ giảm nếu dùng thuốc theo chế độ hàng tuần. Theo dõi chức năng tim, đặc biệt là phân số tống máu

thất trái bằng siêu âm tim là rất cần thiết. Tuy vậy có nhiều trường hợp bệnh cơ tim phát triển, thậm chí hàng năm sau khi ngừng điều trị. Đo cung lượng tim trong quá trình điều trị là cần thiết nhưng không nên đánh giá quá mức vì như vậy có sự đánh giá sai về an toàn. Nguy cơ luôn luôn cao nếu tổng liều vượt quá 550 mg/m_2 diện tích da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn thường xảy ra 24 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Viêm niêm mạc (viêm miệng, thực quản) sau 5 - 10 ngày, thường nặng và hay gặp hơn khi điều trị 3 ngày liên tục.

Loét và hoại tử biểu mô đại tràng, đặc biệt ở manh tràng có thể gây chảy máu và nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Vấn đề này đã gặp ở những

người bệnh điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp khi kết hợp doxorubicin và cytarabin trong 3 ngày.

Da: Rụng tóc, phụ thuộc vào liều sử dụng và có thể bình phục sau khi ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxurubicin kích ứng mô rất mạnh bởi vậy không được dùng để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch.

Pha thuốc thành dung dịch để sử dụng có nồng độ thuốc là 2 mg/ml, có thể dùng dung môi là dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lượng dung môi tùy thuộc vào chế phẩm cụ thể: 5, 10, 25, 50 hay 75 ml dung môi tương ứng với lọ chứa 10, 20, 50, 100 hay 150 mg doxorubicin. Khi cho dung dịch hòa tan, thuốc sẽ tan nhanh trong 30 giây, chỉ cần lắc nhẹ, không cần dốc ngược lọ.

Cần đeo găng tay cao su khi pha chế thuốc để tiêm.

Tiêm tĩnh mạch là đường dùng phổ biến nhất và nên tiêm vào tĩnh mạch lớn.

Thuốc đã pha cho qua 1 dây truyền tĩnh mạch nhỏ giọt trong 2 - 3 phút, như vậy sẽ làm giảm tối đa nguy cơ huyết khối hoặc thuốc thoát ra ngoài tĩnh mạch gây hoại tử.

Tiêm động mạch đã được dùng nhưng kỹ thuật này rất nguy hiểm và không được khuyến cáo.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang ngày càng được dùng nhiều để điều trị các u nhú bàng quang và carcinom tại chỗ, nhưng không được dùng để điều trị các u đã xâm lấn vào thành bàng quang. Nồng độ doxorubicin trong bàng quang phải là 50 mg/50 ml (1 mg/ml). Để tránh thuốc bị pha loãng do nước tiểu, người bệnh không được uống bất cứ dịch nào 12 giờ trước khi bơm nhỏ giọt bàng quang. Dung dịch phải được giữ 1 giờ trong bàng quang, trong thời gian đó phải hướng dẫn người bệnh cứ 15 phút lại thay đổi tư thế (nằm nghiêng bên phải, bên trái) và cuối cùng phải đái hết.

Liều lượng:

Khi dùng doxorubicin phải có sự chỉ dẫn và theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm. Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều dùng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng, tình trạng tim mạch, thận, gan, huyết học của bệnh nhân. Cần giảm liều ở bệnh nhân đã được xạ trị dài ngày trước đó hay ở các bệnh nhân bị các tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương (vì có thể dẫn đến ức chế tủy xương nặng). Liều lượng doxorubicin được ước lượng gián tiếp qua cân nặng cơ thể; nhưng nếu bệnh nhân có ứ đọng dịch bất thường (ví dụ: phù) thì phải tính theo diện tích cơ thể (dựa trên cân nặng lý tưởng của bệnh nhân).

Người lớn: Dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin), liều bắt đầu 60 - 75 mg/m^2 diện tích da (1,2 - 2,4 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, cách nhau 21 ngày/lần. Dùng liều thấp hơn đối với người bệnh suy tủy. Nếu kết hợp doxorubicin với 1 thuốc hóa trị liệu khác, giảm liều tới 30 - 40 mg/m^2 diện tích da; tiêm tĩnh mạch cách nhau 21 ngày. Một cách điều trị khác, dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin) tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 15 - 20 mg/m^2 hoặc 20 - 25 mg/m^2 diện tích da (0,4 - 0,8 mg/kg) tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày liền, cách nhau 4 tuần. Để tránh bệnh cơ tim, tổng liều điều trị không được vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Trẻ em: Liều như người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều.

Người cao tuổi: Tổng liều không được vượt quá 450 mg/m^2 diện tích da đối với người bệnh trên 70 tuổi. Liều người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều nếu cần.

Người bị giảm chức năng gan, liều giảm như sau:

Bilirubin huyết thanh là 24 - 50 micromol/lít (1,2 - 3,0 mg/100 ml): Liều khuyên dùng là 50% liều bình thường. Nếu trên 50 micromol/lít (trên 3,0 mg/100 ml):

Nên dùng 25% liều bình thường.

Cần giảm liều ở người đã nhận xạ trị ở vùng ngực hay tim.

Giám sát người bệnh trong khi điều trị

Bắt đầu điều trị bằng doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi sát người bệnh và làm nhiều xét nghiệm, nên người bệnh cần được nhập viện trong giai đoạn đầu điều trị.

Đếm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, tim (đặc biệt phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim) cần được thực hiện trước mỗi lần điều trị bằng doxorubicin.

Trong khi truyền, nếu người bệnh kêu buốt hoặc rát bỏng ở chỗ tiêm, có nghĩa là thuốc đã thoát ra ngoài thành mạch mặc dù hút máu vẫn ra tốt, phải ngừng truyền ngay và tìm một tĩnh mạch khác. Cần chườm lạnh vùng tiêm và có thể tiêm tại chỗ dexamethason hoặc hydrocortison để giảm tối thiểu hoại tử, cũng có thể bôi kem hydrocortison 1% vào chỗ tiêm.

Chú ý: Khi điều trị, nước tiểu sẽ có màu đỏ.

Tương tác thuốc

Doxorubicin làm tăng độc tính của mercaptopurin và azathioprin đối với gan.

Doxorubicin dùng cùng với propranolol sẽ làm tăng độc tính đối với tim.

Doxorubicin dùng đồng thời với actinomycin-D và plicamycin có trường hợp tử vong do bệnh cơ tim.

Tác dụng của doxorubicin có thể giảm khi sử dụng đồng thời với barbiturat.

Doxorubicin làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thần kinh tăng lên.

Doxorubicin làm giảm hấp thu phenytoin.

Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.

Doxorubicin dùng đồng thời với vắc xin sống làm suy giảm miễn dịch.

Khi sử dụng đồng thời doxorubicin cùng với các thuốc gây độc tế bào khác như warfarin có thể làm tăng tác dụng của thuốc này và gây chảy máu trong một số trường hợp.

Verapamil làm tăng tác dụng của doxorubicin cả trong môi trường nuôi cấy mô và trên người bệnh. Thuốc làm tăng nồng độ của doxorubicin trong máu.

Cần giảm tổng liều doxorubicin ở người dùng các thuốc có độc tính với tim (ví dụ daunorubicin, cyclophosphamid).

Độ ổn định và bảo quản

Cần đọc kỹ thông tin hướng dẫn được in trên bao bì. Có chế phẩm chỉ được hòa tan trong dung dịch glucose 5%.

Thuốc dạng bột phải được bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30$_o$C. Thời hạn sử dụng tùy theo hãng sản xuất và chế phẩm.

Thuốc tiêm dạng dung dịch hoặc dạng gắn liposom phải được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 - 8$_o$C. Không được để đông lạnh thuốc tiêm dạng gắn liposom.

Dung dịch đã pha để sử dụng phải được để ở nơi tránh ánh sáng mặt trời; ở nhiệt độ phòng có thể bảo quản được tới 7 ngày; ở nhiệt độ 2 - 8$_o$C có thể tới 15 ngày.

Dung dịch tiêm doxorubicin và doxorubicin hydroclorid để pha tiêm, nên bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8$_o$C, tránh ánh sáng.

Doxorubicin hòa tan nhanh. Chỉ sử dụng những dung dịch còn trong. Khi pha chế dung dịch phải vô trùng và nên giữ ở nhiệt độ cao nhất là 8$_o$C, tránh ánh sáng. Để đảm bảo vô khuẩn, chỉ được phép bảo quản dung dịch sau khi pha chế trong vòng 12 giờ trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Doxorubicin không được trộn với bất cứ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): Heparin, fluorouracil, aminophylin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid.

Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phối hợp với vincristin. Một dung dịch phối hợp phổ biến trong dung dịch natri clorid 0,9% chứa doxorubicin 1,4 mg/lít và vincristin 0,33 mg/lít.

Doxorubicin cũng có thể kết hợp với cyclophosphamid, dacarbazin, bleomycin, vinblastin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 và 500 mg đã gây tử vong. Sự quá liều có thể gây thoái hóa cấp cơ tim trong vòng 24 giờ và gây suy tủy nặng, ảnh hưởng này mạnh nhất sau 10 - 15 ngày sử dụng.

Suy tim có thể xảy ra chậm, (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ triệu chứng, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài.

Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Thông tin quy chế

Doxorubicin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: J01A A02.

Loại thuốc: Kháng sinh, dẫn chất nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin calci: Dịch treo uống 50 mg/5 ml.

Doxycyclin hyclat: Thuốc nang 50 mg, 100 mg.

Nang giải phóng chậm 100 mg.

Viên bao phim 100 mg.

Bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat: Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Bột để pha dịch treo uống 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracylin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế vi khuẩn tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương.

Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành

tế bào, như *Rickettsia, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình, và *Plasmodium* spp.. Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù vẫn có độc tính tương tự, doxycyclin ít độc với gan hơn, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn vi khuẩn chí ở ruột) so với các tetracyclin ưa nước do các loại này phải dùng với liều cao để đạt được nồng độ có tác dụng. Doxycyclin còn được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì được hấp thu tốt hơn và có nửa đời dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong 1 ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng được cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng).

Nói chung, tetracyclin có tác dụng với vi khuẩn Gram dương ở nồng độ thấp hơn so với vi khuẩn Gram âm. Lúc đầu, cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *Strep. pneumoniae,* nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gặp ở nhiều vùng của Việt nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng.

Kháng các tetracyclin: Vi sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả những chủng vi khuẩn khác đã kháng các tetracyclin chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli, Enterobacter, Shigella flexneri, Salmonella typhi, Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin.

Vì mức kháng cao của vi khuẩn, không thể dùng các tetracyclin để điều trị theo kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia, Mycoplasma* và *Chlamydia.*

Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin nói riêng và kháng thuốc kháng sinh nói chung trước khi dùng thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (95% liều uống); thức ăn và sữa ít ảnh hưởng lên hấp thu. Vì các tetracyclin dễ phức hợp với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3, như calci, magnesi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation nói trên ảnh hưởng đến hấp thu doxycyclin. Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương. Có thể uống doxycyclin 2 lần/ngày, vì thuốc có nửa đời dài (16 - 18 giờ). Đạt nồng độ huyết tương tối đa 3 microgam/ml, 2 giờ sau khi uống 200 mg doxycyclin liều đầu tiên và nồng độ huyết tương duy trì trên 1 microgam/ml trong 8 - 12 giờ. Nồng độ doxycyclin huyết tương khi uống tương đương khi tiêm.

Doxycyclin phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch tiết, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, và

tủy xương, và trong xương, ngà răng, và men răng chưa mọc. Doxycyclin dễ tan trong mỡ hơn tetracyclin. Nửa đời sinh học từ 12 đến 24 giờ.

Có sự khác biệt quan trọng là doxycyclin không được thải trừ qua thận giống như các tetracyclin khác, mà thải trừ chủ yếu qua phân (qua gan), thứ yếu qua nước tiểu (qua thận), và không được tích lũy nhiều như các tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm

khuẩn ở người bệnh này. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thẩm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt bẹn do *Calymmatobacterium granulomatis*; hồng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi;* sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis;* viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Ureaplasma urealyticum;* "viêm phổi không điển hình" do *Mycoplasma pneumoniae;* bệnh do *Rickettsia rickettii*; bệnh sốt Q và bệnh do *Rickettsia akari*;

bệnh sốt vẹt do *Chlamydia psittaci*; các bệnh Nicolas - Favre, viêm kết mạc hạt vùi, viêm niệu đạo không đặc hiệu và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*;

viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*.

Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người đi du lịch thời gian ngắn đến vùng có chủng ký sinh trùng kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin - sulfadoxin.

Điều trị hỗ trợ bệnh nha chu viêm.

Điều trị lậu không có biến chứng, giang mai (ở bệnh nhân dị ứng với penicilin)

Phòng và chữa bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với các tetracyclin, hoặc thuốc gây tê "loại cain" (ví dụ: Lidocain, procain).

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và giảm tốc độ phát triển chiều dài của bộ xương. Do đó không dùng doxycyclin cho người bệnh ở nhóm tuổi này trừ khi những thuốc kháng khuẩn khác không chắc có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Phải tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm (nấm và vi khuẩn).

Tránh phơi nắng kéo dài vì có thể mẫn cảm với ánh sáng khi dùng doxycyclin.

Phải uống viên nén với tối thiểu một cốc nước đầy, và ở tư thế đứng, để tránh loét thực quản, hoặc để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm mạnh xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Dùng viên nang doxycyclin giải phóng chậm có thể làm một số vi sinh vật phát triển, nhất là nấm *Candida*.

Bệnh nhân cần nói rõ với thầy thuốc mình có đang dùng thuốc tránh thai uống, có dự định mang thai hoặc cho con bú không.

Thời kỳ mang thai

Các tetracyclin phân bố qua nhau thai; không dùng doxycyclin trong nửa cuối thai kỳ vì doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và tạo phức hợp không hấp thu được với calci trong sữa. Không dùng doxycyclin cho người mẹ cho con bú hoặc phải thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp hơn sau khi uống. Doxycyclin có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng ở da người dùng thuốc, khi phơi nắng (mẫn cảm với ánh sáng). Phần lớn độc hại gan xảy ra ở người tiêm liều cao doxycyclin, và cả khi uống liều cao. Người mang thai đặc biệt dễ bị thương tổn gan nặng do doxycyclin. Đầu tiên xuất hiện vàng da, tiếp đó là tăng urê - máu, nhiễm acid, và sốc không hồi phục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau răng.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy, nôn, khó tiêu), viêm thực quản.

Khác: Đau khớp.

Ở người dùng viên nang đặt dưới lưỡi: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau lợi, đau răng, răng tăng nhạy cảm với nhiệt, chảy mủ lợi, tiết nhiều dịch.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban, mẫn cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: nhức đầu, rối loạn thị giác

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hệ thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ lành tính, thóp phồng ở trẻ nhỏ.

Tiêu hóa: Độc gan, viêm đại tràng do kháng sinh, răng kém phát triển.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích thực quản và gây loét thực quản.

Nếu dùng viên ngậm dưới lưỡi thì cần tránh cọ, chải, xỉa răng 7 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc.

Tránh nắng, tránh tia cực tím khi dùng doxycyclin. Nếu da mẩn đỏ thì phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm, ngừng doxycyclin và áp dụng liệu pháp thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phồng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lành tính ở người lớn.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base.

Uống: Liều uống thích hợp thay đổi tùy theo tính chất và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Trẻ em: trẻ em trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 4 đến 5 mg/kg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau, cứ 12 giờ một lần trong ngày đầu, sau đó uống một nửa lượng này (2 đến 2,5 mg/kg), một lần duy nhất trong ngày; không được vượt quá 200 mg/ngày.

Đối với bệnh nặng, uống liều 2 đến 2,5 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Với trẻ trên 8 tuổi nặng trên 45 kg: Liều giống như người lớn.

Tiêm: Doxycyclin là kháng sinh nhóm tetracyclin được ưa nhất khi dùng tiêm.

Được dùng trong bệnh nặng, cho người không uống được thuốc, hoặc buồn nôn và nôn nhiều khi uống thuốc. Tuy vậy, hiện nay có rất ít chỉ định truyền tĩnh mạch tetracyclin, vì có những thuốc khác tốt hơn, hơn nữa thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng. Không dùng các tetracyclin tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ và kém hấp thu.

Liều thường dùng tiêm truyền tĩnh mạch doxycyclin là 200 mg, truyền làm một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày thứ nhất, và 100 đến 200 mg trong những

ngày sau. Liều dùng cho trẻ em cân nặng dưới 45 kg là 4,4 mg/kg trong ngày thứ nhất, sau đó giảm liều một cách tương ứng.

Liều dùng trong suy thận: Mặc dù doxycyclin cũng thải trừ qua thận, người suy thận thường không cần giảm liều vì doxycyclin còn thải trừ qua gan, đường mật và đường tiêu hóa.

Liều doxycyclin cho người lớn là 200 mg/ngày cho ngày đầu tiên, cứ 12 giờ một lần; tiếp theo là 100 mg/ngày, ngày một lần. Nếu bị nhiễm khuẩn nặng thì duy trì liều 200 mg/ngày trong quá trình điều trị.

Điều trị nhiễm khuẩn lậu không có biến chứng: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 ngày; hoặc uống 1 lần 300 mg, sau đó 1 giờ uống thêm 1 liều 300 mg nữa.

Điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với penicilin: Uống 100 - 200 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 14 ngày. Với người đã mắc giang mai trên 1 năm: 100 mg ngày 2 lần trong 28 ngày.

Phòng bệnh do xoắn trùng (leptospirosis): Uống 200 mg tuần 1 lần trong thời gian ở vùng có nguy cơ (tới 21 ngày) và uống 200 mg khi rời khỏi vùng có nguy cơ.

Phòng sốt rét ở người lớn: Uống 100 mg, ngày một lần. Liệu pháp dự phòng bắt đầu 1 hoặc 2 ngày trước khi đến vùng sốt rét, tiếp tục uống hàng ngày, và 4 tuần sau khi rời vùng sốt rét. Ở vùng có nguy cơ cao hoặc vùng có sốt rét kháng nhiều thuốc: Uống 100 mg/ngày; có thể uống dự phòng tới 2 năm.

Phòng sốt rét ở trẻ em trên 8 tuổi: Uống 2 mg/kg/ngày (tối da 100 mg/ngày); bắt đầu uống 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng có bệnh lưu hành, tiếp tục uống hàng ngày trong thời gian ở vùng đó và uống trong 4 tuần sau khi rời khỏi vùng có bệnh lưu hành.

Điều trị sốt rét do falciparum kháng cloroquin ở vùng không có dịch: Uống 200 mg/ngày trong thời gian ít nhất 7 ngày sau khi đã được điều trị bằng quinin.

Điều trị brucella: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống trong 6 tuần cùng với rifampin hoặc streptomycin.

Điều trị nha chu viêm: Uống 20 mg, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối), uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nếu dùng viên ngậm giải phóng chậm, liều dùng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể (kích thước, dạng, số lượng ổ viêm).

Phòng bệnh than sau khi hít phải vi khuẩn than ở người mẫn cảm với penicilin hoặc ciprofloxacin: 100 mg , ngày 2 lần trong 60 ngày. Cần phải kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc kháng khuẩn khác. Trẻ em dưới 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 2,2 mg/kg cách 12 giờ một lần trong 60 ngày. Trẻ trên 8 tuổi nặng hơn 45 kg: liều như người lớn.

Điều trị viêm niệu đạo không do lậu: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm nội mạc tử cung, viêm phần phụ, viêm phúc mạc: Tiêm tĩnh mạch 100 mg, ngày 2 lần cùng với cefoxitin (cứ mỗi 6 giờ lại uống 2 g) trong 4 ngày và tiêm thêm trên 48 giờ sau khi tình trạng được cải thiện. Sau đó tiếp tục uống 100 mg, ngày 2 lần để hoàn thành trị liệu 10 - 14 ngày.

Điều trị nhiễm Chlamydia không có biến chứng: Liều ở người lớn và trẻ trên 8 tuổi, nặng hơn 45 kg: Uống 100 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 7 ngày.

Điều trị bệnh Lyme (bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi), bệnh sốt Q* (do *Coxiela burnetii*), bệnh tularemia (do *Pasteurella tularensis*): Uống 100 mg, ngày 2 lần trong 14-21 ngày.

Điều trị bệnh rickettsia: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 - 14 ngày.

Điều trị chứng mũi đỏ: Uống 40 mg ngày 1 lần vào buổi sáng.

Làm xơ màng phổi trong tràn dịch màng phổi: Bơm tưới 500 mg, liều một lần trong 30 - 50 ml dung dịch nước muối đẳng trương hoặc nước vô khuẩn.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magnesi làm giảm hấp thu doxycyclin Muối sắt và bismuth subsalicylat, có thể làm giảm khả dụng sinh học của doxycyclin;

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepin, có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.

Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi, kẽm và các acid amin.

Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin Doxycyclin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương Doxycyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, của vắc xin chống thương hàn, của penicilin

Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran có thể gây độc nặng lên thận.

Tránh dùng doxycyclin với penicilin do có thể có tác dụng đối kháng nhau.

Không dùng đồng thời với các dẫn chất của acid retinoic.

Doxycyclin làm tăng độc tính của các thuốc chẹn thần kinh - cơ, các dẫn chất của acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nang doxycyclin hyclat và nang doxycyclin monohydrat trong lọ kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ không quá 30ºC, tốt hơn là ở 15 - 30ºC. Bảo quản nang giải phóng chậm chứa doxycyclin hyclat bao tan trong ruột ở 15 - 25ºC.

Sau khi pha với nước, dịch treo uống doxycyclin monohydrat ổn định trong 2 tuần ở nhiệt độ phòng có điều hòa. Dung dịch doxycyclin hyclat chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng có điều hòa khi được pha bằng dịch truyền tĩnh mạch sau: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, 10% invertose. Dung dịch doxycyclin hyclat pha ở nồng độ 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml bằng thuốc tiêm Ringer lactat hoặc 0,5% dextrose trong Ringer lactat phải được tiêm truyền trong vòng 6 giờ để bảo đảm độ ổn định. Trong khi tiêm truyền, phải bảo vệ tất cả dung dịch doxycyclin hyclat tránh ánh sáng trực tiếp.

Thông tin quy chế

Doxycyclin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ECONAZOL

Tên chung quốc tế: Econazole.

Mã ATC: D01A C03, G01A F05

Loại thuốc: Thuốc chống nấm dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Econazol thường dùng dưới dạng econazol nitrat.

Kem 1%; thuốc nước bôi ngoài 1% (lọ 30 ml); bột phun 1%; viên đặt âm đạo 150 mg.

Kem phối hợp: Econazol nitrat 1% và hydrocortison 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Econazol là một thuốc chống nấm tổng hợp (dẫn xuất imidazol) thường có tác dụng kìm nấm nhưng có thể diệt nấm ở nồng độ cao hoặc nấm nhạy cảm mạnh với thuốc. Thuốc có cấu tạo tương tự clotrimazol, ketoconazol, miconazol. Cơ chế tác dụng của econazol chưa được biết đầy đủ. Giống như một số dẫn chất imidazol khác, econazol có tác dụng kháng nấm và vi khuẩn do làm tăng tính thấm của màng tế bào và ngăn cản tác dụng của các enzym trong nấm hoặc vi khuẩn. Thuốc ức chế quá trình khử methyl C-14 của các sterol, gây ức chế sinh tổng hợp ergosterol hoặc các sterol khác, làm biến đổi tính thấm của màng tế bào nấm. Thuốc cũng gây cản trở tổng hợp protein, ARN và chuyển hóa lipid của nấm. Ở nồng độ cao, thuốc có thể làm tan dã hoàn toàn các cơ quan trong tế bào nấm (organelle).

Econazol có phổ kháng nấm rộng: *In vitro*, econazol có tác dụng đối với các nấm da *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans, Microsporum canis, Microsporum audouini, Microsporum gypseum, Epidermophyton floccosum, Candida albicans* và các loài *Candida* khác, *Pityrosporon orbiculare* (*Malassezia furfur*). Thuốc cũng có tác dụng *in vitro*

trên *S. aureus, S. epidermitis, P. pyogenes* và *corynebacterium diphtheria* và *in vitro* trên *Trichomonas vaginalis*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất imidazol (như clotrimazol, miconazol).

Dược động học

Econazol nitrat hấp thu qua da nhanh nhưng rất ít khi bôi thuốc trên da lành.

Thuốc thấm vào lớp sừng cao nhất (1070 - 1410 microgam/cm_3) nồng độ thuốc ở biểu bì thấp hơn (0,95 - 20,6 microgam/cm_3, nhưng vẫn vượt xa nồng độ tối thiểu ức chế đối với các nấm da. Nồng độ ức chế của thuốc cũng đạt được ở sâu vùng giữa da. Không biết econazol bôi ngoài da có vào sữa hay không. Thuốc đã vào sữa khi cho chuột uống.

Đào thải: Chưa biết đầy đủ về chuyển hóa và đào thải của econazol nitrat. Sau khi bôi kem lên da lành, dưới 1% liều bôi được thải trừ qua nước tiểu và phân. Đa số lượng thuốc hấp thu toàn thân được thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Econazol không dùng để điều trị nấm toàn thân, mà chỉ dùng tại chỗ (da, âm đạo).

Điều trị các bệnh nấm ngoài da (chân, bẹn, thân, đùi, râu), lang ben, nấm loang.

Các bệnh nấm da do *Candida albicans*.

Viêm âm hộ, âm đạo, viêm bao quy đầu do nấm *Candida*.

Bệnh nấm ở tai (tai ngoài, ống tai).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các chế phẩm imidazol. Không bôi thuốc dạng kem 1% vào mắt hoặc trong âm đạo.

Thận trọng

Ngừng thuốc khi có mẫn cảm hoặc kích ứng hóa học.

Kem econazol chỉ dùng cho nhiễm *Candida*, nếu nghi ngờ do một bệnh lây qua đường tình dục nào khác, nên đi khám bác sĩ.

Trong điều trị viêm âm hộ, âm đạo, nên đi khám lại nếu có các biểu hiện sau đây:

Sau 7 ngày điều trị, các triệu chứng không thuyên giảm.

Sau 4 tuần điều trị, các triệu chứng lại tái phát.

Trong vòng 6 tháng, có từ 2 lần trở lên bị tái phát.

Không nên tự ý dùng thuốc khi có các triệu chứng: Chảy máu bất thường ở âm đạo; có khí hư lẫn máu; đau, loét hoặc phồng rộp ở âm hộ hoặc âm đạo; đau bụng dưới hoặc đái khó.

Tránh bôi thuốc lên mắt. Cần tuân thủ đầy đủ liều dùng một đợt điều trị. Cẩn thận khi có viêm da chàm hóa.

Tránh để econazol tiếp xúc với dụng cụ tránh thai bằng cao su, vì thuốc làm hỏng cao su.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm ở động vật, econazol không gây quái thai, nhưng với liều cao, thuốc gây hại cho thai. Ở người, chưa có bằng chứng tác dụng của econazol đến thai. Tuy nhiên, cũng như các imidazol chống nấm khác, thuốc chỉ được dùng nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về econazol có bài tiết vào sữa ở người hay không. Thực nghiệm ở chuột, econazol có phân bố vào sữa khi dùng liều cao. Thận trọng dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng tại chỗ: Nóng, rát bỏng, đỏ, ngứa, viêm da tiếp xúc, kích ứng nhẹ ngay sau khi bôi.

Liều lượng và cách dùng

Econazol nitrat được dùng dưới dạng kem, thuốc nước bôi ngoài, bột xịt, dung dịch dùng ngoài để điều trị nấm da do *Candida*, lang ben, bôi ngày 1 - 3 lần, đợt điều trị từ 2 đến 4 tuần đến khi vết tổn thương trên da lành hẳn.

Dạng kem: Bôi lên vùng tổn thương và xát nhẹ. Không bôi kem 1% lên mắt hoặc dùng trong âm đạo.

Nấm ở da (thân, đùi, chân), nấm loang: Người lớn và trẻ em bôi ngày 1 lần, dùng trong 2 tuần, riêng nấm da chân dùng trong 1 tháng. Có thể điều trị dài ngày hơn, nếu cần. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 - 2 tuần đầu điều trị. Nếu không đỡ sau thời gian đó, phải đánh giá lại chẩn đoán.

Nấm loang (vảy phấn) hay lang ben: Kem 1% bôi ngày 1 lần, trong 2 tuần.

Bệnh thường khỏi, có thể ngừng thuốc. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* ở da: Bôi kem 2 lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối.

Thời gian điều trị thông thường là 2 tuần, đôi khi tới 6 tuần. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* âm đạo: Viên đặt âm đạo 150 mg, ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, dùng 3 ngày liền, hoặc dùng một liều duy nhất loại viên đặt âm đạo có tác dụng kéo dài 150 mg. Có thể lặp lại nếu cần. Thuốc có hiệu quả trong liệu trình từ 3 - 14 ngày.

Kem 1% cũng được dùng bôi cho bộ phận sinh dục nam. Điều trị phải đủ 14 ngày, mặc dù các triệu chứng ngứa đã hết, điều trị luôn cho cả vợ chồng.

Tương tác thuốc

Corticosteroid: *In vitro*, corticosteroid (hydrocortison, triamcinolon acetonid) ức chế hoạt tính kháng nấm của econazol nitrat đối với *Saccharomyces cerevisiae* và *Candida albicans* tùy theo nồng độ, nhưng không có tác dụng đối với hoạt tính kháng khuẩn của econazol nitrat đối với *Staphylococcus*. Khi nồng độ tính theo trọng lượng của corticosteroid bằng hoặc lớn hơn nồng độ của econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm bị ức chế mạnh; nhưng khi nồng độ corticosteroid chỉ bằng 1/10 nồng độ econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu trên da lành ở người cho thấy nồng độ econazol nitrat (tính theo nồng độ mol) cao hơn 10 lần không làm thay đổi nhiều hiện tượng làm sạch bệnh khi bôi tại chỗ triamcinolon acetonid, điều này cho thấy thuốc kháng nấm không làm thay đổi hoạt tính của corticosteroid.

Nên tránh sử dụng xà phòng có pH acid (pH acid làm tăng nhanh phát triển nấm *Candida*).

Độ ổn định và bảo quản

Econazol có thể phá hủy cao su. Thuốc kem phải bảo quản ở 20 - 25^{o}C. Viên đặt âm đạo được bảo quản chỗ mát.

Quá liều và xử trí

Thuốc được dùng ngoài, chưa thấy có số liệu báo cáo về quá liều. Nhưng nếu nhầm lẫn uống phải liều cao, cần xử trí rửa dạ dày ngay.

Thông tin quy chế

Econazol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Estradiol.

Mã ATC: G03C A03.

Loại thuốc: Hormon estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên estradiol dạng siêu mịn: 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg.

Viên ethinyl estradiol: 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg.

Kem bôi âm đạo (estradiol): 0,01%

Vòng âm đạo (estradiol): 2 mg.

Miếng dán SR (estradiol): 37,5 microgam/ngày, 50 microgam/ngày, 75 microgam/ngày, 100 microgam/ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estradiol là estrogen có tác dụng mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol có tác dụng mạnh hơn so với estron và estriol.

Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục phụ của nữ. Estrogen tác động trực tiếp làm tử cung, vòi trứng và âm đạo phát triển. Cùng với các hormon khác như hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesteron, estradiol làm tuyến vú phát triển cả phần ống dẫn, phần chất đệm và lớp mỡ.

Estradiol cùng với các hormon khác, đặc biệt với progesteron, có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Các hormon trên ảnh hưởng đến sự giải phóng các gonadotrophin tuyến yên và tham gia vào quá trình định hình và duy trì cấu trúc bè của xương, duy trì sự tăng sản của tế bào biểu mô, duy trì trương lực và tính đàn hồi của bộ phận sinh dục - tiết niệu cùng những thay đổi ở đầu xương dài, làm tuổi dậy thì có đợt tăng trưởng mạnh và kết thúc với nhiễm sắc tố ở núm vú và âm hộ.

Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng "bốc hỏa", kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục - tiết niệu. Liệu pháp thay thế estradiol làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, dễ bị gãy đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng và có kết quả rõ rệt của estradiol. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen được dùng như thuốc bổ sung trong phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

Dạng thuốc phối hợp estrogen - progestin có tác dụng tránh thai chủ yếu do ức chế hệ thống dưới đồi - tuyến yên dẫn đến ngăn ngừa rụng trứng: Estrogen ức chế tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) dẫn đến ngăn chặn sự phát triển của nang trứng và hiện tượng rụng trứng không xảy ra, progestin ức chế hiện tượng tăng hormon tạo hoàng thể (LH) trước giai đoạn rụng trứng. Dùng lâu dài, dạng thuốc phối hợp này dẫn đến ức chế tiết FSH và LH của tuyến yên.

Estrogen cũng còn được dùng để điều trị viêm âm đạo và viêm niệu đạo thể teo do thiếu hụt estrogen. Ở tuổi mãn kinh, do lượng estrogen giảm nên đường sinh

dục tiết niệu dưới bị teo, các mô âm đạo co lại, thành âm đạo trở nên mỏng và khô, những nếp gấp biến mất. Độ pH tăng làm vi khuẩn dễ phát triển. Ở tuổi già thường kèm theo nhiễm khuẩn mạn tính các bộ phận bị teo và gây nên tiểu tiện khó khăn, đau đớn khi giao hợp. Giải quyết những thay đổi này bằng cách điều trị toàn thân hoặc dùng kem bôi âm đạo có chứa estrogen (xơ teo âm hộ và ngứa một phần do thiếu hụt estrogen cũng được giải quyết bằng liệu pháp estrogen).

Nguy cơ và lợi ích của sử dụng estrogen:

Ung thư tử cung: Điều quan tâm lớn nhất trong việc dùng estrogen là khả năng phát triển ung thư. Bất luận dùng thuốc bằng đường nào, estrogen với liều lượng cần để giảm nhẹ những triệu chứng mãn kinh và phòng ngừa loãng xương thì đồng thời cũng kích thích mạnh mẽ sự phân bào và tăng sản của nội mạc tử cung. Liệu pháp dùng estrogen đơn độc làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện quá sản nội mạc tử cung và nguy cơ carcinom nội mạc tử cung. Dùng progestin đồng thời với liệu pháp estrogen có thể giảm được nguy cơ gia tăng ung thư cổ tử cung do dùng estrogen gây nên.

Trong mỗi chu kỳ của liệu pháp estrogen, liên tục thêm progestin trong vòng 12 ngày sẽ phòng ngừa được sự kích thích quá mức nội mạc tử cung, hiện tượng này thường xảy ra khi dùng estrogen đơn độc, và làm biến đổi nội mạc ở giai đoạn tăng sản do estrogen gây nên, chuyển sang nội mạc ở giai đoạn bài tiết. Điều này làm giảm đáng kể tỷ lệ quá sản nội mạc tử cung gây xuất huyết bất thường và dẫn tới ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư vú: Hiện nay có bằng chứng cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dùng liệu pháp estrogen thay thế dài ngày. Do đó, trước khi dùng estrogen điều trị dài ngày, quá 5 năm, cần đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích của liệu pháp. Nhưng một số công trình nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên quan giữa liều thường dùng trong liệu pháp thay thế estrogen với ung thư vú.

Nguy cơ về bệnh huyết khối tắc mạch: Một số công trình nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen có hiện tượng tăng đông máu, chủ yếu liên quan đến giảm hoạt độ kháng thrombin. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng estrogen, và thường ít hơn so với khi dùng các thuốc tránh thai loại uống. Dùng estradiol với liều lớn hơn làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liệu pháp thay thế estrogen: Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng liệu pháp estrogen (có hoặc không kèm progestin) đều làm giảm nguy cơ tim mạch. Đặc biệt là nhồi máu cơ tim, ở phụ nữ tuổi mãn kinh bị mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các số liệu cho thấy nguy cơ mắc giảm khoảng 50% ở phụ nữ điều trị với estrogen.

Điều này hiện nay được công nhận là một lợi ích vô cùng quan trọng của liệu pháp thay thế hormon ở tuổi mãn kinh. Tuy cơ chế tác dụng bảo vệ tim mạch

chưa được xác định hoàn toàn, người ta vẫn cho rằng tác dụng có lợi đối với lipoprotein huyết tương của các estrogen đóng một vai trò chủ yếu, lượng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) tăng, và lượng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) giảm khi sử dụng estrogen.

Tác động trực tiếp lên mạch vành cũng có liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc.

Một vài nghiên cứu khác cũng chứng minh với liều 0,625 mg/ngày liệu pháp còn có tác dụng làm giảm mức insulin và glucose huyết tương lúc đói.

Dược động học

Estrogen và các este đưa vào cơ thể được xử lý giống các hormon nội sinh.

Estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu khoảng 60% estradiol kết hợp với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do. Estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Estrogen cũng có quá trình tái tuần hoàn ruột - gan thông qua liên hợp với sulfat và glucuronid ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mật vào ruột rồi thủy phân ở ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

Vi khuẩn đường tiêu hóa sản xuất enzym thủy phân các dạng liên hợp estrogen đã được bài tiết vào đường tiêu hóa, sự thủy phân này dẫn đến hình thành tuần hoàn ruột - gan của dạng thuốc có hoạt tính dược lý. Các thuốc chống nhiễm khuẩn bằng cách phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột có thể làm giảm hoặc triệt tiêu tuần hoàn ruột - gan của estrogen và do đó làm giảm nồng độ estrogen trong máu. Cũng như các estrogen khác, estradiol chủ yếu được bài tiết theo nước tiểu và một lượng nhỏ theo phân, dưới 1% được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 - 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

Các estrogen tự nhiên, estriol và estron tác dụng kém estradiol, còn chất bán tổng hợp ethinyl estradiol có tác dụng qua đường uống, mạnh gấp 200 lần estradiol. Estradiol valerat và cypionat, sau khi được tiêm bắp, bị thủy phân chậm thành estradiol và acid tự do trong vài tuần.

Chỉ định

Hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh gồm các triệu chứng vận mạch như bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, teo dần đường sinh dục - tiết niệu.

Liệu pháp bổ sung trong phòng ngừa loãng xương tuổi mãn kinh.

Liệu pháp thay thế sinh lý trong các trường hợp thiểu loạn sản buồng trứng (hội trứng Turner) và mãn kinh sớm.

Mất 2 buồng trứng.

Thuốc tránh thai đường uống, trong trường hợp này dùng phối hợp estradiol với progestin.

Chống chỉ định

Xác định hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư phụ khoa khác.

Viêm tắc tĩnh mạch thể hoạt động hoặc tiền sử có bệnh huyết khối tắc mạch.

Có tiền sử gia đình về ung thư phụ khoa.

Chảy máu bất thường đường sinh dục chưa rõ nguyên nhân.

Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

Thận trọng

Do estrogen có thể gây ứ dịch nên có thể làm bệnh trầm trọng thêm trong các trường hợp ứ dịch (như hen suyễn, động kinh, đau nửa đầu, bệnh tim hoặc thận).

Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng estrogen.

Cần sử dụng thận trọng estrogen đối với người bệnh tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Estradiol không có hiệu quả với bất cứ mục đích nào trong thời kỳ mang thai, sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho thai nhi. Không dùng estrogen cho phụ nữ trong suốt thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng estradiol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estradiol có liên quan đến tác dụng kiểu estrogen và tác dụng đối với chuyển hóa chung của thuốc, gồm có ứ nước kèm theo phù, tăng cân, vú to và đau khi ấn, xuất huyết âm đạo, thay đổi ham muốn tình dục, nhức đầu, đau nhức nửa đầu, hoa mắt, thay đổi chức năng gan, vàng da, sỏi mật, giảm dung nạp glucose. Estrogen cũng gây buồn nôn, nôn, và các rối loạn đường tiêu hóa khác phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc cũng gây phản ứng về da như da đồi mồi, phát ban và mày đay. Ban đỏ nút và ban đỏ đa dạng cũng đã xảy ra.

Đôi khi xảy ra tăng calci huyết, đặc biệt khi dùng estradiol trong ung thư ác tính di căn. Estradiol dùng với liều cao có thể làm tăng nguy cơ bệnh huyết khối tắc nghẽn mạch và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong liệu pháp estradiol là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, nhức nửa đầu.

Sinh dục tiết niệu: Chảy máu, vú đau khi ấn.

Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Ban đỏ và kích ứng ở vùng bôi, dán thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ứ nước, phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, co cơ bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Chóng mặt hoa mắt, phản ứng dạng phản vệ, mày đay.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch, tăng huyết áp.

Da: Viêm da dị ứng do tiếp xúc, ngứa toàn thân và phát ban.

Gan, mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da ứ mật, sỏi túi mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đã có thông báo estrogen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh. Dùng thêm progestogen đồng thời với liệu pháp thay thế estrogen, có thể phòng ngừa được nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung.

Cũng có thông báo ung thư vú xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ đã dùng estrogen trong một thời gian dài, do đó cần kiểm tra đều đặn tuyến vú đối với phụ nữ dùng dài ngày liệu pháp estrogen.

Giống như bất cứ liệu pháp hormon sinh dục nào, estradiol chỉ được chỉ định sau khi đã tiến hành kiểm tra nội khoa và phụ khoa để loại trừ ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung và tuyến vú. Trong trường hợp điều trị dài ngày bằng estrogen, cần kiểm tra đều đặn (6 hoặc 12 tháng một lần) nội khoa chung và phụ khoa, kể cả kiểm tra tình trạng nội mạc tử cung.

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ.

Những phản ứng này thường biến mất theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách dùng estrogen sau bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Ngừng điều trị ngay khi thấy xuất hiện các triệu chứng sau đây: Nhức đầu nặng, tăng huyết áp, tai biến tim mạch và huyết khối tắc mạch, bệnh tuyến vú lành hoặc ác tính, các khối u tử cung và rối loạn thị giác.

Bệnh nhân bị đái đường hoặc có tiền sử đường huyết cao lúc mang thai cần được theo dõi đường máu định kỳ khi dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Estradiol có thể uống, đặt vào âm đạo và qua da (miếng dán). Để giảm thiểu tác dụng phụ, phải dùng liều thấp nhất có thể được. Khi có chỉ định

liệu pháp estrogen ngắn ngày (thí dụ điều trị triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh) phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt; phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong khoảng 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường chỉ định theo chu kỳ. Khi uống, estrogen thường cho ngày 1 lần, trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó, phác đồ được lặp lại nếu cần. Khi dùng thuốc qua da, miếng dán được đặt 1 lần hoặc 2 lần/tuần trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó điều trị được lặp lại nếu cần. Phải thêm 1 progestin vào liệu pháp estrogen đối với người còn tử cung (trong 7 ngày hoặc hơn trong chu trình dùng estrogen).

Trong trường hợp dùng miếng dán, thuốc từ miếng dán được hấp thu thẳng vào hệ tuần hoàn nên tránh được tác dụng "bước 1" ở gan (kích thích gan sản xuất các protein, trong đó có các yếu tố đông máu). Do đó, việc nên dùng thuốc uống hoặc dùng miếng dán phụ thuộc vào từng bệnh nhân.

Liều lượng:

Triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh, viêm âm đạo teo, liệu pháp thay thế trong giảm năng tuyến sinh dục nữ, cắt bỏ buồng trứng, hoặc suy buồng trứng tiên phát:

Uống: Liều thông thường 1 - 2 mg/ngày, theo phác đồ chu kỳ. Điều chỉnh liều về sau tùy theo đáp ứng của người bệnh, dùng liều duy trì thấp nhất.

Hoặc: miếng dán 0,05 mg/24 giờ, mỗi tuần 2 lần trong phác đồ chu kỳ. Liều sau này phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Ở nữ cắt bỏ tử cung, miếng dán (0,05 mg/24 giờ) có thể dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Hoặc: Bôi kem estradiol 0,01% vào âm đạo để điều trị ngắn ngày viêm âm đạo teo: 2 - 4 g kem estradiol, ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó giảm dần liều xuống còn một nửa trong thời gian tương tự. Liều duy trì là 1 g, mỗi tuần bôi 1 - 3 lần trong 1 phác đồ chu kỳ, sau khi niêm mạc âm đạo đã hồi phục.

Dự phòng loãng xương:

Uống 0,5 mg mỗi ngày, hoặc qua da với liều thông thường 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần trong phác đồ chu kỳ, đối với nữ còn tử cung. Ở nữ đã bị cắt bỏ tử cung: 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Với người bệnh đang dùng estrogen uống, muốn chuyển sang dùng miếng dán thì có thể bắt đầu dùng miếng dán 1 tuần sau khi ngừng uống hoặc sớm hơn, nếu các triệu chứng trở lại trước khi hết tuần.

Tương tác thuốc

Estrogen có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Estrogen có thể làm tăng tác dụng của các corticosteroid do kéo dài nửa đời của corticosteroid.

Barbiturat, rifamycin và các thuốc gây cảm ứng enzym khác có thể làm giảm nồng độ estrogen trong cơ thể.

Có thể dùng ciclosporin với estrogen nhưng phải thận trọng vì estrogen có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin, creatinin và transaminase trong máu. Hiện tượng này là do đào thải ciclosporin ở gan giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30ºC, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Estradiol dùng quá liều có thể gây cảm giác khó chịu ở vú, chảy máu đường sinh dục, ứ dịch, buồn nôn và nôn. Cần giảm liều estradiol.

Thông tin quy chế

Estradiol benzoat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008

ESTROGEN LIÊN HỢP

Tên chung quốc tế: Conjugated estrogens.

Mã ATC: G03C A57.

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 0,625 mg, 1,25 mg.

Bột tiêm 25 mg/lọ cùng với dung môi 5 ml.

Estrogen liên hợp USP (Biệt dược Premarin): Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg.

Estrogen liên hợp A, tổng hợp (Biệt dược Ceneston): Viên bọc 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg.

Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin.

Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat.

Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.

Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự

lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay thế hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch.

Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyển hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này.

Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyển hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

Chỉ định

Estrogen liên hợp được chỉ định để:

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị tạm thời ung thư tuyến tiền liệt (không mổ được và đang tiến triển).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (thí dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại.

Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung, làm phiến đồ Papanicolaou.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người có tổn thương thận hoặc gan hoặc bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci máu, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có bệnh sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm lượng và chất của sữa. Phải quyết định, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ vào nhu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida.*

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.

Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Rậm lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là một phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết sau một thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.

Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị các triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh, bao gồm dự phòng loãng xương tuổi mãn kinh: 0,3 đến 1,25 mg uống hàng ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ (nghĩa là 3 tuần uống và 1 tuần nghỉ thuốc). Ở phụ nữ còn tử cung, estrogen liên hợp dùng phối hợp thêm với progestogen như một phần của chu kỳ (xem estradiol và estron).

Liệu pháp tại chỗ âm đạo để điều trị viêm teo âm đạo do mãn kinh: 0,5 - 2 g kem 0,0625% hàng ngày/trong 3 tuần của chu kỳ 4 tuần. Nếu dùng lâu ở nữ còn tử cung cần cho progestogen theo chu kỳ.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng: 1,25 mg uống hàng ngày theo chu kỳ, và giảm năng tuyến sinh dục nữ: 2,5 đến 7,5 mg uống hàng ngày theo chu kỳ.

Chảy máu tử cung bất thường: 25 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Nếu cần, tiêm lặp lại sau 6 đến 12 giờ. Cũng có thể tiêm bắp.

Ung thư tuyến tiền liệt: 1,25 đến 2,5 mg, mỗi ngày 3 lần. Cần thận trọng đối với người có tiền sử nhồi máu cơ tim.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom của gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).

Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu, do đó có khi cần phải tăng liều lượng thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản

Đối với thuốc bột tiêm, trước khi pha, bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8ºC, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Khi bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8ºC, dung dịch đã pha giữ được hiệu lực trong khoảng 60 ngày. Không được dùng, nếu thấy dung dịch thẫm màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch đã pha tương hợp với dung dịch muối natri clorid 0,9%, dextrose 5% và invertose; tương kỵ với dung dịch có pH acid, như protein hydrolysat hoặc acid ascorbic.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

ETHER MÊ

Tên chung quốc tế: Diethylether, ether.

Mã ATC: N01A A01.

Loại thuốc: Gây mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ether mê thường được đóng chai thủy tinh, nút bần chứa 120 ml. Ether có hàm lượng 96% đến 98% diethylether, còn lại là ethanol và nước, có pha thêm chất chống oxy hóa. Ether tương đối trơ, nhưng bị oxy hóa dần bởi không khí và ánh sáng để tạo thành peroxyd.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ether là thuốc gây mê toàn thân theo đường thở. Ether cũng có tác dụng giảm đau và giãn cơ. Các thuốc gây mê ngăn cản dẫn truyền tại synap thần kinh (đặc biệt là tại vùng đồi thị) chủ yếu bằng cách ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh và ngăn cản tương tác của nó với các thụ thể sau synap. Ether tương đối dễ tan trong máu. Nồng độ ở phế nang sau khi hít vào đạt độ gây mê chậm, nên khởi mê chậm và tỉnh muộn. Nồng độ tối thiểu trong phế nang của ether là 1,92%.

Thuốc phân bố trước hết vào các cơ quan có lưu lượng máu cao (não, tim, gan và thận) và sau đó vào các cơ quan ít được tưới máu hơn (cơ và mỡ). 2 - 3% lượng thuốc được chuyển hóa trong gan thành acetaldehyd, alcol, acid acetic và carbon dioxyd. 85 - 90% lượng hít vào vẫn ở dạng ban đầu khi thải qua phổi. Các chất chuyển hóa được thải ra theo nước tiểu.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê trong phẫu thuật. Ý thức và phản xạ bị mất trong lúc mê sẽ được hồi phục.

Chống chỉ định

Đái tháo đường, suy thận, các bệnh về gan nặng, tăng áp lực dịch não tủy.

Trạng thái sốt (vì có thể gây co giật, đặc biệt ở trẻ em và người đã dùng atropin).

Tăng áp lực nội sọ.

Thận trọng

Sử dụng ether cho trẻ em có sốt làm tăng nguy cơ co giật gây tử vong. Nếu bị co giật phải ngừng dùng ngay ether và đắp nước ấm để tránh giảm thân nhiệt của trẻ. Nên tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc thiopental liều thấp cho đến khi ngừng cơn co giật.

Ether rất dễ bay hơi và rất dễ cháy. Hỗn hợp hơi ether với oxygen hoặc không khí ở nồng độ nhất định tạo hỗn hợp nổ. Không được dùng ether khi có nguồn lửa hở hoặc dụng cụ điện tạo tia lửa điện.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng ether trong thời kỳ mang thai khi thật cần.

Trong các thủ thuật sản khoa, chỉ dùng liều thấp (không quá 4%) để tránh đờ tử cung, chảy máu quá mức sau đẻ, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau phẫu thuật, nôn và buồn nôn (> 50%).

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Lưu lượng tim tăng 20%. Giãn mạch vành. Khi gây mê sâu, tác động lên trung tâm vận mạch, gây giãn mạch dẫn đến tụt huyết áp sâu, giảm lưu lượng thận.

Hô hấp: Kích thích niêm mạc đường hô hấp, gây tiết nhiều đờm rãi dễ gây biến chứng hô hấp. Thời gian khởi mê kéo dài, nên dễ có các biến chứng nguy hiểm, như co thắt thanh quản, thậm chí ngừng tim. Gây mê sâu gây ức chế hô hấp, gây mê nông có thể có ngừng thở và ho nếu hít vào quá nhanh.

Thần kinh trung ương: Kích thích lúc khởi mê, giãn mạch não, tăng lưu lượng máu não và áp suất nội sọ, giảm nhãn áp, giãn đồng tử, tăng bài tiết nước mắt.

Tiêu hóa: Giảm nhu động dạ dày - ruột, làm tăng tiết nước bọt.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm dòng máu qua thận và mức lọc cầu thận, nước tiểu bị cô đặc gây albumin niệu. Giảm trương lực tử cung ở người mang thai.

Chuyển hóa: Ether kích thích tân tạo glucose và có thể gây tăng đường huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, nên dùng chất chống tiết nước bọt trước đó. Co giật và run sau phẫu thuật.

Tim mạch: Loạn nhịp.

Hô hấp: Giãn phế quản không tăng tiết dịch phế quản.

Thần kinh trung ương: Giật rung, ức chế hành não nếu gây mê sâu.

Máu: Thời gian prothrombin có thể kéo dài trong khi thời gian chảy máu bình thường.

Tiêu hóa: Suy giảm nhất thời chức năng gan, và tiết mật. Co bóp lách.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa ở trẻ nhỏ và ở người bệnh không chịu được tình trạng tăng lactat.

Liều lượng và cách dùng

Dùng ether cần có bầu bốc hơi phù hợp. Đôi khi khẩn cấp, phải nhỏ giọt thẳng vào mặt nạ có phủ các lớp gạc. Trước đó, nên dùng atropin để giảm tiết nước bọt và dịch phế quản. Nồng độ khí hít vào không quá 15%. Gây mê nhẹ dùng nồng độ 3 - 5%. Gây mê sâu nồng độ tới 10% (nồng độ tối thiểu trong phế nang 1,92%).

Da: Tiếp xúc với ether kéo dài có thể gây hoại tử mô.

Lưu ý: Ở Anh, tiêu chuẩn nghề nghiệp quy định: Hơi ether mức dưới 1 500 mg/m^3 không khí (tiếp xúc ngắn ngày) và dưới 1 200 mg/m^3 không khí (tiếp xúc dài ngày).

Ether rẻ và độ an toàn rộng, bởi vậy vẫn đóng vai trò quan trọng trong gây mê, nhất là ở các nước nghèo, các vùng mà ngành gây mê chưa phát triển.

Tương tác thuốc

Người bệnh gây mê bằng ether có thể bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin và noradrenalin trừ khi dùng liều rất thấp. Trẻ em ít nhạy cảm hơn. Tuy nhiên, tác

dụng làm tăng loạn nhịp tim của các thuốc cường giao cảm (kể cả adrenalin) của ether không mạnh bằng các thuốc gây mê khác theo đường hô hấp.

Gây mê an toàn hơn nếu ngừng các thuốc chẹn beta trước khi gây mê. Dùng chất kháng muscarin (ví dụ atropin) để giảm hiện tượng tăng tiết nước bọt và tăng tiết ở phế quản, để phòng nhịp tim chậm.

Ether làm tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ mạnh hơn phần lớn các thuốc gây mê khác. Ether làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực. Ether có thể làm suy giảm cơ tim ở người bệnh đang dùng thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic như propranolol.

Các thuốc làm tăng tác dụng giảm huyết áp của ether: Acetazolamid, amilorid, amitriptylin, atenolol, captopril, clomipramin, clorpromazin, fluphenazin, furosemid, glycerin trinitrat, haloperidol, hydralazin, hydroclorothiazid, isosorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprusiat, nifedipin, oxytocin, prazosin, spironolacton, timolol, verapramil.

Các thuốc làm tăng nguy cơ loạn nhịp của ether: Amitriptylin, clomipramin, epinephrin, isoprenalin, levodopa, oxytocin, verapramil.

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần gây ngủ của ether: Clonazepam, cloral hydrat, diazepam

Ether làm tăng độc tính của isoniazid đối với gan.

Ether làm giảm tác dụng của oxytocin.

Ether có thể gây ra phản ứng quá mẫn khi dùng đồng thời với vancomycin tiêm tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Ether rất dễ bắt lửa, dễ nổ, dễ bị oxy hóa bởi không khí và ánh sáng, tạo thành peroxyd. Phải bảo quản trong lọ kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 8 - 15^{o}C, tránh ánh sáng. Phần còn lại sau khi dùng thừa có thể bị hỏng rất nhanh.

Ether làm tan PVC, thậm chí ở nồng độ thấp. Không dùng nút, nắp, lọ chứa và các đồ chứa khác bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp tính: Đầu tiên là suy hô hấp và sau đó ngừng tim.

Phải ngừng dùng ether ngay; tiến hành ngay thông khí không liên tục dưới áp suất dương và có oxygen.

Đã có báo cáo về hiện tượng phụ thuộc ether hoặc hơi ether.

FAMCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Famciclovir.

Mã ATC: J05A B09; S01A D07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famciclovir là một chất tổng hợp, tiền chất của thuốc kháng virus penciclovir.

Penciclovir được phosphoryl hóa bởi thymidin kinase của virus thành penciclovir monophosphat rồi chuyển thành penciclovir triphosphat nhờ các kinase trong tế bào. Penciclovir ức chế tổng hợp ADN của virus herpes nên ức chế sự sao chép của virus. Penciclovir chỉ bị phosphoryl hóa ở các tế bào bị nhiễm herpes do vậy nó không ức chế tổng hợp ADN ở các tế bào không bị nhiễm herpes. Tuy penciclovir triphosphat ức chế ADN polymerase của virus yếu hơn khoảng 100 lần aciclovir triphosphat, nhưng nồng độ penciclovir triphosphat có ở trong tế bào bị nhiễm virus cao hơn nhiều và lâu hơn so với aciclovir triphosphat. Nửa đời trong tế bào của penciclovir triphosphat kéo dài từ 7 - 20 giờ làm cho penciclovir triphosphat có tác dụng kháng virus kéo dài.

Thuốc có tác dụng lên virus *Herpes simplex* typ 1 (HVS-1), virus *Herpes simplex* typ 2 (HVS-2), virus thủy đậu - zona (*Varicella-zoster* virus: VZV), virus *Epstein Barr*. Famciclovir đã từng được dùng để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính nhưng hiệu quả kém lamivudin nên không được khuyến cáo sử dụng.

Famciclovir uống để điều trị herpes zona (*Herpes zoster*), herpes sinh dục và herpes da - niêm mạc. Famciclovir uống, tiêm tĩnh mạch, dùng tại chỗ dưới dạng penciclovir đã được một số nước đồng ý cho sử dụng để điều trị bệnh herpes sinh dục đợt đầu tiên và các đợt tái phát, bệnh zona cấp, khu trú, nhiễm virus herpes simplex (HSV) ở da - niêm mạc người lớn nhiễm HIV. Ngoài ra, famciclovir cũng được dùng để điều trị herpes quanh miệng ở người lớn có khả năng miễn dịch. Trong điều trị các bệnh này, famciclovir có tác dụng tương tự như aciclovir, valacyclovir.

Các chủng kháng thuốc do đột biến thymidin kinase hoặc ADN polymerase có thể thấy *in vitro* nhưng trong điều trị lâm sàng rất hiếm. Virus herpes kháng aciclovir do thiếu thymidin kinase kháng chéo với penciclovir.

Dược động học

Penciclovir khi uống có sinh khả dụng thấp (5%), trái lại, famciclovir được hấp thu nhanh ở ruột sau khi uống và rất nhanh chóng bị khử acetyl rồi oxy hóa để trở thành penciclovir là dạng có hoạt tính; bởi vậy hầu như không thể phát hiện được famciclovir trong huyết tương hoặc trong nước tiểu. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu từ 3,3 - 4,2 microgam/ml, đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống một liều 500 mg. Tuy bản thân penciclovir hấp thu kém, sinh khả dụng của penciclovir là 77% sau khi uống

famciclovir, thể tích phân bố vào khoảng 1 lít/1kg, 20 - 25% thuốc gắn vào protein.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (một phần là do ống thận bài tiết) dưới dạng penciclovir (60 - 65%) và dạng tiền chất 6-deoxy; 27% được thải qua phân. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là 2,1 đến 3 giờ; ở người bị suy thận nặng là 10 - 13 giờ. Nửa đời của penciclovir triphosphat trong tế bào bị nhiễm VZV là khoảng 7 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-1 là khoảng 10 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-2 là khoảng 20 giờ. Famciclovir không bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP. Thuốc bị đào thải kém ở người suy thận. AUC không bị ảnh hưởng khi cho uống famciclovir ở người có bệnh gan mạn tính còn bù tốt (viêm gan mạn, nghiện rượu, sơ hóa đường mật nguyên phát...). Dược động học chưa được nghiên cứu ở người suy gan mất bù.

Chỉ định

Zona cấp, khu trú, làm giảm đau do viêm dây thần kinh sau nhiễm herpes sinh dục cấp và tái phát. Nhiễm virus *Herpes simplex* (HSV) ở da - niêm mạc ở người nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famciclovir.

Có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt nặng lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Không dùng thuốc dạng viên nén có nhiều lactose làm tá dược cho người không dung nạp galactose, người thiếu lactase, người bị rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Thận trọng

Người bị suy thận.

Người bị suy gan mất bù.

Tác dụng và an toàn của thuốc ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, ảo giác; bởi vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc, nhất là dùng liều cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên thai. Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ famciclovir và penciclovir có vào sữa không. Phụ nữ cho con bú không nên dùng famciclovir; nếu phải dùng thì không được nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Nhức đầu.

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng.

Gan: Tăng transaminase.

Da: Ngứa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Vàng da, chóng mặt, nổi mẩn da, nổi ban, buồn ngủ, lú lẫn, ảo giác, sốt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Viêm xoang, đau toàn thân, đau lưng, cứng cơ, đau khớp.

Ban xuất huyết.

Tăng nồng độ natri, kali, phosphat huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Ở người khỏe mạnh, dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famciclovir được dùng theo đường uống. Uống thuốc vào lúc đói hoặc lúc no.

Phải dùng thuốc thật sớm, ngay sau khi có các triệu chứng hoặc tổn thương: 48 giờ sau nổi mẩn (zona); 6 giờ sau khi có triệu chứng hoặc tổn thương (để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát).

Liều lượng:

Zona: Người lớn, uống: 250 mg/lần, 3 lần/ngày; hoặc 750 mg/ngày uống một lần. Dùng trong 7 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 10 ngày.

Herpes sinh dục đợt đầu: Liều dùng là 250 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 5 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Có thể kéo dài thêm nếu chưa hết tổn thương.

Herpes sinh dục đợt tái phát: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 5 ngày hoặc 1 g/lần, ngày uống 2 lần, uống trong 1 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Liều này có thể kéo dài đến 14 ngày.

Để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Bệnh nhân có HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần dùng liên tục. Cứ 6 đến 12 tháng lại ngừng

điều trị ngăn ngừa để quan sát xem có cần điều trị tiếp không. Nếu thấy tổn thương xuất hiện trở lại, trong 6 giờ phải dùng thuốc tiếp.

Để điều trị đợt tái phát của herpes da - niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Liều dùng ở người bị suy thận: Căn cứ vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) như sau:

Không bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona, herpes sinh dục đợt đầu	30 - 59	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	250 mg/lần, ngày 1 lần
Đợt cấp tái phát herpes sinh dục	30 - 59	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 1 lần
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	≥ 30	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 1 lần

Bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Điều trị zona	≥ 40	500 mg/lần, ngày 3 lần.
	30 - 39	250 mg/lần, ngày 3 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 3 lần
Điều trị nhiễm herpes simplex	≥ 40	500 mg/lần, ngày 2 lần.
	30 - 39	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 2 lần

Bệnh nhân được thẩm phân máu: Phải uống famciclovir ngay sau mỗi lần thẩm phân vì penciclovir bị lấy đi trong quá trình thẩm phân máu.

Không cần điều chỉnh liều ở người có chức năng gan còn bù (sinh khả dụng của penciclovir không bị ảnh hưởng trong viêm gan mạn tính, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát). Dược động học của famciclovir ở người suy gan mất bù chưa được nghiên cứu.

Chú ý: Cần tư vấn cho bệnh nhân mắc herpes sinh dục và bạn tình để có sự hiểu biết về bệnh, về sự lây truyền và phối hợp tốt trong điều trị, ngăn ngừa được sự lây truyền sang người lành và sang trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Các thuốc được đào thải nhờ quá trình bài tiết tích cực của ống thận (ví dụ: probenecid) có thể làm tăng nồng độ penciclovir trong huyết tương.

Các thuốc bị chuyển hóa nhờ aldehyd oxidase có thể có tương tác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 – 30^{o}C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa có báo cáo nào về dùng quá liều nặng famciclovir. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng. Một số trường hợp suy thận cấp được báo cáo, nhưng xảy ra ở người có bệnh thận từ trước và dùng liều không thích hợp.

Penciclovir có thể thẩm phân máu được. Nồng độ penciclovir trong huyết tương giảm khoảng 75% sau 4 giờ thẩm phân máu.

FAMOTIDIN

Tên chung quốc tế: Famotidine.

Mã ATC: A02B A03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 40 mg/5ml

Dạng thuốc tiêm: Lọ 20 mg bột đông khô, kèm ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famotidin ức chế cạnh tranh tác dụng của histamin tại thụ thể H_2 ở tế bào thành dạ dày, nên làm giảm thể tích bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản ban đêm và ban ngày, cũng như khi bị kích thích do thức ăn, do histamin hoặc pentagastrin. Hoạt tính đối kháng histamin ở thụ thể H_2 của famotidin phục hồi chậm, do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. So sánh theo phân tử lượng, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày do kích thích của famotidin mạnh gấp 20 - 150 lần so với cimetidin và 3 - 20 lần so với ranitidin. Mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày (đặc biệt vào ban đêm hoặc khi bị kích thích bởi thức ăn) của famotidin liên quan trực tiếp với liều lượng và thời gian dùng thuốc. Tổng thể tích bài tiết acid dạ dày giảm 55 - 65% sau khi uống một liều 20 mg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 - 20 mg, nhưng giảm nhiều nhất khi dùng đường tĩnh mạch 20 mg. Uống một liều 40 mg vào buổi tối ức chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Bài tiết acid ở dạ dày trong 24 giờ bị ức chế khoảng 70%.

Do làm giảm thể tích bài tiết acid dạ dày, famotidin gián tiếp gây giảm bài tiết pepsin (phụ thuộc liều). Famotidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày khi bị kích ứng bởi một số thuốc như aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Nồng độ famotidin từ 128 - 1024 microgam/ml là cần thiết để ức chế sự tăng trưởng của một số chủng *Helicobacter pylori*.

Dược động học

Sau khi uống, famotidin được hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chuyển hóa bước đầu ít, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%. Thức ăn có thể làm tăng nhẹ và các thuốc kháng acid có thể làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng không quan trọng trong lâm sàng. Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong khoảng 1- 4 giờ. Ức chế bài tiết acid thấy rõ trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Sau khi uống một liều 20 mg hoặc 40 mg, thời gian ức chế bài tiết từ 10 đến 12 giờ.

Khoảng 15 - 20% famotidin liên kết với protein huyết tương. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ là 2,5 - 4,0 giờ. Ở người suy thận có độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút, nửa đời thải trừ có thể hơn 20 giờ.

Một phần nhỏ famotidin bị chuyển hóa ở gan thành famotidin S-oxid không còn tác dụng. Thải trừ chủ yếu qua thận theo đường lọc qua cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Khoảng 25 - 30% liều uống hoặc 65 - 80% liều đưa qua đường tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Famotidin cũng tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Loét tá tràng thể hoạt động. Điều trị duy trì trong loét tá tràng.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh lý tăng bài tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), đa u tuyến nội tiết.

Làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famotidin, các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Giảm triệu chứng khi dùng famotidin không có nghĩa loại trừ được khối u ác tính ở dạ dày.

Dùng thận trọng, điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa các liều dùng ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa hoặc nặng vì đã gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương ở các bệnh nhân này.

Điều trị bằng các thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày có thể làm tăng nguy cơ viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Khi tự điều trị (không có đơn thuốc) các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày, nếu thấy nuốt khó, nôn ra máu, phân đen hoặc có máu, hoặc các triệu chứng vẫn còn dai dẳng sau 2 tuần dùng thuốc, phải ngừng dùng thuốc và đến thầy thuốc khám bệnh. Không tự điều trị cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Famotidin qua được nhau thai. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng famotidin trong thời kỳ mang thai, vì vậy chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Famotidin bài tiết qua sữa mẹ. Vì có khả năng gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ, người mẹ phải quyết định ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc, hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Famotidin thường dung nạp tốt, không ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc, rất ít ảnh hưởng đến nồng độ prolactin huyết thanh và không có tác dụng kháng androgen. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao gấp đôi trong thời gian vài tháng có thể gây tăng prolactin máu và căng ngực. Đặc biệt ở trẻ em dưới 1 tuổi, triệu chứng kích động và nôn có xảy ra với tần xuất cao, có thể lên tới 14%.

Tác dụng không mong muốn khi dùng đường uống thường tương tự như khi dùng đường tĩnh mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, mệt mỏi, suy nhược.

Tim mạch: Loạn nhịp, nghẽn nhĩ - thất, đánh trống ngực, tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Enzym gan bất thường, buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu trong bụng, ợ nóng, đầy hơi, ợ hơi, khô miệng.

Phản ứng quá mẫn: Choáng phản vệ, phù mạch, phù mắt, phù mặt, mày đay, phát ban, xung huyết kết mạc.

Cơ xương: Đau cơ xương bao gồm chuột rút, đau khớp.

Thần kinh: Co giật toàn thân, rối loạn tâm thần như ảo giác, lú lẫn, kích động, trầm cảm, lo âu, dị cảm, mất ngủ, ngủ gà. Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận.

Thận: Tăng BUN hoặc nồng độ creatinin huyết thanh, protein niệu.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng bilirubin toàn phần trong huyết thanh. Thay đổi nồng độ protein và cholesterol huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Da: Rụng tóc, trứng cá, ngứa, khô da, đỏ ửng, kích ứng nhẹ tại vị trí tiêm.

Giác quan: Ù tai, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Liệt dương, chứng vú to ở đàn ông, suy giảm tình dục. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ tác dụng không mong muốn này ở những người bệnh dùng famotidin không lớn hơn những người dùng placebo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có thông tin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famotidin thường dùng đường uống. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm cho người bệnh ở trong bệnh viện trong trường hợp tăng tiết acid bệnh lý hoặc loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được. Có thể phối hợp với thuốc kháng acid để giảm đau nếu cần.

Đường uống:

Loét tá tràng thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ, hoặc có thể dùng mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần. Hầu hết bệnh khỏi trong vòng 4 tuần, một số cần điều trị dài hơn, trong 6 - 8 tuần.

Điều trị duy trì sau khi vết loét tá tràng cấp đã liền để giảm tái phát: Mỗi ngày uống một lần 20 mg vào giờ đi ngủ.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ. Hầu hết người bệnh có thể liền hoàn toàn vết loét trong vòng 8 tuần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Trào ngược dạ dày - thực quản:

Người lớn: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần, cho tới 6 tuần. Trường hợp viêm thực quản có trợt loét do trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần 20 hoặc 40 mg, ngày 2 lần, cho tới 12 tuần. Điều trị duy trì để giảm tái phát: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày 1 mg/kg, chia làm 2 lần, có thể tăng tới 40 mg, ngày 2 lần.

Trẻ dưới 1 tuổi: Có tài liệu ghi có thể dùng đường uống dạng hỗn dịch để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi:

Trẻ < 3 tháng: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg, cho tới 4 tuần.

Trẻ từ 3 tháng tới 1 tuổi: Mỗi lần uống 0,5 mg/kg, ngày 2 lần, cho tới 4 tuần.

Chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng trên 4 tuần ở trẻ dưới 1 tuổi.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị (hội chứng Zollinger-Ellison, đa u tuyến nội tiết):

Liều uống dựa trên đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Liều khởi đầu ở người lớn mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ uống một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh, liều khởi đầu có thể cần cao hơn. Phải điều chỉnh liều theo từng người bệnh và thời gian điều trị kéo dài theo yêu cầu lâm sàng. Thông thường, khoảng liều uống mỗi lần từ 20 - 160 mg, cách mỗi 6 giờ. Liều tối đa có thể tăng tới 800 mg/ngày, chia làm nhiều lần, đã được dùng ở một số bệnh nhân nếu gặp bệnh nặng.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc): Để làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày xảy ra không thường xuyên, hoặc phòng các triệu chứng như vậy do thức ăn hoặc đồ uống ở trẻ em từ 12 tuổi trở lên, mỗi lần uống 10 - 20 mg, ngày 1 hoặc 2 lần. Khi dùng với mục đích phòng ngừa, uống trước khi ăn 10 phút - 1 giờ. Không tự điều trị quá 2 tuần.

Điều chỉnh liều ở người suy thận nặng:

Với người suy thận mức độ trung bình (hệ số thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) hoặc suy thận mức độ nặng (hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), liều famotidin có thể giảm xuống còn một nửa so với liều thông thường hoặc khoảng cách dùng thuốc phải kéo dài tới 36 - 48 giờ tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Đường tiêm:

Loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được:

Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho tới khi có thể uống được.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: 0,25 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút, cách 12 giờ một lần, tới tổng liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị: Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh cần liều khởi đầu cao hơn. Sau đó điều chỉnh liều theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa loãng 20 mg famotidin với natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác tới 5 hoặc 10 ml, tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 2 phút.

Truyền tĩnh mạch: 20 mg famotidin pha trong 100 ml dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác, truyền trong thời gian từ 15 đến 30 phút.

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ trường hợp suy thận.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid:

Thức ăn làm tăng nhẹ và thuốc kháng acid làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng các tác dụng này không ảnh hưởng quan trọng đến tác dụng lâm sàng. Famotidin có thể dùng đồng thời với thuốc kháng acid. Tuy nhiên, giống như các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác, tác dụng của famotidin trên pH dạ dày có thể ảnh hưởng tới hấp thu của một số thuốc khác.

Tác dụng đến sự thanh thải thuốc ở gan:

Khác với cimetidin và ranitidin, famotidin không ức chế chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P_{450} ở gan của các thuốc warfarin, theophylin, phenytoin, diazepam và procainamid. Famotidin cũng không tác động đến chuyển hóa, độ thanh thải và nửa đời của aminopyrin hay antipyrin.

Tránh dùng đồng thời famotidin với delavirdin, erlotinib, mesalamin.

Famotidin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của saquinavir.

Famotidin có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống nấm (dẫn xuất azol), atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, dasatinib, delavirdin, erlotinib, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir.

Tương tác thuốc - thức ăn: Hạn chế dùng thức ăn và đồ uống chứa nhóm xanthin. Tránh dùng rượu (có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và thuốc bột để pha hỗn dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng 25ºC (có thể trong khoảng 15 - 30ºC), tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Hỗn dịch uống đã pha bảo quản dưới 30ºC, tránh để đông băng. Hỗn dịch sau khi pha để được 30 ngày.

Thuốc tiêm: Trước khi dùng, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8ºC. Nếu bị đông băng, phải để tan đông ở nhiệt độ phòng.

Có thể pha loãng famotidin trong nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, Ringer lactat. Sau khi pha loãng, dung dịch tiêm famotidin phải được sử dụng ngay hoặc để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 48 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều cấp của famotidin. Các biểu hiện khi gặp quá liều tương tự như các tác dụng không mong muốn thường gặp trong lâm sàng.

Ở người bệnh tăng tiết dịch vị bệnh lý đã uống tới 800 mg famotidin/ngày cũng chưa thấy xảy ra các biểu hiện ngộ độc nặng.

Điều trị: Biện pháp thông thường là loại trừ thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa và theo dõi lâm sàng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Famotidin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

FENTANYL

Tên chung quốc tế: Fentanyl.

Mã ATC: N01A H01, N02A B03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm: 100 microgam, 200 microgam fentanyl citrat.

Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 100 mg/2 ml ; 500 mg/10 ml.

Miếng dán: Miếng dán giải phóng 25 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 50 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 75 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 100 microgam/giờ/trong 72 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fentanyl là một opioid tổng hợp. Fentanyl được dùng trước, trong và ngay sau mổ để giảm đau. Thuốc còn được dùng để phòng hoặc làm giảm thở nhanh và giảm cơn sảng cấp sau mổ. Fentanyl citrat được dùng theo đường tiêm để giảm lo âu và tiết nhiều mồ hôi trước khi mổ và được dùng để bổ sung cho gây mê toàn thân hoặc gây tê cục bộ. Fentanyl cũng rất có ích trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông. Fentanyl là thuốc giảm đau mạnh kiểu gây ngủ morphin, tác dụng giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin. Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress. Fentanyl giảm đau nhanh tối đa

khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ, đồng thời ức chế hô hấp. Giống như các dạng opioid khác, fentanyl có thể làm cơ co cứng và tim đập chậm.

Dược động học:

Fentanyl được hấp thu tốt qua da, qua niêm mạc miệng, qua đường tiêm. Sau khi được tiêm tĩnh mạch liều tới 100 microgam, tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, tác dụng gây mê tối đa đạt sau vài phút và kéo dài 30 - 60 phút. Nếu được tiêm bắp thịt, tác dụng của thuốc xuất hiện sau 7 - 15 phút và kéo dài 1 - 2 giờ. Tác dụng ức chế hô hấp có thể tồn tại lâu hơn tác dụng giảm đau. Lượng fentanyl tồn dư trong cơ thể có thể làm tăng tác dụng của liều tiếp theo. Người ta cho rằng sự tái phân bố là nguyên nhân chính làm tác dụng ngắn của fentanyl. Sau khi được tiêm tĩnh mạch, fentanyl từ máu nhanh chóng tới phổi và cơ vân rồi tới các phần mỡ ở sâu hơn. Sau đó, thuốc lại từ các nơi này được chuyển từ từ vào vòng đại tuần hoàn. Liều cao hoặc nhiều liều nhắc lại có thể gây tích tụ thuốc và làm tác dụng của thuốc kéo dài.

80 - 85% thuốc gắn vào protein huyết tương (α_1-acid glycoprotein, albumin và lipoprotein). Phần fentanyl tự do trong huyết tương tăng khi cơ thể bị nhiễm acid.

Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định là 4 - 6 lít/kg.

Fentanyl được hấp thu qua niêm mạc miệng (25%) và chậm hơn ở niêm mạc ống tiêu hóa. Lượng thuốc được hấp thu ở ruột phụ thuộc vào từng cá thể (lượng nước bọt, nuốt nhiều hay ít). Sinh khả dụng và nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc do hấp thu ở ruột thấp hơn so với theo đường niêm mạc miệng. Nói chung, sinh khả dụng khi dùng viêm ngậm là khoảng 50%. Các tác dụng an thần, chống lo âu, giảm đau xuất hiện sau 5 - 15 phút, đạt tới đỉnh sau 20 - 50 phút, các tác dụng dược lý (ví dụ ức chế hô hấp) có thể kéo dài vài giờ sau khi dùng 1 liều.

Sử dụng miếng dán có mục đích làm giải phóng fentanyl ở mức tương đối ổn định là 25 microgam/giờ (trên miếng dán có diện tích 10 cm_2 hoặc 6,25 cm_2). Tuy nhiên, lượng thuốc được hấp thu tùy thuộc vào từng người. Trước hết, thuốc ngấm và bão hòa vào da ngay dưới chỗ dán; sau đó đọng ở các lớp trên của da. Nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng chậm, đạt mức ổn định sau 12 - 24 giờ và được duy trì tương đối hằng định trong thời gian dán thuốc còn lại (tổng thời gian là 72 giờ).

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi dán. Thân nhiệt tăng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (nồng độ tăng thêm 1/3 khi thân nhiệt là 40^oC). Nồng độ ổn định trong huyết thanh của thuốc sau khi dán liên tiếp thay đổi theo cá thể, phụ thuộc vào tính thấm của da và độ thanh thải thuốc của cơ thể.

Fentanyl còn được dùng trong gây mê ngoài màng cứng ở các cơ sở chuyên khoa.

Fentanyl được chuyển hóa mạnh ở gan (bởi isoenzym CYP3A4 ở cytochrom P_{450}) và ở niêm mạc ruột. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Fentanyl phân bố một phần trong dịch não tủy, nhau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Thuốc chỉ được dùng theo đúng chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc.

Chỉ định

Giảm đau trong và sau phẫu thuật.

Chú ý:

Dạng thuốc tiêm được dùng để làm giảm lo âu, an thần trước mổ và bổ trợ cho gây mê; trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông.

Dạng viên ngậm được dùng để giảm đau mạn tính ở bệnh nhân bị ung thư có dung nạp opiat. Không dùng dạng này để giảm đau cấp tính, đau sau mổ cho người không dung nạp opiat do nguy cơ làm suy hô hấp.

Dạng miếng dán được dùng để điều trị đau mạn tính vừa, nặng cần giảm đau bằng opiat (ví dụ đau do ung thư) do các thuốc giảm đau khác không có tác dụng và cần dùng liên tục opiat trong thời gian dài. Chỉ dùng cho người có dung nạp opiat để tránh nguy cơ bị suy hô hấp có thể gây chết người.

Chống chỉ định

Ứ đọng đờm - suy hô hấp (nếu không có trang bị hỗ trợ hô hấp).

Đau nhẹ (trong trường hợp này, nên dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen, thuốc giảm đau không steroid).

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Các trường hợp bệnh phổi mạn tính.

Chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não.

Bệnh tim (nhịp tim chậm).

Trầm cảm.

Nghiện rượu, ma túy.

Người không dung nạp opiat (các tai biến hay xảy ra và nặng hơn ở người không dung nạp opiat).

Luôn luôn theo dõi đề phòng suy hô hấp, khi cần thì phải làm hô hấp nhân tạo.

Các loại thuốc dán có thể gây bỏng khi bệnh nhân cần chụp IRM, vì vậy phải bóc miếng dán trước khi đi chụp IRM.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau opioid có thể gây ức chế hô hấp của thai nhi, tác dụng này có thể kéo dài; bởi vậy không dùng cho phụ nữ mang thai. Với phụ nữ sắp sinh (2 – 3 giờ trước khi sinh), fentanyl chỉ được chỉ định trong các trường hợp thật cần sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng của mẹ và con. Có tài liệu khuyên không nên dùng.

Thời kỳ cho con bú

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù có trong sữa mẹ, nhưng ở liều điều trị fentanyl không gây tác động đối với trẻ đang bú. Có tài liệu khuyên không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sảng khoái.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.

Tiết niệu: Đái khó.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp, suy tâm thu.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngạt, thở nhanh.

Cơ xương: Co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung cơ.

Mắt: Co đồng tử

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phản vệ, co thắt phế quản, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Co thắt thanh quản.

Tuần hoàn: Giảm nhịp tim và suy tim có thể tăng nếu người bệnh đang dùng thuốc điều trị kháng cholinergic, hoặc fentanyl kết hợp với các thuốc giãn cơ (hủy thần kinh đối giao cảm).

Có thể làm giảm nguy cơ cứng cơ nếu tiêm tĩnh mạch chậm và được chỉ định dùng các thuốc benzodiazepin trước khi dùng fentanyl. Có thể xảy ra suy hô hấp thứ cấp sau mổ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp tim chậm: Dùng atropin.

Suy hô hấp: Trong khi mổ, nếu suy hô hấp vẫn còn sau khi mổ thì phải hô hấp nhân tạo kéo dài. Ngoài ra có thể phải tiêm tĩnh mạch naloxon. Phải dò liều naloxon thật cẩn thận để đạt hiệu quả mong muốn mà không ảnh hưởng đến việc kiểm soát đau sau mổ hoặc không gây tác dụng không mong muốn khác như tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Liều khởi đầu có thể là 0,5 microgam naloxon/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch. Phải tiếp tục theo dõi suy hô hấp để tiêm bổ sung naloxon nếu cần. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể liên tục kiểm soát được các tác dụng không mong muốn của opioid.

Hạ huyết áp: Bồi phụ nước và điện giải. Đặt người bệnh ở tư thế máu dễ trở về tim, nếu điều kiện mổ cho phép. Nếu cần thiết, tiêm thuốc tăng huyết áp (trong hoặc sau mổ) và/hoặc naloxon (chỉ tiêm sau mổ).

Cứng cơ: Tiêm thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và hỗ trợ hô hấp hoặc có thể tiêm naloxon.

Những biện pháp hỗ trợ khác cần phải sử dụng nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Fentanyl chỉ dùng ở bệnh viện do cán bộ có kinh nghiệm về gây mê bằng đường tĩnh mạch, gây tê ngoài màng cứng và quen xử trí các tai biến của thuốc giảm đau opioid. Cơ sở phải có sẵn thuốc đối kháng opioid, thuốc hồi sức, phương tiện đặt nội khí quản và oxygen, trong và sau khi dùng fentanyl.

Với viên ngậm: Chỉ dùng kéo để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng (không quá 15 phút); đặt viên thuốc giữa má và cung lợi dưới; không nhai, nuốt viên thuốc; có thể chuyển viên thuốc sang phía má bên kia.

Với miếng dán: Phải dán trên chỗ da khô, da lành, không có long, không hở ra ngoài trời, bề mặt phẳng (vùng ngực, lưng, lườn, cánh tay; dùng tay ấn lên miếng dán trong 30 giây, đảm bảo cho toàn bộ miếng dán nhất là các góc đều tiếp xúc; với trẻ nhỏ và người có rối loạn ý thức thì phải dán miếng dán ở chỗ không thể bị bệnh nhân lấy ra và cho vào miệng.

Với vùng da dán thuốc: Không được cạo lông mà phải nhổ lông; chỉ rửa vùng này bằng nước sạch, không dùng xà phòng, dầu, dung dịch tẩy, cồn hay hóa chất để tránh bị kích thích. Sau khi dán thuốc, bệnh nhân có thể tắm, gội hay bơi nhưng cần tránh phơi nắng, tránh tắm nước nóng, tránh để vùng có dán thuốc bị chiếu nhiệt trực tiếp vì sẽ làm tăng hấp thu thuốc, có thể dẫn đến quá liều. Phải luân chuyển vị trí dán thuốc, không dán mãi ở 1 chỗ hoặc dán đè lên chỗ dán cũ.

Liều dùng:

Liều lượng dao động tùy theo phẫu thuật và đáp ứng của người bệnh.

Dùng cho tiền mê: 50 - 100 microgam có thể tiêm bắp 30 - 60 phút trước khi gây mê, tuy nhiên thường hay tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất từ 1 đến 2 phút.

Bổ trợ trong gây mê: Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tiểu, trung hoặc đại phẫu thuật và có hỗ trợ hô hấp hay không. Với người bệnh tự thở: 50 – 200 microgam, sau đó tùy theo tình hình có thể bổ sung 50 microgam, 30 phút sau. Với liều trên 200 microgam, suy hô hấp đã có thể xảy ra. Với người bệnh được hô hấp hỗ trợ có thể dùng liều khởi đầu từ 300 - 3 500 microgam (tới 50 microgam/kg thể trọng), sau đó từng thời gian bổ sung 100 - 200 microgam tùy theo đáp ứng của người bệnh. Liều cao thường áp dụng trong mổ tim và các phẫu thuật phức tạp về thần kinh và chỉnh hình có thời gian mổ kéo dài.

Giảm đau sau phẫu thuật, bồn chồn, nhịp tim nhanh, thở nhanh, sảng cấp: 50 - 100 microgam tiêm tĩnh mạch, có thể nhắc lại sau 1 - 2 giờ nếu cần.

Với người cao tuổi phải giảm liều.

Với trẻ em (từ 2 - 12 tuổi): Trường hợp không có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu từ 3 - 5 microgam/kg thể trọng, liều bổ sung 1 microgam/kg; trường hợp có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu có thể tăng lên là 15 microgam/kg thể trọng hoặc có thể dùng liều 2 - 3 microgam/kg.

Tương tác thuốc

Fentanyl citrat có những tương tác giống như tương tác của các opiat.

Sử dụng fentanyl đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 như một số kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), dẫn xuất azol (ví dụ: fluconazol, itraconazol, ketoconazol), các thuốc ức chế protease trong điều trị HIV (như fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir), amiodaron, aprepitant, diltiazem, nefazodon, verapamil, nước bưởi có thể làm tăng sinh khả dụng và làm giảm thanh thải fentanyl. Điều này có thể dẫn đến kéo dài tác dụng opiat của thuốc, kể cả ức chế hô hấp gây tử vong.

Ngược lại, dùng fentanyl đồng thời với các thuốc kích thích CYP 3A4 có thể làm giảm tác dụng của fentanyl.

Tác dụng giảm đau của fentanyl tăng bởi các tác nhân ức chế thần kinh trung ương như: Rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin.

Tác dụng trên đường tiêu hóa của fentanyl làm giảm hấp thu một số thuốc:

Mexiletin, metoclopramid.

Huyết áp giảm mạnh thường xảy ra khi phối hợp fentanyl với thuốc chẹn beta-adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm fentanyl citrat bền khi bảo quản ở điều kiện thường, tránh ánh sáng.

Hỗn hợp trộn fentanyl với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% có độ ổn định trong 30 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 23ºC.

Phải giữ bao bì lành lặn, xa tầm với của trẻ.

Tương kỵ

Fentanyl citrat tương kỵ với thiopenton, methohexiton natri.

Kết tủa sẽ tạo thành khi tiêm truyền fentanyl phối hợp với droperidol ngay sau khi tiêm nafcilin natri.

Fentanyl citrat tương hợp với dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp ngộ độc, để người bệnh nằm thoải mái, điều trị suy hô hấp và sốc.

Sau đó dùng thuốc giải độc naloxon hydroclorid: 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch, nhắc lại sau mỗi 2 - 3 phút, có thể dùng với liều 10 mg. Naloxon có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch.

Thông tin quy chế

Fentanyl có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Thuốc gây nghiện.

FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole.

Mã ATC: D01A C15; J02A C01.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén, viên nang 50 mg, 100 mg, 150mg, 200 mg; lọ 350 mg, 1400 mg bột tinh thể để pha 35 ml hỗn dịch; hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.

Dạng tiêm (chỉ dùng để truyền tĩnh mạch): Lọ 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch dextrose 5%, lọ 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới.

Fluconazol có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA).

Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P_{450} 14-alpha-demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P_{450} của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P_{450} của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochom P_{450} của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú.

Phổ kháng nấm:

Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis, Candida* spp., *Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton* spp., *Histoplasma capsulatum, Microsporum* spp. và *Trichophyton* spp..

In vitro, fluconazol không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus*; *Scopulariopsis* (bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*) thường kháng fluconazol.

Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

Dược động học

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 10 ngày. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol khác (ví dụ như ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng của pH dịch vị.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương; Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỷ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỷ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời thải trừ khoảng 30 giờ (dao động trong khoảng 20 - 50 giờ), và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm phân.

Chỉ định

Fluconazol được chỉ định trong điều trị các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces, Coccidioides immitis*

và *Histoplasma,* một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân…) gây ra bởi *Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton.*

Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.

Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan…), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides immitis*) ở người bệnh nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluconazol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dừng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân.

Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *C. albicans*), bao gồm *C.krusei*, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dị dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn.

Tỷ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các tác dụng không mong muốn thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%), mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần dừng thuốc tương tự giữa hai nhóm. Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với tác dụng không mong muốn vì thuốc đã được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens - Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali máu, phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Do hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa nên liều uống thuốc hàng ngày cũng bằng liều truyền tĩnh mạch. Nói chung chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol cho người bệnh không dung nạp hoặc không thể dùng thuốc bằng đường uống.

Chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol một lần/ngày, với tốc độ truyền không quá 200 mg/giờ.

Thời điểm uống fluconazol không liên quan đến bữa ăn.

Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não do *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

Liều dùng:

Liều cho người lớn:

Nấm Candida:

Miệng - hầu: Uống 50 mg, 1 lần/ngày trong 7 đến 14 ngày hoặc dùng liều cao:

Ngày đầu 200 mg, uống 1 lần; những ngày sau: 100 mg/ngày, uống 1 lần, trong thời gian ít nhất 2 tuần.

Thực quản: Giống như liều ở trên, trong ít nhất 3 tuần và thêm ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Nấm toàn thân: Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 mg/lần/ngày, trong thời gian ít nhất 4 tuần và ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Một số người bệnh bị nấm *Candida* đường niệu và màng bụng có thể dùng liều 50 - 200 mg/ngày.

Âm hộ - âm đạo: Uống một liều duy nhất 150 mg.

Nấm da

Uống 50mg, 1 lần/ngày, kéo dài đến 6 tuần

Viêm màng não do Cryptococcus:

Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 - 400 mg/lần/ngày. Điều trị ít nhất 10 - 12 tuần sau khi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính.

Dự phòng nhiễm nấm:

Để phòng ngừa nấm *Candida* ở bệnh nhân ghép tủy hoặc bệnh nhân ung thư, liều fluconazol khuyên dùng là 400 mg/lần/ngày. Với người bệnh được tiên đoán sẽ giảm bạch cầu hạt trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính ít hơn 500/mm^3), phải bắt đầu uống fluconazol dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục uống 7 ngày nữa sau khi lượng bạch cầu trung tính đã vượt quá 1000/mm^3.

Để dự phòng nhiễm nấm trên bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch, liều fluconazol là 50 - 400 mg/ngày đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều cho trẻ em:

Trẻ sơ sinh:

2 tuần đầu sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 72 giờ/lần.

2 - 4 tuần sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 48 giờ/lần.

Trẻ em:

Dự phòng: 3 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm bề mặt và 6 - 12 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm toàn thân.

Điều trị: 6 mg/kg/ngày. Trong các trường hợp bệnh dai dẳng có thể cần tới 12 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Không được dùng quá 600 mg mỗi ngày.

Liều cho người suy thận:

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ% liều khuyên dùng
> 50	100
< 50 và không kèm thẩm tách máu	50
Người bệnh thẩm tách máu	100 sau mỗi lần thẩm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thẩm phân máu xong vì mỗi lần thẩm phân kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%.

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

Tương tác thuốc

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrom P_{450} cần thiết cho chuyển hóa rifabutin.

Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol. (Tuy nhiên, astemizol hiện nay không còn được lưu hành trên thị trường) *Cisaprid:* Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophylin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương:

Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biểu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biểu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén fluconazol trong các đồ đựng kín và giữ ở nhiệt độ thích hợp từ 15ºC đến 30ºC.

Bảo quản bột fluconazol để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ dưới 30ºC. Sau khi pha chế, không cần giữ các hỗn dịch ở tủ lạnh và tránh làm đông băng. Hỗn dịch này bền vững trong 14 ngày, khi giữ ở nhiệt độ từ 5ºC đến 30ºC; quá thời gian này thuốc phải loại bỏ không được dùng.

Fluconazol truyền tĩnh mạch được đựng trong các chai thủy tinh hoặc chai nhựa và giữ ở nhiệt độ thích hợp giữa 15ºC và 30ºC và ổn định trong 24 tháng (chai thủy tinh) hoặc 18 tháng (chai nhựa) sau ngày xuất xưởng.

Tương kỵ

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Nếu chẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quá liều thì phải đưa người bệnh đến bệnh viện và giám sát cẩn thận ít nhất 24 giờ, phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ kali huyết và làm các xét nghiệm về gan, thận.

Nếu có bằng chứng tổn thương gan hoặc thận, người bệnh phải nằm viện cho đến khi không còn nguy hiểm có thể xảy ra cho các bộ phận này.

Trong 8 giờ đầu sau khi dùng thuốc nếu không có biểu hiện quá liều hoặc dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác không giải thích được thì có thể không cần giám sát tích cực nữa. Phải theo dõi tình trạng hô hấp, tuần hoàn cho đến khi người bệnh tỉnh táo, thở bình thường và mọi thứ ổn định.

Trường hợp quá liều trầm trọng nên tiến hành thẩm phân máu.

Thông tin quy chế

Fluconazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

FLUTICASON PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Fluticasone propionate.

Mã ATC: D07A C17, R01A D08, R03B A05.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem 0,05%; thuốc mỡ 0,005%; thuốc xịt mũi 0,05%; thuốc phun sương dùng để hít mỗi liều: 44 microgam, 110 microgam và 220 microgam fluticason propionat; thuốc bột để hít liều cố định: 50 microgam/liều, 100 microgam/liều, 250 microgam/liều; thuốc bột để hít có salmeterol xinafoat: 100 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 250 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 500 fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat mỗi lần hít.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluticason propionat là một corticosteroid tổng hợp có nguyên tử fluor gắn vào khung steroid. Fluticason propionat chủ yếu có tác dụng của glucocorticoid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là sự phối hợp 3 tính chất quan trọng: chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc một phần do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid giảm viêm bằng cách làm ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bổ thể, đối kháng tác dụng của histamin và sự giải phóng kinin từ các cơ chất, giảm tăng sinh các nguyên bào sợi, giảm lắng đọng colagen và sau đó giảm tạo thành sẹo ở mô.

Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống phân bào ở nguyên bào sợi da và biểu bì.

Fluticason propionat là corticosteroid dùng tại chỗ có độ thanh thải bước đầu qua gan rất lớn, dẫn đến khả dụng sinh học toàn thân rất thấp. Điều đó làm giảm nguy cơ tác dụng phụ toàn thân sau khi dùng thuốc theo đường hít, ngay cả khi hít với liều rất cao.

Điều trị hen: Viêm là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của hen, hiệu quả trong điều trị hen của glucocorticoid là do tác dụng chống viêm của thuốc.

Glucocorticoid không có tác dụng trong điều trị cơn hen cấp, nhưng rất cần để ngăn ngừa những cơn hen mới. Dạng phun sương dùng theo đường hít của fluticason propionat được chỉ định để điều trị duy trì phòng ngừa cơn hen. Thuốc còn được chỉ định cho những người bệnh cần phải dùng corticosteroid theo đường uống để điều trị hen; theo thời gian, nhiều người trong số họ có thể giảm liều hoặc không cần dùng corticosteroid theo đường uống.

Những người bệnh hen mà cần phải dùng chất chủ vận beta 2- adrenergic như salbutamol hoặc terbutalin từ 4 lần/tuần trở lên, cũng cần phải điều trị lâu dài với

glucocorticoid theo đường hít. Với mục đích này ta nên chọn những glucocorticoid có tác dụng toàn thân rất ít như fluticason propionat.

Những người bệnh hen đã được điều trị duy trì bằng glucocorticoid theo đường hít cho thấy triệu chứng hen được cải thiện và giảm được số lần phải "điều trị cấp cứu" bằng thuốc chủ vận beta - adrenergic.

Fluticason propionat có tác dụng tương đối nhanh và cải thiện được tình trạng hen trong vòng 24 giờ sau khi hít thuốc, mặc dù vẫn chưa đạt được tác dụng tối đa trong 1 - 2 tuần hoặc lâu hơn sau khi bắt đầu điều trị. Sự cải thiện, có nghĩa là giảm tính tăng phản ứng của phế quản, có thể tiếp tục trong một số tháng. Với mọi người bệnh, cần phải điều chỉnh về liều thấp nhất có hiệu quả, khi hen đã ổn định, để giảm tác dụng phụ. Những người bệnh mà không đáp ứng đủ với liều ban đầu sau 2 tuần điều trị có thể dùng liều cao hơn. Sự an toàn và hiệu quả khi hít fluticason propionat vượt quá liều khuyến cáo vẫn chưa được xác định.

Điều trị thất bại thường do hít không đúng kỹ thuật, vì vậy điều rất quan trọng là thầy thuốc phải huấn luyện cho người bệnh biết cách sử dụng đúng. Sử dụng buồng hít khi dùng liều cao corticosteroid theo đường hít sẽ làm giảm tác dụng phụ và cải thiện hiệu quả hít.

Điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc theo mùa: Tác dụng của fluticason propionat trong điều trị viêm mũi dị ứng là do thuốc làm giảm giải phóng các chất trung gian gây viêm, các chất đó tạo ra các triệu chứng dị ứng như ngứa, hắt hơi, chảy nước mũi và phù.

Người bệnh phải sử dụng thuốc theo khoảng cách đều đặn như hướng dẫn vì hiệu quả điều trị tùy thuộc vào việc sử dụng thuốc đều đặn.

Các triệu chứng thường nhẹ bớt trong vòng 12 - 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc, tuy nhiên ở một số người bệnh phải tới 2 - 4 ngày sau mới đạt được hiệu quả điều trị tối đa.

Có thể cần phải điều trị thêm bằng uống các thuốc kháng histamin và/hoặc dùng tại chỗ thuốc chống ngạt mũi cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng.

Ở một số người bị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, đặc biệt những người đang có bệnh hen, có thể cần phải điều trị đồng thời liên tục với corticosteroid theo đường uống hoặc hít qua vùng miệng, thuốc giãn phế quản, kháng histamin, chống ngạt mũi để đạt được hiệu quả tối đa.

Có thể xảy ra giảm nhanh tác dụng chống viêm của các corticosteroid khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tới được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, sự hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thấm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân. Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Sinh khả dụng tương đối của thuốc sau khi phun mũi trung bình là dưới 2%.

Nếu được hít theo đường miệng thì thuốc vào máu qua phổi và khả dụng sinh học của thuốc là 18%.

Qua da, niêm mạc mũi, và phổi, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào cơ, gan, da, ruột, và thận. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn sẽ được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không thay đổi và dưới dạng chất chuyển hóa qua thận, một lượng nhỏ chất chuyển hóa (dưới 5%) được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh hen.

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi dị ứng theo mùa, gây ra bởi lắng đọng dị nguyên trên niêm mạc mũi dẫn đến phản ứng quá mẫn tức thì.

Polyp mũi.

Bệnh phổi mạn tính gây tắc nghẽn (COPD) có viêm phế quản mạn tính (kết hợp với salmeterol xinafoat).

Các bệnh về da:

Eczema: Eczema atopi, eczema tiết bã, eczema hình đĩa.

Viêm da, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh.

Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến mảng lan rộng).

Liken phẳng, lupus ban đỏ hình đĩa.

Bệnh khác: Fluticason propionat còn được dùng theo đường uống để điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhiễm nấm ở vùng bôi thuốc.

Loét ở vùng bôi thuốc.

Herpes, thủy đậu.

Không sử dụng thuốc với mục đích làm giảm co thắt phế quản cấp cho người bệnh hen.

Không dùng làm thuốc đầu tiên để điều trị cơn hen nặng hoặc những giai đoạn hen cấp khác cần phải dùng những biện pháp mạnh.

Không sử dụng thuốc vào niêm mạc mũi cho viêm mũi không dị ứng.

Không sử dụng thuốc bôi da cho trứng cá đỏ.

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm cơn hen xuất hiện trở lại.

Có thể gây suy tuyến thượng thận khi dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Không dùng tra mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Khi sử dụng thuốc phun niêm mạc mũi trong điều trị viêm mũi và thuốc hít trong điều trị hen:

Những người sử dụng fluticason propionat vài tháng hoặc lâu hơn có thể bị nhiễm nấm *Candida* hoặc những tác dụng phụ của thuốc lên niêm mạc mũi (khi dùng thuốc phun mũi) hoặc nhiễm nấm *Candida* ở họng (khi dùng theo đường hít để điều trị hen). Khi nhiễm nấm phát triển, cần điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cho người bệnh.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid theo đường hô hấp cho người nhiễm lao thể ẩn hoặc lao hoạt động ở đường hô hấp.

Vì glucocorticoid ức chế quá trình lành vết thương, những người vừa mới bị loét vách mũi, phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi không nên sử dụng fluticason propionat cho đến khi lành vết thương.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Khi dùng fluticason propionat trên mảng da rộng không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Những người bệnh bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.

Dùng fluticason propionat trên các vết thương nhiễm khuẩn mà không cho thêm kháng sinh thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn lan rộng.

Đối với trẻ em:

Trẻ em dễ bị suy giảm trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và mắc hội chứng dạng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy tuyến vỏ thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, khi dùng cho trẻ em phải hạn chế ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết dùng cho người mang thai có bệnh về da, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất.

Fluticason propionat còn được sử dụng cho người mang thai bị bệnh hen vì hen gây thiếu oxy dẫn đến nguy hiểm cho bào thai. Glucocorticoid với liều điều trị bình thường có nguy cơ thấp gây quái thai ở người. Liều cao corticosteroid dùng toàn thân có thể có nguy cơ thấp gây giảm sản thượng thận ở trẻ sơ sinh, nhưng có lẽ không có nguy cơ này khi dùng bất kỳ một dạng nào theo đường hít, đặc biệt khi dùng fluticason propionat.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú.

Khi điều trị thuốc tại chỗ cho người mẹ cho con bú, thuốc không gây tác hại cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Fluticason propionat ít gây tác dụng phụ, nhưng như tất cả các corticosteroid dùng tại chỗ, thuốc có thể gây quá mẫn hoặc kích thích tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Chảy máu cam, nóng rát mũi, nước mũi có máu, viêm họng, kích thích mũi và ngạt mũi.

Khác: Đau đầu.

Khi sử dụng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* họng miệng, kích thích họng, viêm họng, giọng khàn, ngạt mũi, viêm xoang, chảy nước mũi, đau xoang mũi, tổn thương ở miệng giống nhiễm *Candida*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: Đau đầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Hắt hơi, chảy mũi, khô mũi, viêm xoang, viêm phế quản, loét mũi, tổn thương vách mũi.

Khác: Chóng mặt, bệnh về mắt, vị khó chịu, buồn nôn, nôn, nổi mày đay.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Da: Teo da, vân da, nhiễm khuẩn thứ phát, nốt sần, viêm da ở mặt, da nhạy cảm, ngứa, khô da, bỏng, kích ứng, viêm nang, mụn trứng cá, trứng cá đỏ, giảm sắc tố da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Khi phun thuốc mũi, hoặc hít thuốc

Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* ở mũi và/hoặc họng, co thắt phế quản.

Khác: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Khi bôi thuốc trên da:

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận.

Da: Nổi ban, rậm lông, nhạy cảm.

Nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hít thuốc, khi đường hô hấp tăng phản ứng, có thể gây kích ứng không đặc hiệu, vì vậy cần phải hít salbutamol hoặc terbutalin để thông thoáng đường thở trước khi hít glucocorticoid.

Khản tiếng do nhiễm nấm *Candida* ở họng miệng là tác dụng phụ thường gặp. Có thể giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* bằng cách súc miệng và họng với nước sau mỗi lần hít thuốc và bằng cách dùng buồng hít để giảm đọng thuốc ở khoang miệng.

Cần quan tâm đặc biệt đối với những người bệnh chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng fluticason propionat đường hô hấp và cần theo dõi cẩn thận khả năng suy tuyến thượng thận cấp vì đã xảy ra tử vong do suy thượng thận ở người bị hen khi chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng corticosteroid theo đường hít ít có tác dụng toàn thân hơn.

Giống như với các thuốc khác điều trị hen dùng theo đường hít, có thể xảy ra co thắt phế quản có thở khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng fluticason propionat. Nếu xảy ra co thắt phế quản sau khi dùng thuốc, phải điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng nhanh theo đường hít, ngừng fluticason propionat và thiết lập điều trị thay thế.

Nếu có dấu hiệu suy trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc yếu mệt, nên ngừng thuốc hoặc giảm số lần dùng.

Ngừng thuốc nếu thấy có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Dùng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: Liều ban đầu và liều cao nhất của thuốc được khuyến cáo dựa trên điều trị hen trước đó, như sau:

Điều trị từ trước	Liều ban đầu	Liều tối đa

Chỉ dùng thuốc giãn phế quản	88 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Hít corticosteroid	88 - 220 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Uống corticosteroid	880 microgam, 2 lần hàng ngày	880 microgam, 2 lần hàng ngày

Từ 4 - 16 tuổi: 50 - 100 microgam, 2 lần hàng ngày, khi cần có thể điều chỉnh liều dùng của thuốc.

Trẻ em dưới 4 tuổi: Không nên sử dụng.

Dùng thuốc phun mũi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm:

Người lớn: Liều ban đầu khuyến cáo là 200 microgam/ngày (100 microgam cho mỗi bên mũi) dùng một lần hàng ngày hoặc chia thành 2 liều (dùng lúc 8 giờ sáng và 8 giờ tối), sau một số ít ngày đầu dùng thuốc có thể giảm liều và duy trì ở liều 100 microgam/ngày, dùng một lần.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 400 microgam.

Dùng thuốc cho thiếu niên và trẻ em trên 12 tuổi: Liều ban đầu là 100 microgam/ngày, nếu đáp ứng không đủ hoặc bệnh nặng có thể dùng liều 200 microgam/ngày, sau đó giảm xuống 100 microgam/ngày.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không nên dùng.

Dùng kem hoặc thuốc mỡ để điều trị các bệnh về da:

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 1 - 2 lần mỗi ngày, tùy theo tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng loại băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ẩm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc bôi trên mặt.

Thuốc kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc rỉ nước và các nếp gấp của cơ thể. Thuốc mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Để điều trị polyp mũi: Nhỏ 200 microgam vào mỗi lỗ mũi, ngày 1 đến 2 lần trong ít nhất từ 4 đến 6 tuần

Trước khi sử dụng thuốc: Đọc kỹ và làm theo đúng những hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời dạng thuốc xịt mũi fluticason propionat với những corticosteroid dùng theo đường hít và/hoặc theo đường toàn thân có thể làm tăng

nguy cơ cường vỏ tuyến thượng thận và/hoặc ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Các thuốc tác động lên isoenzym 3A4 của cytochrom P_{450} ở gan ảnh hưởng lên chuyển hóa của fluticason.

Ketoconazol (liều 200 mg 1 lần/ngày) làm tăng nồng độ fluticason trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vỏ tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước. Trong trường hợp đó cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, ngừng dùng fluticason propionat.

Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

Thông tin quy chế

Fluticason propionat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

FUROSEMID

Tên chung quốc tế: Furosemide.

Mã ATC: C03C A01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dung dịch uống 40 mg/5 ml, 10 mg/ml.

Thuốc tiêm 10 mg/ml, 20 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Furosemid là thuốc lợi tiểu dẫn chất sulfonamid thuộc nhóm tác dụng mạnh, nhanh, phụ thuộc liều lượng. Thuốc tác dụng ở nhánh lên của quai Henle, vì vậy được xếp vào nhóm thuốc lợi tiểu quai. Cơ chế tác dụng chủ yếu của furosemid là ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na^+- K^+- $2Cl^-$ ở đoạn dày của nhánh lên quai Henle, làm tăng thải trừ những chất điện giải này kèm theo tăng bài xuất nước.

Thuốc cũng làm giảm tái hấp thu Na^+, Cl^- và tăng thải trừ K^+ ở ống lượn xa và có thể tác dụng trực tiếp cả trên ống lượn gần. Furosemid không ức chế carbonic

anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Furosemid làm tăng đào thải Ca^{2+}, Mg^{2+}, hydrogen, amoni, bicarbonat và có thể cả phosphat qua thận. Mất nhiều kali, hydro và clor có thể gây ra kiềm chuyển hóa. Do làm giảm thể tích huyết tương nên có thể gây ra hạ huyết áp nhưng thường chỉ giảm nhẹ.

Furosemid có tác dụng giãn mạch thận, giảm sức cản ở mạch thận và dòng máu qua thận tăng sau khi dùng thuốc. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết kèm với nhồi máu cơ tim cấp, sau khi tiêm tĩnh mạch furosemid, sức lọc cầu thận tăng tạm thời nhưng đáng kể, đồng thời giảm sức cản mạch ngoại biên và tăng lượng máu tĩnh mạch ngoại biên. Khi dùng liều cao ở bệnh nhân suy thận mạn, tốc độ lọc của cầu thận có thể tăng lên tạm thời. Nếu bài niệu quá mức do thuốc làm giảm thể tích huyết tương, có thể xảy ra giảm dòng máu qua thận và giảm tốc độ lọc cầu thận.

Furosemid ít tác động lên nồng độ glucose huyết hơn thiazid, tuy nhiên có thể gây tăng glucose huyết, có glucose niệu và thay đổi dung nạp glucose, có thể là kết quả của hạ kali máu.

Dược động học

Furosemid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 60 - 70%, nhưng hấp thu thay đổi và thất thường, bị ảnh hưởng bởi dạng thuốc, các quá trình bệnh tật và sự có mặt của thức ăn. Tuy nhiên, dù uống lúc đói hay no đáp ứng lợi niệu đều tương tự. Ở bệnh nhân suy tim, hấp thu furosemid còn thất thường hơn.

Sinh khả dụng có thể giảm xuống 10% ở người bệnh thận, tăng nhẹ trong bệnh gan. Khi uống, tác dụng xuất hiện nhanh sau 1/2 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ và duy trì tác dụng từ 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể chưa rõ ràng cho tới vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng của thuốc xuất hiện sau khoảng 5 phút, đạt mức tối đa trong vòng 20 - 60 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Chưa biết được nồng độ thuốc cần thiết trong huyết thanh để đạt được tác dụng lợi niệu tối đa, nhưng mức độ đáp ứng không tương quan với nồng độ đỉnh hoặc nồng độ trung bình của thuốc trong huyết thanh. Ở người suy thận nặng đáp ứng lợi niệu có thể kéo dài.

Tới 99% furosemid gắn vào albumin huyết tương. Phần furosemid tự do (không gắn) cao hơn ở người bị bệnh tim, suy thận và xơ gan. Furosemid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ từ 30 phút đến 120 phút ở người bình thường, kéo dài ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân suy gan, thận.

Furosemid qua được hàng rào nhau thai và phân phối vào sữa mẹ. Độ thanh thải của furosemid không tăng khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Phù trong suy tim sung huyết, bệnh thận và xơ gan. Hỗ trợ điều trị phù phổi cấp. Đái ít do suy thận cấp hoặc mạn tính.

Tăng huyết áp, đặc biệt khi do suy tim sung huyết hoặc do suy thận. Điều trị hỗ trợ cơn tăng huyết áp.

Tăng calci huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với furosemid và các dẫn chất sulfonamid, ví dụ như sulfamid chữa đái tháo đường.

Giảm thể tích máu, mất nước, hạ kali máu nặng, hạ natri máu nặng Tình trạng tiền hôn mê gan, hôn mê gan kèm xơ gan.

Vô niệu hoặc suy thận do các thuốc gây độc đối với thận hoặc gan.

Thận trọng

Theo dõi các chất điện giải, đặc biệt là kali và natri, tình trạng hạ huyết áp, bệnh gút, bệnh đái tháo đường, suy thận, suy gan. Tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng. Giảm liều ở người già để giảm nguy cơ độc với thính giác. Khi nước tiểu ít, phải bù đủ thể tích máu trước khi dùng thuốc.

Thận trọng khi dùng furosemid ở trẻ em, nhất là khi dùng kéo dài. Phải theo dõi cẩn thận cân bằng nước và điện giải. Trẻ sơ sinh thiếu tháng khi dùng furosemid có thể có nguy cơ bị bệnh còn ống động mạch. Furosemid chiếm chỗ của bilirubin tại vị trí gắn albumin, phải dùng thận trọng ở trẻ em bị vàng da. Độ thanh thải của furosemid ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với người lớn, nửa đời thải trừ trong huyết tương dài gấp 8 lần, phải tính toán khi dùng liều nhắc lại.

Tốc độ truyền tĩnh mạch không quá 4 mg/phút, chậm hơn ở bệnh nhân suy thận, hội chứng gan thận hoặc suy gan.

Thận trọng với những người bệnh phì đại tuyến tiền liệt hoặc đái khó vì có thể thúc đẩy bí tiểu cấp.

Dùng furosemid được coi là không an toàn ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, vì thường kèm với đợt cấp của bệnh.

Ở bệnh nhân giảm năng tuyến cận giáp, dùng furosemid có thể gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Furosemid có thể làm ảnh hưởng đến thai do làm giảm thể tích máu mẹ.

Các nghiên cứu trên động vật thấy furosemid có thể gây sảy thai, gây chết thai và mẹ mà không giải thích được. Có bằng chứng thận ứ nước xảy ra ở thai khi mẹ điều trị với furosemid. Không có đủ những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng furosemid trong thời kỳ có thai khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng furosemid trong thời kỳ cho con bú có nguy cơ ức chế bài tiết sữa. Nên ngừng cho con bú nếu dùng thuốc là cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn chủ yếu xảy ra khi điều trị liều cao, hay gặp nhất là mất cân bằng nước và điện giải, đặc biệt ở người suy gan, suy thận, sau khi dùng liều cao và kéo dài. Các dấu hiệu của mất cân bằng điện giải bao gồm đau đầu, tụt huyết áp, hoa mắt, chóng mặt, rối loạn thị giác, chuột rút, khô miệng, khát nước, yếu, mệt, ngủ lịm, buồn ngủ, không ngủ được, đái ít, loạn nhịp tim và rối loạn tiêu hóa. Giảm thể tích máu và mất nước có thể xảy ra, đặc biệt ở người già. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn, nguy cơ hạ kali huyết của furosemid có thể ít hơn lợi niệu thiazid. Khác với thiazid, furosemid làm tăng thải trừ calci trong nước tiểu và nhiễm calci thận đã được thông báo ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Giảm thể tích máu trong trường hợp điều trị liều cao. Hạ huyết áp thế đứng.

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải bao gồm giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.

Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết và bệnh gút

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Ban da, dị cảm, mày đay, ngứa, ban xuất huyết, viêm da tróc vảy, phản ứng mẫn cảm với ánh sáng (có thể nghiêm trọng)

Phản ứng quá mẫn: Viêm mạch, viêm thận kẽ, sốt.

Máu: Ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, glucose niệu (có thể ít hơn lợi niệu thiazid).

Viêm tụy và vàng da ứ mật (nhiều hơn thiazid).

Tai: Ù tai, giảm thính lực, điếc (nhất là khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa với liều cao, tốc độ nhanh). Điếc có thể không hồi phục, đặc biệt ở bệnh nhân dùng cùng các thuốc khác cũng có độc tính với tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Kiểm tra thường xuyên điện giải đồ. Bổ sung kali hoặc dùng kèm với thuốc lợi tiểu giữ kali khi người bệnh có nguy cơ cao hạ kali huyết. Tránh tiêm bắp hoặc

tĩnh mạch nhanh và vượt quá liều thông thường điều trị 20 - 40 mg để giảm bớt nguy cơ gây ù tai, giảm thính lực, điếc.

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở não. Vì vậy không dùng để điều trị tăng huyết áp cho người cao tuổi.

Giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu ADR ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Furosemid thường dùng đường uống. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần bắt đầu tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc khi bệnh nhân không thể uống được.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong 1 - 2 phút. Dùng bằng đường uống ngay khi có thể. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch, tốc độ không quá 4 mg/phút ở người lớn. Để truyền tĩnh mạch, pha loãng furosemid trong các dung dịch natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc dextrose 5%, điều chỉnh pH lớn hơn 5,5 khi cần thiết.

Liều dùng:

Điều trị phù: Liều uống: Người lớn: Liều thông thường 20 - 80 mg, 1 lần trong ngày vào buổi sáng. Nếu không đáp ứng, cho liều tăng thêm 20 đến 40 mg mỗi lần, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới khi đạt được tác dụng mong muốn (bao gồm cả sụt cân). Sau đó, liều có hiệu quả có thể cho uống 1 - 2 lần mỗi ngày hoặc cho uống mỗi tuần 2 - 4 ngày liền. Để duy trì, có thể giảm liều ở một số người bệnh. Trong trường hợp phù nặng, có thể thận trọng điều chỉnh liều tới 600 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống thông thường 2 mg/kg, uống một lần trong ngày. Nếu cần liều có thể tăng thêm 1 hoặc 2 mg/kg, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới liều tối đa 6 mg/kg. Tuy vậy, thường không cần thiết phải vượt quá mỗi liều 4 mg/kg hoặc cho quá 1 - 2 lần mỗi ngày. Để duy trì, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều tiêm: Người lớn liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 20 - 40 mg, một liều duy nhất. Nếu không đáp ứng với liều đầu tiên, liều thứ hai và mỗi liều tiếp theo có thể tăng thêm 20 mg, nhưng không được cho trước 2 giờ mỗi lần, cho tới khi đạt được đáp ứng lợi niệu mong muốn. Sau đó liều đơn có hiệu quả có thể cho 1 - 2 lần mỗi ngày.

Để điều trị phù phổi cấp ở người lớn, có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 - 2 phút liều 40 mg. Nếu trong vòng 1 giờ không thấy tác dụng, có thể tăng liều tới 80 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút. Ở người lớn có cơn tăng huyết áp, chức năng thận bình thường, có thể cho tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút liều 40 - 80 mg furosemid (cùng với thuốc giảm huyết áp khác); nếu chức năng thận giảm, có thể cần dùng liều cao hơn.

Đối với trẻ em, để điều trị phù phổi cấp hoặc phù do suy tim sung huyết hoặc do thận, liều khởi đầu thông thường là 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nếu cần,

đối với phù không đáp ứng, liều có thể tăng thêm 1 mg/kg nhưng không cho sớm hơn 2 giờ, cho tới khi đạt được hiệu quả mong muốn. Thông thường liều 1 mg/kg đã cho đáp ứng thỏa đáng, ít khi phải dùng đến liều 2 mg/kg. Liều tiêm tối đa đối với trẻ em là 6 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, dùng liều cao như vậy có nhiều nguy cơ tiềm ẩn.

Điều trị tăng huyết áp: Liều thường dùng ở người lớn đường uống là mỗi lần 20 - 40mg, ngày 2 lần. Theo dõi chặt chẽ huyết áp khi dùng furosemid đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khi uống 40 mg, ngày 2 lần mà huyết áp không giảm, nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác hơn là tăng liều furosemid. Khi tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn, có thể cần dùng liều cao hơn. Liều uống có thể tăng đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn hoặc tác dụng không mong muốn trở nên không dung nạp được, liều tối đa gợi ý là 480 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nếu không đạt được đáp ứng đầy đủ với liều tối đa, dùng phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc thay thuốc.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em: Liều uống khởi đầu thường là 0,5 - 2 mg/kg, ngày một hoặc hai lần, sau đó có thể tăng lên đến 6 mg/kg/ngày khi cần thiết.

Điều trị tăng calci huyết:

Người lớn tăng nhẹ nồng độ calci huyết: Uống 120 mg/ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg, nhắc lại nếu cần thiết sau mỗi 1 - 2 giờ. Nếu mức độ nhẹ hơn, có thể dùng liều nhỏ hơn, cách 2 - 4 giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, cách nhau 4 giờ cho tới khi đạt yêu cầu.

Người cao tuổi có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc hơn.

Liệu pháp liều cao:

Suy thận cấp hoặc mạn: Furosemid liều cao đã dùng để điều trị bổ trợ cho liệu pháp khác để điều trị suy thận cấp hoặc mạn, bao gồm thẩm phân màng bụng hoặc thận nhân tạo. Ở một số bệnh nhân, furosemid có thể trì hoãn nhu cầu thẩm phân, tăng khoảng cách cần làm thẩm phân, rút ngắn thời gian nằm viện hoặc cho phép đưa nước vào cơ thể tự do hơn đôi chút.

Người lớn: Có thể bắt đầu bằng uống 80 mg/ngày và tăng thêm 80 - 120 mg/ngày cho tới khi đạt yêu cầu. Khi cần thiết phải có lợi niệu ngay, liều uống khởi đầu 320 - 400 mg/ngày. Một số người bệnh đã uống tới 4 g/ngày. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch dao động từ 100 mg đến 2 g ở người lớn. Liều cao nhất tiêm tĩnh mạch là 6 g/ngày.

Trong khi dùng liệu pháp furosemid liều cao, nhất thiết phải kiểm tra theo dõi cân bằng nước - điện giải. Đặc biệt ở người bị sốc, phải đo huyết áp và thể tích máu tuần hoàn để điều chỉnh lại trước khi bắt đầu liệu pháp này. Liệu pháp liều

cao này chống chỉ định trong suy thận do các thuốc gây độc cho thận hoặc gan và trong suy thận kết hợp với hôn mê gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi niệu khác: Làm tăng tác dụng của furosemid. Các thuốc lợi niệu giữ kali có thể làm giảm sự mất kali khi dùng furosemid (có lợi).

Kháng sinh: Cephalosporin làm tăng độc tính với thận, aminoglycosid làm tăng độc tính với tai và thận, vancomycin làm tăng độc tính với tai.

Muối lithi: Làm tăng nồng độ lithi trong máu, có thể gây độc. Nên tránh dùng nếu không theo dõi được nồng độ lithi huyết chặt chẽ.

Glycosid tim: Làm tăng độc tính của glycosid trên tim do furosemid làm hạ kali huyết. Cần theo dõi kali huyết và điện tâm đồ.

Thuốc chống viêm không steroid: Làm tăng nguy cơ độc với thận, giảm tác dụng lợi tiểu.

Corticosteroid: Tăng nguy cơ giảm kali huyết, đối kháng với tác dụng lợi tiểu.

Các thuốc chống đái tháo đường: Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của thuốc chống đái tháo đường. Cần theo dõi và điều chỉnh liều.

Thuốc giãn cơ không khử cực: Làm tăng tác dụng giãn cơ.

Thuốc chống đông: Làm tăng tác dụng chống đông.

Cisplatin: Làm tăng độc tính với tai và thận.

Các thuốc hạ huyết áp: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Nếu phối hợp cần điều chỉnh liều. Đặc biệt khi phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, huyết áp có thể giảm nặng.

Thuốc chống động kinh: Phenytoin làm giảm tác dụng của furosemid, carbamazepin làm giảm natri huyết.

Cloral hydrat: Gây hội chứng đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, toát mồ hôi.

Probenecid: Làm giảm thanh thải qua thận của furosemid và giảm tác dụng lợi niệu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương (clopromazin, diazepam, clonazepam, halothan, ketamin): Tăng tác dụng giảm huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc còn chất lượng thể hiện dung dịch không màu, thuốc viên màu trắng, thuốc biến màu là hỏng.

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30ºC, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Dung dịch tiêm truyền phải chuẩn bị trước khi dùng, có thể dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Dung dịch furosemid tiêm là dung dịch kiềm nhẹ, không được trộn lẫn hoặc pha loãng trong dung dịch glucose hoặc dung dịch acid, không được phối hợp bất cứ thuốc gì vào dịch truyền hoặc bơm tiêm có chứa furosemid.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Mất nước, giảm thể tích máu, tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải, hạ kali huyết, nhiễm kiềm giảm clor.

Xử trí: Bù lại lượng nước và điện giải đã mất. Kiểm tra thường xuyên điện giải trong huyết thanh, mức carbon dioxid và huyết áp. Phải đảm bảo dẫn lưu đầy đủ ở bệnh nhân bị tắc đường ra của nước tiểu từ trong bàng quang (như phì đại tuyến tiền liệt). Thẩm phân máu không làm tăng thải trừ furosemid.

Thông tin quy chế

Furosemid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

GLIBENCLAMID

Tên chung quốc tế: Glibenclamide.

Mã ATC: A10B B01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg, 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén dạng vi tinh thể: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glibenclamid (ở Mỹ còn gọi là glyburid) là một sulfonylurê chống đái tháo đường dùng đường uống. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Tuy các thuốc sulfonylurê có tác dụng giảm glucose huyết nói chung giống nhau, nhưng có thể khác nhau về mức độ tác dụng đặc hiệu và các tác dụng này có thể thay đổi tùy theo thời gian điều trị.

Cùng một lượng dùng, glibenclamid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất, một liều glibenclamid 5 mg tác dụng tương đương xấp xỉ 500 - 750 mg acetohexamid, 250 - 375 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 5 - 10 mg glipizid, hoặc 1 - 1,5 g tolbutamid.

Cơ chế chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường chưa được biết đầy đủ, làm giảm glucose huyết chủ yếu là do kích thích các tế bào beta của tuyến tụy tăng tiết insulin nội sinh. Nếu không còn tế bào beta tuyến tụy hoạt động, glibenclamid mất tác dụng. Ngoài ra, khi điều trị ngắn ngày, glucose huyết giảm còn do thuốc làm giảm lưu lượng glucose của gan vào máu và làm tăng tác dụng insulin đối với các tế bào đích ngoại biên.

Khi điều trị glibenclamid kéo dài, cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ.

Dung nạp glucose vẫn tiếp tục được cải thiện do glibenclamid, tuy nồng độ insulin nội sinh giảm dần xuống mức như trước khi điều trị. Các tác dụng ngoài tụy tỏ ra đóng góp một phần đáng kể làm giảm glucose huyết. Nhiều tác dụng ngoài tụy đã được nghiên cứu nhưng tác dụng chính là gan giảm tạo glucose và tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên đối với insulin.

Dược động học

Glibenclamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thời gian xuất hiện tác dụng là 45 – 60 phút và đạt mức tối đa trong vòng 1,5 - 3 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 4 giờ, hoặc 2 - 3 giờ khi dùng ở dạng vi tinh thể. Thời gian tác dụng kéo dài 16 - 24 giờ, hoặc 12 - 24 giờ nếu dùng ở dạng vi tinh thể. Ở người đái tháo đường lúc no, tác dụng giảm glucose huyết khi uống một liều đơn glibenclamid buổi sáng kéo dài có thể tới 24 giờ. Có một vài chứng cứ cho thấy nồng độ glibenclamid trong huyết tương cần đạt được khoảng 30 - 50 nanogam/ml để làm giảm glucose huyết. Glibenclamid liên kết nhiều (90 - 99%) với protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Glibenclamid được bào chế dưới dạng vi tinh thể có sinh khả dụng tốt. Glibenclamid chuyển hóa hoàn toàn ở gan, chất chuyển hóa chủ yếu cũng có tác dụng hạ glucose huyết yếu. Thể tích phân bố của glibenclamid khoảng 0,125 lít/kg. Nửa đời của glibenclamid trung bình 1,4 - 1,8 giờ (khoảng 0,7 - 3 giờ), và có thể kéo dài ở người suy gan hoặc suy thận. Thải trừ 30 - 50% liều qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa trong 24 giờ đầu, 50% qua mật rồi vào phân.

Thuốc không thẩm phân được.

Chỉ định

Được chỉ định dùng cùng với chế độ ăn uống và luyện tập để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi không giải quyết được bằng chế độ ăn uống và luyện tập.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường có biến chứng: Nhiễm toan, tăng thể ceton, hôn mê.

Đái tháo đường khi có stress (thí dụ sốt cao, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn nặng): Tạm thời ngừng glibenclamid, thay bằng insulin.

Tổn thương nặng gan hoặc thận, thiếu dinh dưỡng nặng.

Các đợt diễn biến cấp của bệnh mạn tính.

Đái tháo đường typ 2 cho người dưới 18 tuổi.

Quá mẫn với glibenclamid, với bất cứ thành phần nào trong thuốc hoặc với các sulfonamid khác.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng glibenclamid vì, cũng như các sulfonylurê khác, có khả năng gây hạ glucose huyết rất nặng. Hạ glucose huyết có nhiều khả năng xảy ra khi ăn ít, tập luyện quá sức, kéo dài, hoặc khi uống rượu, hoặc khi dùng phối hợp thêm một thuốc làm giảm glucose huyết khác. Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra ở người cao tuổi, suy nhược, suy thận hoặc suy gan.

Glibenclamid có thể làm tăng cân, có thể do làm tăng tiết insulin (như vậy, có thể làm tăng sức thèm ăn. Cần chú ý đến chế độ ăn).

Phải theo dõi đều đặn lâm sàng và xét nghiệm, gồm có định lượng glucose trong nước tiểu và máu lúc đói, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả hoặc điều trị bị thất bại ngay từ đầu (dùng liều tối đa mà vẫn không giảm được glucose huyết) hoặc thất bại thứ phát (không kiểm soát được tăng glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải thận trọng dùng glibenclamid cho người thiếu hụt G_6PD vì có nguy cơ làm tan hồng cầu (thiếu máu huyết tán) do sulfonylurê.

Thận trọng khi dùng glibenclamid vì có mẫn cảm chéo giữa các sulfonylurê, sulfonamid.

Thời kỳ mang thai

Sulfonylurê có thể qua nhau thai và gây hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh. Do vậy, với người mang thai, phải thay glibenclamid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa biết glibenclamid có vào được sữa mẹ hay không, nhưng một vài thuốc đái tháo đường nhóm sulfonylurê khác đã thấy trong sữa. Do lo ngại hạ đường huyết nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ nên không dùng glibenclamid cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 2% người bệnh điều trị bằng glibenclamid có thể hiện phản ứng không mong muốn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Hạ glucose huyết.

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu toàn thể, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm mạch dị ứng.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da do viêm gan và/hoặc do ứ mật.

Mắt: Tổn thương thị giác tạm thời.

Vì nồng độ glucose huyết thay đổi sau khi bắt đầu điều trị bằng glibenclamid, nên người bệnh có thể có một giai đoạn giảm thị lực tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, hoặc tổn thương hệ tim mạch, hoặc khi điều trị bằng corticosteroid hoặc khi phẫu thuật, cần chuyển tạm thời sang dùng insulin.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ hạ glucose huyết nếu ăn uống không đủ, hoặc bỏ bữa mà vẫn dùng thuốc. Khi đó cần giảm liều. Nếu hạ glucose huyết tiến triển kéo dài, phải đến bệnh viện để bác sĩ theo dõi.

Việc điều trị đái tháo đường cần được kiểm tra đều đặn. Trước khi đạt được mức glucose huyết tối ưu, hoặc khi thay đổi chế phẩm chống đái tháo đường, hoặc khi dùng thuốc không đều đặn thì sự tỉnh táo nhanh nhẹn và khả năng phản ứng của người bệnh có thể bị ảnh hưởng đến mức làm cho người bệnh không đối phó được kịp thời khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống, viên thông thường và viên vi hạt không tương đương về mặt sinh học, liều lượng phải điều chỉnh khi chuyển dùng từ viên này sang viên kia.

Thuốc thường uống 1 liều duy nhất vào buổi sáng (bữa sáng) hoặc bữa chính đầu tiên hoặc 30 phút trước khi ăn sáng. Nếu liều uống > 6 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Ít nhất hàng năm phải ngừng glibenclamid một lần để đánh giá xem thuốc còn hiệu quả không. Nếu thuốc hết hiệu quả trong thời gian điều trị duy trì, phải ngừng thuốc này.

Mục đích điều trị: Giữ nồng độ glucose trong huyết tương trước khi ăn (lúc đói) khoảng 70 - 130 mg/decilít và cao nhất sau khi ăn (1 - 2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn) dưới 180 mg/decilít nồng độ HbA_{1c} < 7%.

Liều dùng:

Người lớn, uống:

Người bệnh chưa điều trị bao giờ: Viên nén thông thường: Liều đầu tiên thông thường: 2,5 - 5 mg/ngày.

Người cao tuổi, suy nhược, suy dinh dưỡng, suy thận hoặc suy gan: 1,25 mg/ngày.

Điều chỉnh liều tùy theo dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị; mỗi lần tăng không được vượt quá 2,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần.

Liều duy trì: 1,25 - 20 mg/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Liều > 10 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Viên dạng vi tinh thể: Liều đầu tiên: 1,5 - 3 mg/ngày. Đối với người dễ bị hạ glucose huyết: Bắt đầu từ 0,75 mg/ngày; tăng mỗi lần không quá 1,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần. Liều duy trì 0,75 - 12 mg/ngày. Liều tối đa: 12 mg/ngày. Liều > 6 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Người bệnh chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác sang dùng glibenclamid. Nói chung, không cần giai đoạn chuyển tiếp; thuốc chống đái tháo đường đang dùng có thể ngừng ngay và cho glibenclamid liều ban đầu 2,5 – 5 mg/ngày. Không được vượt quá 5 mg/ngày. Đối với clorpropamid, do nửa đời thải trừ kéo dài, để tránh biến chứng hạ glucose huyết, có thể nghỉ thuốc 2 - 3 ngày trước khi cho glibenclamid hoặc phải giám sát hạ glucose huyết trong 2 tuần đầu chuyển thuốc.

Người bệnh chuyển từ insulin sang dùng glibenclamid: Liều đầu tiên phụ thuộc vào liều insulin đã dùng trước kia, theo bảng sau:

Liều insulin đã dùng hàng ngày trước đây (đơn vị)	**Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng bình thường)**	**Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng vi tinh thể)**	**Thay đổi liều insulin (sau khi dùng glibenclamid)**
< 20	2,5 - 5	1,5 - 3	Không tiếp tục dùng
20 - 40	5	3	Không tiếp tục dùng
> 40	5 (tăng từng 1,25 - 2,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	3 (tăng từng 0,75 - 1,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	Giảm liều insulin đến 50% (giảm liều insulin cùng với tăng liều glibenclamid)

Tương tác thuốc

Thuốc nên tránh dùng với bosentan vì có thể gây tăng tác dụng của bosentan và giảm tác dụng của glibenclamid.

Các thuốc làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các sulfonamid, salicylat, phenylbutazon, các thuốc chống viêm không steroid, fluoroquinolon, các dẫn chất cumarin, các thuốc chẹn beta, các chất ức chế monoaminoxydase, cimetidin, ranitidin, perhexilin, cloramphenicol, clofibrat và fenofibrat, sulfinpyrazon, probenecid, pentoxifylin, cyclophosphamid, azapropazon, các tetracyclin, các chất ức chế men chuyển đổi angiotensin, rượu, fluconazol, miconazol, ciprofloxacin, enoxacin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, kháng sinh nhóm quinolon, clarithromycin.

Các thuốc làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, các thuốc uống tránh thai có estrogen/gestagen, các dẫn chất phenothiazin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, các hormon giáp trạng và các corticosteroid, phenytoin, thuốc chẹn calci, rifampicin, isoniazid.

Tác dụng hạ glucose huyết cũng có thể bị ảnh hưởng khi phối hợp với các thuốc điều trị lao.

Glucose huyết tăng khi phối hợp glibenclamid với salbutamol, hoặc terbutalin (tiêm tĩnh mạch).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp glibenclamid có thể do uống quá liều hoặc do cố ý (tự tử) hay do bất cẩn (uống nhầm). Có người lớn uống liều trên 200 mg nhưng không bị tử vong, ngược lại có người chỉ dùng liều 2,5 - 5 mg đã bị hạ glucose huyết nặng và tử vong.

Triệu chứng: Triệu chứng nhiễm độc cấp glibenclamid là hạ glucose huyết gây nhức đầu, kích thích, bồn chồn, mồ hôi ra nhiều, mất ngủ, run rẩy, rối loạn hành vi và kém tỉnh táo, nhanh nhẹn; có thể rất nặng gây mất ý thức, co giật, hôn mê và tử vong. Hạ glucose huyết thường không kéo dài, nhưng trong một số trường hợp, có thể mất ý thức kéo dài tới 3 - 5 ngày (thường gặp ở người cao tuổi). Hạ glucose huyết kéo dài ngay cả khi đã được truyền tĩnh mạch dextran; trường hợp nặng thường xảy ra ở người suy thận và/hoặc suy gan.

Xử trí: Chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần phải được giám sát chặt cho tới khi chắc chắn hồi phục hoàn toàn. Phải theo dõi ít nhất 24 - 72 giờ sau khi tỉnh vì hạ glucose huyết có thể tái lại sau khi đã tỉnh.

Nếu người bệnh bị hạ glucose huyết nhẹ (chưa mất ý thức, không có biểu hiện thần kinh): Tích cực cho uống glucose, ăn đường (khoảng 20 - 30 g) và báo ngay cho thầy thuốc biết. Có thể ăn thêm đường sau 15 phút nếu thấy cần thiết, điều chỉnh liều glibenclamid và chế độ ăn, luyện tập.

Nếu hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật hoặc các biểu hiện thần kinh khác): Phải cho nhập viện ngay, điều trị cấp cứu. Cho tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch tiêm dextrose 50% (50 ml), tiếp theo cho truyền tĩnh mạch ngay dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền sao cho duy trì nồng độ glucose trong huyết tương trên 100 mg/decilít. Có khi cần phải tiêm tĩnh mạch thêm glucagon và/hoặc corticosteroid cách 3 giờ/lần, lấy máu để theo dõi glucose huyết trong 24 giờ đầu.

Cần chú ý tránh làm tăng glucose huyết quá mức. Nếu có co giật, dùng thuốc chống co giật.

In vitro, than hoạt hấp thụ được glibenclamid.

Thông tin quy chế

Glibenclamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

Mã ATC: A10B B07.

Loại thuốc: Sulfonylure - chống đái tháo đường.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg. Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glipizid là một thuốc uống chống đái tháo đường thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ 2. Giống như các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glipizid làm giảm nồng độ glucose trong máu ở người đái tháo đường typ 2 không phụ thuộc insulin và cả ở người không bị đái tháo đường. Tuy tác dụng làm giảm glucose huyết thường giống nhau giữa các loại sulfonylure khác nhau, các thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng. Trên cơ sở trọng lượng, glipizid là một trong những thuốc sulfonylure chống đái tháo đường mạnh nhất. Tuy chưa có mối quan hệ chính xác giữa các liều, liều hàng ngày glipizid 5 mg kiểm soát được nồng độ glucose huyết xấp xỉ cùng mức với liều hàng ngày acetohexamid 500 mg, clorpropamid hoặc tolazamid 250 mg, glyburid 2,5 - 5 mg, hoặc tolbutamid 0,5 - 1 g. Thời gian tác dụng của glipizid có thể kéo dài tới 24 giờ.

Cơ chế tác dụng chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường tuy còn chưa được xác định đầy đủ, nhưng các thuốc này, bao gồm cả glipizid, đầu tiên làm giảm nồng độ glucose huyết chủ yếu bằng kích thích các tế bào bêta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Nếu các tế bào bêta tuyến tụy không hoạt động, glipizid không hiệu quả. Glipizid cũng làm tăng tác dụng insulin

ngoại biên ở các vị trí hậu thụ thể (có thể nằm trong tế bào) trong thời gian điều trị ngắn ngày.

Cơ chế tác dụng của glipizid trong điều trị lâu dài chưa được biết đầy đủ. Tác dụng kéo dài của glipizid đối với tiết insulin nội sinh không giống với đa số các sulfonylurê khác, nhưng tầm quan trọng về lâm sàng trong hiệu quả lâu dài của thuốc còn chưa được làm sáng tỏ. Tuy tác dụng này có thể góp phần cải thiện dung nạp glucose ở nhiều bệnh nhân khi được điều trị glipizid lâu dài nhưng chỉ có tác dụng này thôi thì có vẻ chưa đủ cho đáp ứng có hiệu quả và kéo dài của thuốc và dung nạp glucose có thể được cải thiện ở một số người bệnh mà không có tăng tiết insulin. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói thường không tăng trong điều trị glipizid kéo dài. Thuốc thường không làm thay đổi tiết glucagon. Trong khi điều trị kéo dài sulfonylurê, bao gồm cả glipizid, các tác dụng ngoài tuỵ về cơ bản đã góp phần vào tác dụng làm giảm glucose huyết của thuốc. Một số tác dụng ngoài tuỵ chính gồm có tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên với insulin và giảm tân tạo glucose ở gan. Có chứng cứ là glipizid làm tăng tác dụng ngoại vi của insulin ở vị trí hậu thụ thể (có thể trong tế bào) trong điều trị lâu dài, và tác dụng này tỏ ra là cơ chế tác dụng chính của liệu pháp kéo dài.

Tác dụng của glipizid đối với lipid máu ở người đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) có thể chỉ có sau khi đã kiểm soát được nồng độ glucose trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Glipizid hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn từ đường tiêu hóa.

Chuyển hóa bước đầu của glipizid rất ít và sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi uống khoảng từ 80 - 100%. Thức ăn làm chậm hấp thu glipizid nhưng không tác động đến nồng độ đỉnh đạt được trong huyết thanh hoặc mức độ hấp thu của thuốc.

Sau khi uống 1 liều đơn 5 mg glipizid lúc đói hoặc no, thuốc xuất hiện trong huyết tương hoặc huyết thanh trong vòng 15 - 30 phút và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương hoặc huyết thanh xấp xỉ 310 - 450 nanogam/ml và thường đạt được trong vòng 1 - 3 giờ (dao động 1 - 6 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường chậm 20 - 40 phút ở người no so với người đói. Thuốc có thể phải trải qua tuần hoàn ruột - gan. AUC của glipizid tăng theo liều lượng tăng. Nếu uống viên glipizid giải phóng chậm, thời gian đạt được nồng độ ổn định của glipizid trong huyết tương chậm khoảng 1 - 2 ngày ở người cao tuổi so với người trẻ hơn. Sau khi uống viên glipizid giải phóng chậm ở người đái tháo đường typ 2 và người bệnh dưới 65 tuổi, phải ít nhất vào ngày thứ năm sau khi uống, mới đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Tuy chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ glipizid trong huyết tương và tác dụng làm giảm đường huyết của thuốc, nồng độ insulin trong huyết tương

chỉ tăng khi nồng độ glipizid trong huyết tương bằng 200 nanogam/ml hoặc cao hơn.

Phân bố: Phân bố glipizid vào các mô và dịch ở người chưa được biết rõ. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho chuột, nồng độ thuốc cao nhất đạt được ở gan và máu còn nồng độ thấp hơn thấy ở phổi, thận, tuyến thượng thận, cơ tim, tuyến nước bọt, mỡ sau vai; không phát hiện được thuốc ở não hoặc tủy sống. Ở người, một lượng nhỏ thuốc phân bố vào mật và một lượng rất nhỏ phân bố vào hồng cầu và nước bọt. Không rõ glipizid có vào sữa mẹ không. Thể tích phân bố ở gian trung tâm trung bình 4,2 - 4,6 lít (dao động: 3,5 - 13,2 lít) và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 10,2 - 11,7 lít (dao động: 4,6 - 15,1 lít), như vậy gợi ý là thuốc phân bố chủ yếu vào dịch ngoài tế bào.

Ở nồng độ 9 - 612 nanogam/ml, glipizid gắn vào protein huyết tương khoảng 92 - 99%. Glipizid ít có ái lực gắn vào albumin huyết thanh hơn so với glyburid.

Không giống một số sulfonylurê chống đái tháo đường khác (như acetohexamid, clorpropamid, tolazamid, tolbutamid), glipizid cũng giống glyburid chủ yếu gắn vào protein không do ion; hậu quả là glipizid có thể ít bị đẩy khỏi vị trí gắn bởi các thuốc khác gắn mạnh vào protein có tính chất ion.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ glipizid huyết thanh giảm theo 2 pha. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho người khoẻ mạnh hoặc người đái tháo đường có chức năng thận và gan bình thường, nửa đời của thuốc trung bình 8,4 - 36 phút (dao động: 4 - 36 phút) trong pha đầu, và 2,1 - 3,6 giờ (dao động: 1,1 - 3,7 giờ) trong pha cuối. Sau khi uống ở người khỏe hoặc người bị đái tháo đường hoặc chức năng thận và gan bình thường, nửa đời đào thải cuối cùng của glipizid trung bình 3 - 4,7 giờ (dao động: 2 - 7,3 giờ). Nửa đời đào thải cuối cùng của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid dao động từ 2 đến 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận và gan bình thường. Nồng độ glipizid huyết thanh có thể tăng ở người bệnh suy thận hoặc gan. Nửa đời bán thải cuối của glipizid không chuyển hóa có vẻ tăng ít ở người bệnh có chức năng thận kém. Nửa đời bán thải cuối của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid có thể kéo dài trên 20 giờ ở người có chức năng thận kém; tuy nhiên, các chất chuyển hóa của glipizid được coi là không có hoạt tính, nên ít có ý nghĩa lâm sàng, ít nhất là đối với người bệnh có suy thận vừa.

Glipizid hầu như hoàn toàn chuyển hóa ở gan. Glipizid và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu vào nước tiểu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng được đào thải vào phân, hầu như qua mật, chỉ có một lượng rất nhỏ có thể đào thải vào phân dưới dạng không đổi sau khi uống. Phần lớn thuốc đào thải vào nước tiểu trong vòng 6 - 24 giờ đầu sau khi uống.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi tăng glucose huyết không kiểm soát được bằng điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với glipizid, các sulfonylurê khác hoặc sulfonamid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 phụ thuộc insulin, đặc biệt đái tháo đường thiếu niên, đái tháo đường nhiễm toan - thể ceton, tiền hôn mê do đái tháo đường.

Suy thận hoặc suy gan nặng.

Phẫu thuật, mang thai, cho con bú: Khi đó phải dùng insulin thay thế.

Thận trọng

Chung:

Hạ glucose huyết: Tất cả các sulfonylurê đều có thể gây hạ đường huyết trầm trọng. Vì vậy, phải chọn đúng người bệnh, tìm liều thích hợp và hướng dẫn sử dụng thuốc là các điều quan trọng để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Phải giám sát chặt chẽ người cao tuổi, suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc suy thận hay suy gan và liều lượng glipizid phải được điều chỉnh cẩn thận ở những người bệnh này. Suy gan hoặc thận có thể làm tăng nồng độ glipizid trong máu và suy gan có thể làm giảm khả năng tạo glycogen, cả 2 yếu tố này làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết trầm trọng. Uống rượu, hoạt động, tập luyện kéo dài, lao động nặng, ăn ít không đủ calo, dùng nhiều thuốc chống đái tháo đường, suy tuyến thượng thận hoặc tuyến yên đều rất dễ gây hạ glucose huyết. Hạ glucose huyết rất khó nhận ra ở người cao tuổi, người đang dùng thuốc chẹn bêta.

Khi người bệnh đã có lượng đường máu ổn định nhưng bị các stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật phải ngừng ngay glipizid và thay bằng insulin.

Phải giám sát, đánh giá đều đặn lâm sàng và xét nghiệm bao gồm định lượng glucose máu và nước tiểu, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả và để phát hiện điều trị thất bại nguyên phát (không giảm được glucose huyết thỏa đáng khi đã dùng liều tối đa khuyến cáo) hoặc điều trị thất bại thứ phát (mất kiểm soát nồng độ glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải ngừng glipizid, khi thấy thuốc không còn tác dụng khi đang điều trị duy trì (thất bại thứ phát).

Phải thông báo, hướng dẫn đầy đủ về bệnh đái tháo đường, nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích của liệu pháp glipizid và các điều trị khác. Cần nhấn mạnh chế độ ăn là chính, glipizid không thay thế được chế độ ăn mà chỉ hỗ trợ. Cần giải thích cho người bệnh về thất bại tiên phát và thứ phát khi điều trị sulfonylurê uống chống đái tháo đường.

Phải ngừng thuốc khi thấy vàng da ứ mật hoặc có tác dụng phụ về da kéo dài trong thời gian điều trị glipizid.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng cho người mang thai. Trong trường hợp này, thay glipizid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù không biết glipizid có thải qua sữa hay không, nhưng một số sulfonylurê thải được qua sữa, vì vậy cần thận trọng khi điều trị glipizid ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cảm giác đầy bụng, táo bón, nóng rát ngực.

Ngoài da: Ban đỏ, mày đay, mẫn cảm ánh sáng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù.

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết, hạ natri huyết, hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (tiểu tiện ít, gây ứ nước, giảm natri huyết và tác động đến hệ thần kinh). Nhưng đối với glipizid một số cho là có thể gây tăng bài niệu nhẹ.

Máu: Rối loạn tạo máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, suy tủy, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Gan: Vàng da, ứ mật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Glipizid thường được uống. Viên giải phóng chậm phải nuốt, không được nhai, nghiền hoặc chia nhỏ. Cần thông báo cho người bệnh khi thấy trong phân có một chất giống viên thuốc là bình thường. Viên glipizid giải phóng chậm thường uống ngày 1 lần vào bữa điểm tâm.

Viên glipizid thông thường uống một lần vào buổi sáng khoảng 30 phút trước bữa điểm tâm. Glipizid thường được khuyến cáo uống khoảng 30 phút trước một bữa ăn để giảm tối đa nồng độ glucose trong máu sau ăn. Uống glipizid mỗi ngày một lần với liều 15 - 20 mg có thể kiểm soát thỏa đáng nồng độ glucose trong máu suốt ngày ở phần lớn người bệnh ăn theo lối thông thường. Khi liều hàng ngày vượt quá 15 - 20 mg, phải chia làm nhiều liều trước các bữa ăn có đủ calo. Liều uống tối đa mỗi ngày 1 lần được khuyến cáo là 15 mg. Liều hàng ngày cao hơn 30 mg, chia làm 2 lần dùng trong thời gian dài đã từng được sử dụng an toàn.

Liều lượng:

Xác định liều glipizid phải dựa vào kết quả kiểm tra glucose trong máu và nước tiểu, phải tùy theo từng người bệnh để đạt được hiệu quả tối ưu. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ để xác định được liều tối thiểu glipizid có hiệu quả và để phát hiện thất bại tiên phát hay thứ phát của thuốc. Nếu liều lượng thích hợp không được thực hiện đúng, hạ glucose huyết có thể xảy ra. Đối với người bệnh thông thường đã được kiểm soát nồng độ glucose huyết tốt bằng chế độ ăn nhưng tạm thời bị mất kiểm soát thì có thể dùng ngắn ngày glipizid.

Liều khởi đầu ở người bệnh chưa được điều trị:

Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg mỗi ngày (viên thông thường hoặc viên giải phóng chậm), ở người cao tuổi hoặc người có bệnh gan là 2,5 mg (viên thông thường) hoặc 5 mg (viên giải phóng chậm) mỗi ngày. Liều khởi đầu phải thận trọng ở người suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc cao tuổi, hoặc chức năng thận, gan kém, vì nhiều khả năng có nguy cơ hạ glucose huyết. Liều lượng tiếp theo phải được điều chỉnh theo tính dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị của người bệnh; liều lượng điều chỉnh thường tăng mỗi ngày 2,5 đến 5 mg cách nhau ít nhất vài ngày (thường 3 đến 7 ngày) khi dùng viên thông thường. Nhà sản xuất viên giải phóng chậm khuyến cáo nếu nồng độ glucose huyết lúc đói được dùng để giám sát đáp ứng, điều chỉnh liều phải dựa vào ít nhất 2 trị số liên tiếp tương tự có được ít nhất 7 ngày sau điều chỉnh liều lần trước.

Liều duy trì: Thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân từ 2,5 - 40 mg/ngày. Đa số người bệnh cần 5 - 25 mg mỗi ngày nếu dùng viên thông thường, hoặc 5 - 10 mg mỗi ngày nếu dùng viên giải phóng chậm. Điều chỉnh liều khoảng 3 tháng 1 lần, dựa trên định lượng HbA_{1c} nếu dùng viên giải phóng chậm. Đối với người bệnh dùng liều đầu tiên 5 mg/ngày viên giải phóng chậm, liều lượng có thể tăng tới 10 mg/ngày sau 3 tháng nếu đáp ứng với glucose huyết không thỏa đáng, dựa trên định lượng HbA_{1c}. Các liều tăng sau phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, dùng liều thấp nhất hiệu quả có thể.

Liều đầu tiên khi chuyển từ viên glipizid thông thường sang viên giải phóng chậm: có thể chuyển an toàn sang viên giải phóng chậm bằng tổng liều hàng ngày tương đương gần nhất sang liều uống 1 lần/ngày. Một cách khác, có thể bắt đầu liều đầu tiên 5 mg viên giải phóng chậm.

Liều đầu tiên khi chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác:

Chuyển từ sulfonylurê chống đái tháo đường uống sang glipizid: Không cần giai đoạn chuyển tiếp, thuốc dùng trước có thể ngừng ngay. Đối với clorpropamid, vì có nửa đời đào thải kéo dài, có nguy cơ giảm glucose huyết, nên cần theo dõi sát trong 2 tuần đầu trong giai đoạn chuyển tiếp khi dùng viên glipizid thông thường hoặc 1 - 2 tuần khi dùng viên giải phóng chậm.

Chuyển từ insulin sang glipizid: Nếu đang dùng liều insulin 20 đv/ngày hoặc thấp hơn, có thể chuyển thẳng sang liều glipizid thông thường đầu tiên được khuyến cáo và ngừng ngay insulin. Nếu liều insulin dùng cao hơn 20 đv/ngày,

phải cho glipizid thông thường liều đầu tiên được khuyến cáo và liều insulin giảm khoảng 50%. Sau đó, cách nhau ít nhất vài ngày lại giảm liều insulin và liều glipizid xuống một lần, mỗi lần giảm từ 2,5 - 5 mg/ngày. Trong thời gian ngừng insulin, phải kiểm tra nước tiểu tìm đường và ceton 3 lần mỗi ngày. Nếu liều insulin cao hơn 40 đv/ngày, nên vào bệnh viện.

Phối hợp glipizid với các thuốc uống chống đái tháo đường khác:

Cũng như với các sulfonylurê khác, một số người bệnh điều trị đơn độc bằng glipizid không đạt được hiệu quả tốt, có thể phối hợp với một thuốc uống chống đái tháo đường thứ hai. Trong trường hợp này, liều glipizid được giữ như trước, liều thuốc kết hợp thứ hai phải dùng với liều thấp nhất được khuyến cáo, rồi tăng dần tới mức đạt hoặc phục hồi hiệu quả.

Tương tác thuốc

Tác nhân làm giảm tác dụng: Các thuốc chẹn bêta, cholestyramin, hydantoin, rifamicin, lợi tiểu thiazid, tác nhân kiềm hóa nước tiểu, than.

Tác nhân làm tăng tác dụng: Đối kháng thụ thể H_2, thuốc chống đông máu uống, androgen, thuốc chống nấm (miconazol, fluconazol), salicylat, gemfibrozil, sulfonamid, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, probenecid, ức chế MAO, methyldopa, digitalis glycozid, các tác nhân acid hóa nước tiểu, thuốc chống viêm không steroid.

Tác nhân làm tăng độc tính: Cimetidin làm tăng tác dụng hạ đường huyết.

Alcol: Tác dụng như disulfiram gây đỏ bừng, đau đầu, buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên glipizid trong lọ kín, tránh ánh sáng, dưới 30^oC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đường huyết thấp, đau nhói môi và lưỡi, buồn nôn, ngáp, lú lẫn, kích động, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, co giật, sững sờ, hôn mê.

Xử trí: chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải được giám sát chặt cho tới khi phục hồi hoàn toàn.

Nếu chỉ có triệu chứng giảm đường huyết mà không mất ý thức hoặc tác dụng bất thường về thần kinh, phải tích cực cho uống glucose và điều chỉnh liều glipizid và bữa ăn cho thích hợp. Nếu giảm đường huyết nặng có hôn mê, co giật hoặc các tổn thương thần kinh khác, phải điều trị cấp cứu tại bệnh viện. Phải tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch dextrose 50% (thí dụ 50 ml), tiếp theo ngay là truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền đủ để duy trì nồng độ glucose huyết lớn hơn 100 mg/dl. Ở một số bệnh nhân, có thể phải cho thêm glucagon và/hoặc corticosteroid tĩnh mạch. Trong 24 giờ đầu, ít nhất cách 3 giờ 1 lần, phải kiểm tra glucose huyết. Phải tránh làm tăng glucose huyết quá

cao. Nếu có co giật, phải cho thuốc chống co giật. *In vitro*, than hoạt hấp phụ tốt glipizid. Có thể cho than hoạt trong vài giờ sau khi uống quá liều. Vì glipizid gắn mạnh vào protein, thẩm phân có thể không làm tăng đào thải thuốc. Bệnh nhân cần phải được theo dõi ít nhất 24 - 48 giờ sau khi tỉnh vì hạ đường huyết có thể tái lại.

Thông tin quy chế

Glipizid có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

GLUCOSE

Tên chung quốc tế: Glucose/Dextrose

Mã ATC: B05C X01; V04C A02; V06D C01.

Loại thuốc: Dịch truyền/chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% glucose khan đẳng trương với huyết thanh; dung dịch ưu trương 10%; 15%; 30%; 40%; 50% đựng trong ống tiêm 5 ml, trong chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

Dạng bột dùng để pha uống.

Viên nén 10mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glucose là đường đơn 6 carbon, được dùng theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch để điều trị thiếu hụt đường và dịch. Glucose thường được dùng để cung cấp năng lượng theo đường tiêm cho người bệnh và dùng cùng với các dung dịch điện giải để phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp. Glucose còn được sử dụng để điều trị chứng hạ đường huyết. Khi làm test dung nạp glucose, thì dùng glucose theo đường uống. Các dung dịch glucose còn được sử dụng làm chất vận chuyển các thuốc khác.

Dung dịch có nồng độ glucose khan 5,05% hoặc nồng độ glucose monohydrat 5,51% được coi là đẳng trương với máu, bởi vậy, dung dịch glucose 5% hay được dùng nhất trong bồi phụ nước theo đường tĩnh mạch ngoại vi. Các dung dịch glucose có nồng độ cao hơn 5% là các dung dịch ưu trương và thường được dùng để cung cấp carbohydrat (dung dịch 50% dùng để điều trị những trường hợp hạ đường huyết nặng).

Dược động học

Sau khi uống, glucose hấp thu rất nhanh ở ruột. Ở người bệnh bị hạ đường huyết thì nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 40 phút sau khi uống. Glucose chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước, đồng thời giải phóng ra năng lượng.

Chỉ định

Làm test dung nạp glucose (uống).

Thiếu hụt carbohydrat và dịch.

Phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp.

Hạ đường huyết do suy dinh dưỡng, do ngộ độc rượu, do tăng chuyển hóa khi bị stress hay chấn thương.

Điều trị cấp cứu trong tình trạng có tăng kali huyết (dùng cùng với calci và insulin).

Điều trị nhiễm thể ceton do đái tháo đường (sau khi đã điều chỉnh đường huyết và phải đi kèm với truyền insulin liên tục).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp được glucose.

Mất nước nhược trương nếu chưa bù đủ các chất điện giải.

Ứ nước.

Kali huyết hạ.

Hôn mê tăng thẩm thấu.

Nhiễm toan.

Vô niệu.

Bị chảy máu trong sọ hoặc trong tủy sống (không được dùng dung dịch glucose ưu trương cho các trường hợp này).

Mê sảng rượu kèm mất nước, ngộ độc rượu cấp.

Không được dùng dung dịch glucose cho người bệnh sau cơn tai biến mạch não vì đường huyết cao ở vùng thiếu máu cục bộ chuyển hóa thành acid lactic làm chết tế bào não.

Thận trọng

Phải theo dõi đều đặn đường huyết, cân bằng nước và các chất điện giải. Cần bổ sung các chất điện giải nếu cần.

Không truyền dung dịch glucose cùng với máu qua một bộ dây truyền vì có thể gây tan huyết và tắc nghẽn.

Truyền glucose vào tĩnh mạch có thể dẫn đến rối loạn dịch và điện giải như hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết.

Truyền lâu hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch glucose đẳng trương có thể gây phù hoặc ngộ độc nước.

Truyền kéo dài hoặc nhanh một lượng lớn dung dịch glucose ưu trương có thể gây mất nước tế bào do tăng đường huyết.

Không được truyền dung dịch glucose ưu trương cho người bệnh bị mất nước vì tình trạng mất nước sẽ nặng thêm do bị lợi niệu thẩm thấu.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị đái tháo đường (truyền nhanh có thể dẫn đến tăng đường huyết), bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, thiếu thiamin, không dung nạp glucose, bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, sốc, chấn thương.

Thời kỳ mang thai

Dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

An toàn đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau tại chỗ tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng dung dịch glucose ưu trương thường có pH thấp.

Kích ứng tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch, hoại tử chỗ tiêm nếu thuốc thoát ra ngoài mạch.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn nước và điện giải (hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết).

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Phù hoặc ngộ độc nước (do truyền kéo dài hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch đẳng trương).

Mất nước do hậu quả của đường huyết cao (khi truyền kéo dài hoặc quá nhanh các dung dịch ưu trương).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều và/hoặc tiêm insulin, nếu đường huyết tăng cao hoặc có đường niệu.

Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải.

Điều chỉnh thể tích dịch truyền và tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch có thể thực hiện qua tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm lớn hơn. Chỉ định dùng qua đường tĩnh mạch ngoại vi khi chỉ cần nuôi dưỡng người bệnh trong một thời gian ngắn; hoặc khi bổ trợ thêm cho nuôi dưỡng theo đường tiêu hóa; hoặc khi người bệnh có nhiều nguy cơ tai biến nếu truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm. Các tĩnh mạch ngoại vi dễ bị viêm tắc, nhất là khi dung dịch có độ thẩm thấu lớn hơn 600 mOsm/lít, do đó

không nên truyền vào tĩnh mạch ngoại vi các dịch truyền có nồng độ glucose cao hơn 10%.

Nếu buộc phải truyền qua tĩnh mạch ngoại vi thì phải truyền chậm (tốc độ truyền dung dịch glucose 50% trong trường hợp này chỉ nên 3 ml/phút). Phải truyền các dung dịch glucose ưu trương theo đường tĩnh mạch trung tâm vì ở đấy dung dịch glucose được pha loãng nhanh hơn, tuy vậy không nên truyền lâu dài và phải thay đổi vị trí truyền.

Trong nuôi dưỡng theo đường tĩnh mạch, có thể truyền dung dịch glucose đồng thời với các dung dịch có acid amin hoặc nhũ tương mỡ (truyền riêng rẽ hoặc cùng nhau bằng hỗn hợp "3 trong 1" chứa trong cùng một chai).

Cung cấp glucose cho người bệnh suy dinh dưỡng, hoặc người bệnh rối loạn chuyển hóa do stress sau mổ phải bắt đầu từ từ do khả năng sử dụng glucose của người bệnh tăng lên dần dần. Nhiều người bệnh được nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền bị tăng đường huyết. Cần phải xác định nguyên nhân và điều chỉnh bằng các biện pháp không phải insulin trước khi sử dụng insulin nếu có thể được. Cần truyền tốc độ đều đều không ngừng đột ngột, tránh thay đổi đường huyết.

Tùy trường hợp có thể dùng insulin kèm thêm ví dụ điều trị nhiễm toan do đái đường. Nếu dùng insulin thì phải theo dõi thường xuyên đường huyết của người bệnh và điều chỉnh liều insulin. Tuy insulin làm tăng tác dụng nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền, nhưng vẫn cần phải thận trọng khi dùng để tránh nguy cơ hạ đường huyết và do insulin làm tăng lắng đọng acid béo ở các mô dự trữ mỡ khiến cho chúng ít vào được các đường chuyển hóa quan trọng. Nếu cần thiết, có thể tiêm insulin vào dưới da hoặc vào tĩnh mạch, hoặc cho thêm vào dịch truyền nuôi dưỡng. Một khi người bệnh đã ổn định với một liều insulin nhất định thì tiêm insulin riêng rẽ sẽ có lợi hơn về kinh tế, tránh lãng phí phải bỏ dịch truyền khi cần thay đổi liều insulin. Dùng insulin người là tốt nhất vì ít ảnh hưởng đến miễn dịch nhất. Liều dùng insulin là theo kinh nghiệm và điều kiện thực tế (ví dụ có thể dùng một nửa hoặc một phần ba liều cần dùng ngày hôm trước cùng với dịch truyền nuôi dưỡng hàng ngày). Cần tôn trọng các bước chuẩn bị và pha dịch truyền để giảm thiểu biến động hoạt tính của insulin do hiện tượng hấp phụ gây ra.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy theo nhu cầu của từng người bệnh.

Phải theo dõi chặt chẽ đường huyết của người bệnh. Liều glucose tối đa khuyên dùng là 500 - 800mg cho 1 kg thể trọng trong 1 giờ.

Để làm giảm áp lực não - tủy và phù não do ngộ độc rượu, dùng dung dịch ưu trương 25 đến 50%.

Tương kỵ

Trước khi pha thêm bất kỳ một thuốc gì vào dung dịch glucose để truyền phải kiểm tra xem có phù hợp không.

Dung dịch chứa glucose và có pH < 6 có thể gây kết tủa indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản

Chế phẩm đóng trong lọ kín, ở nhiệt độ không quá 25ºC. Không đông lạnh.

Thông tin quy chế

Glucose có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

GLYCEROL

(Glycerin)

Tên chung quốc tế: Glycerol (glycerin).

Mã ATC: A06A G04, A06A X01.

Loại thuốc: Nhuận tràng thẩm thấu, thuốc thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Glycerin 50% với kali sorbat trong tá dược lỏng và vị chanh.

Viên đạn trực tràng: 1 g; 1,2 g; 2 g; 2,1 g; 82,5% (các cỡ trẻ em và người lớn)

Dung dịch thụt trực tràng: 2,3 g; 5,6 g: 3 g; 9g.

Thuốc nhỏ mắt: Dung dịch 10mg/ml, dung dịch 1% (có chứa benzalkonium clorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycerol là một tác nhân loại nước qua thẩm thấu, có các đặc tính hút ẩm và làm trơn. Khi uống, glycerol, làm tăng tính thẩm thấu huyết tương, làm cho nước thẩm thấu từ các khoang ngoài mạch máu đi vào huyết tương.

Glycerol đã được uống để làm giảm tạm thời nhãn áp và thể tích dịch kính trước và sau phẫu thuật mắt và để phụ trị trong điều trị glôcôm cấp. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (10 - 30 phút), làm giảm tối đa nhãn áp khoảng 1 - 1,5 giờ sau khi uống 1 liều. Thời gian tác dụng kéo dài khoảng 5 giờ. Dung dịch uống thường có vị khó uống, có thể cho uống lạnh hoặc kèm hương vị để dễ uống.

Glycerol có thể dùng ngoài để giảm phù nề giác mạc, nhưng vì tác dụng là tạm thời nên chủ yếu chỉ được dùng để làm thuận lợi cho việc khám và chẩn đoán nhãn khoa (thuốc tra mắt Ophthalgan).

Glycerol đã được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch để giảm áp lực nội sọ trong các trường hợp bệnh nhồi máu não hoặc đột quỵ, hội chứng Reye, viêm màng não nhiễm khuẩn.

Glycerol thường được dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc dung dịch để tăng áp lực thẩm thấu trong đại tràng và do đó thúc đẩy thải phân khi táo bón. Thuốc thường có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút. Thuốc còn có tác dụng kích thích đại tràng tại chỗ, gây trơn và làm mềm phân.

Dược động học

Khi uống: Glycerol dễ dàng hấp thụ ở ống tiêu hóa.

Trực tràng: Hấp thu kém.

Chuyển hóa: Glycerol chuyển hóa chủ yếu ở gan, 20% chuyển hóa ở thận. Chỉ có một phần nhỏ thuốc không chuyển hóa đào thải vào nước tiểu. Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi uống trong vòng 60 - 90 phút.

Nửa đời thải trừ: 30 - 45 phút.

Chỉ định

Táo bón.

Giảm phù nề giác mạc, giảm áp lực nhãn cầu.

Giảm áp lực nội sọ (ít sử dụng trên lâm sàng).

Trẻ sơ sinh: Nhuận tràng để thúc đẩy bài tiết bilirubin bằng cách làm giảm tuần hoàn ruột - gan, giảm thời gian vận chuyển ở đường tiêu hóa và kích thích tống phân xu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với glycerol hoặc bất kỳ một thành phần nào của thuốc.

Phù phổi, mất nước nghiêm trọng, khó tiểu tiện.

Khi gây tê hoặc gây mê vì có thể gây nôn.

Thận trọng

Glycerol phải được dùng thận trọng đối với người bệnh bị bệnh tim, thận hay gan vì glycerol làm tăng gánh tuần hoàn gây phù phổi cấp. Glycerol có thể gây tăng đường huyết và đường niệu, vì thế cần thận trọng khi dùng cho người bệnh đái tháo đường.

Glycerol cũng phải dùng thận trọng với người bệnh bị mất nước, người bệnh cao tuổi.

Glycerol có thể gây kích ứng khi dùng tại chỗ. Trước khi dùng glycerol có thể dùng trước một thuốc tê.

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch glycerol vì có thể gây huyết tán, hemoglobin niệu và suy thận cấp.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của thuốc chưa được xác định.

Glycerol có thể sử dụng trong quá trình mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa được biết glycerol có vào sữa hay không, nhưng do tính an toàn của thuốc chưa được xác định nên phải thận trọng đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, lú lẫn và mất định hướng. Trường hợp nặng có thể gây mất nước trầm trọng, loạn nhịp tim, hôn mê nguy hiểm đến tính mạng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Tiêu hóa: Nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Thần kinh trung ương: Choáng váng, lú lẫn.

Nội tiết và chuyển hóa: Uống nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Các triệu chứng khác: Khát.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Tim mạch: Loạn nhịp tim

Thần kinh trung ương: Đau.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết, mất nước.

Cục bộ: Kích ứng trực tràng, đau rát, co rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi sử dụng tại chỗ hay ở trực tràng, glycerol có thể gây kích ứng. Có thể sử dụng một thuốc tê trước khi dùng glycerol tại chỗ để giảm khả năng gây phản ứng đau.

Liều lượng và cách dùng

Chữa táo bón qua đường trực tràng:

Mỗi lần dùng 1 liều đơn và không nên dùng thường xuyên, chỉ dùng khi cần thiết và thường không nên dùng quá 1 tuần. Thuốc nhuận tràng dùng trong thời gian dài phải có sự theo dõi của bác sĩ.

Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng khoảng từ 15 - 30 phút. Nếu thuốc không có tác dụng cũng không nên dùng thêm liều nữa.

Trẻ sơ sinh: Liều 0,5 ml/kg, dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Dùng 1 viên đạn trực tràng trẻ em nếu cần, hay 2 - 5 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng 1 viên đạn trực tràng người lớn nếu cần, hay 5 - 15 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Người lớn và trẻ em:

Giảm phù nề giác mạc trước khi khám: Mỗi 3 - 4 giờ nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mắt.

Giảm áp lực nhãn cầu: Uống với liều 1 - 1,8 g/kg thể trọng trước khi mổ 1 - 1,5 giờ, cách 5 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 30 phút và kéo dài trong vòng 4 - 8 giờ.

Giảm áp lực nội sọ: Uống với liều 1,5 g/kg/ngày, chia làm 6 lần hoặc 1 g/kg/lần, cách 6 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 – 60 phút và kéo dài trong vòng 2 - 3 giờ.

Tương tác thuốc

Không có thông tin

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch glycerol uống cần phải bảo quản trong bình kín ở nhiệt độ dưới 40^{o}C (tốt nhất là 15 - 30$_{o}$C). Cần tránh để đông lạnh.

Viên đặt trực tràng: Bảo quản ở lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh kết hợp với glycerol tạo thành một hỗn hợp gây nổ.

Glycerol cùng với bismut subnitrat hay kẽm oxyd bị biến màu đen khi để ra ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể gây ỉa chảy nặng, nôn, loạn nhịp tim, kích ứng trực tràng, đau rát trực tràng và co rút, tăng đường huyết.

Trường hợp quá liều mạnh phải ngừng thuốc và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Thông tin quy chế

Glycerol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

GLYCIN

Tên chung quốc tế: Glycine.

Mã ATC: B05C X03.

Loại thuốc: Dung dịch tưới rửa - Acid amin (không thiết yếu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glycin 1,5% để tưới, rửa;

Viên nén có nhiều thành phần hoạt chất khác nhau, trong đó có glycin;

Dung dịch để truyền tĩnh mạch (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol, các chất điện giải).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycin (acid aminoacetic) là một acid amin không thiết yếu, tham gia vào sự tổng hợp protein của cơ thể, creatin, acid glycocholic, glutathion, acid uric, hem....

Trong cơ thể, glycin bị giáng hóa theo nhiều đường.

Glycin dùng theo đường uống, dưới dạng acid amin không thiết yếu tự do nhằm bổ trợ cho dinh dưỡng. Đôi khi glycin được dùng kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày. Glycin cũng được dùng như một thành phần trong một số dạng bào chế của aspirin nhằm mục đích giảm kích ứng dạ dày.

Dung dịch glycin 1,5% trong nước là dung dịch nhược trương, không gây tan máu, không dẫn truyền điện và có chỉ số khúc xạ gần giống như của nước nên dung dịch này có lợi khi được dùng để tưới, rửa đường niệu - sinh dục trong một số phẫu thuật, đặc biệt trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, nhưng dung dịch có thể bị hấp thu vào cơ thể từ các tĩnh mạch bị cắt đứt. Do đặc tính không dẫn truyền điện nên dung dịch này có thể dùng trong phẫu thuật dùng dao điện.

Trong trường hợp không có chất sinh calo, glycin hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa chủ yếu bằng khử amin để thành amoniac và bằng trao đổi amin để thành các acid amino khác, chủ yếu là serin. Ở người có chức năng gan bình thường, không có hiện tượng tăng nồng độ amoniac trong máu.

Chỉ định

Tưới, rửa trong phẫu thuật: Là dung dịch được lựa chọn trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo và các khối u ở bàng quang. Bơm rửa bàng quang khi nội soi. Tưới rửa bàng quang trong và sau khi mổ bàng quang.

Dùng đường uống: Bổ trợ dinh dưỡng.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày.

Dùng đường tiêm (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol và các chất điện giải trong các dung dịch tiêm truyền): Phòng và điều trị thiếu protein. Hội chứng kém hấp thu. Bổ trợ dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật lớn ở những người bệnh không được ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hay nhiều thành phần của chế phẩm.

Không được tưới, rửa dung dịch glycin cho người bệnh vô niệu.

Không được truyền tĩnh mạch dung dịch có chứa acid amin (trong đó có glycin) cho người bị bệnh gan nặng, suy tim sung huyết, người bị ứ nước, nhiễm toan, suy thận có nitrogen trong máu tăng cao, rối loạn chuyển hóa acid amin, người không dung nạp fructose và sorbitol, thiếu fructose 1,6-diphosphat, ngộ độc methanol, kali huyết cao (đối với các chế phẩm có chứa sorbitol và các chất điện giải).

Thận trọng

Hấp thu nhiều các dung dịch tưới rửa glycin vào máu có thể dẫn đến rối loạn cân bằng nước và điện giải, rối loạn tim mạch và phổi.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người suy gan, vì sự hấp thu và chuyển hóa glycin sẽ gây tăng amoniac huyết.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người có các rối loạn chức năng tim phổi và thận.

Nếu truyền quá nhanh, sẽ có triệu chứng không dung nạp và tăng đào thải qua thận dẫn đến mất cân bằng acid amin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hấp thu từ dung dịch tưới rửa vào máu trong quá trình phẫu thuật có thể gây ra rối loạn ở hệ tuần hoàn và thần kinh.

Hấp thu nhiều dịch có glycin khi tưới rửa bàng quang trong lúc cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng được gọi là hội chứng "cắt bỏ qua niệu đạo". Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: Đau ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, vô niệu, khó thở, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, bồn chồn, lẫn lộn, kích thích, đau đầu, co giật, ớn lạnh, rối loạn thị giác và mù. Nhồi máu cơ tim, hôn mê, đôi khi nguy hiểm tới tính mạng.

Có nguy cơ cao của hấp thu dịch từ các dung dịch tưới rửa dùng trong phẫu thuật nội soi ở đường tiết niệu. Nếu sự hấp thu vào máu xảy ra quá mức có thể dẫn đến tăng thể tích máu, tan máu và suy thận, kèm theo là giảm tạm thời natri, albumin và hemoglobin huyết thanh.

Hấp thu một lượng lớn dung dịch glycin có thể dẫn đến tăng amoniac trong máu do chuyển hóa nhanh. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng có thể là oxalat và chất này có thể ảnh hưởng lên chức năng thận.

Hấp thu từ các dung dịch tưới rửa vào máu có thể dẫn đến rối loạn về phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, các chất điện giải trong huyết thanh, glucose huyết, cân bằng acid - base.

Liều lượng và cách dùng

Tưới rửa

Dung dịch glycin 1,5% được dùng trong một số phẫu thuật, đặc biệt là phẫu thuật qua niệu đạo, vì nó không dẫn điện và trong suốt, tiện cho quan sát.

Dùng theo đường truyền tĩnh mạch: Liều lượng tùy theo từng trường hợp.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày:

Có nhiều chế phẩm có thành phần hoạt chất khác nhau, liều dùng tùy theo từng chế phẩm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dung dịch tưới rửa ở nhiệt độ phòng, dưới 40$_{o}$C, tránh để đông lạnh.

Không được làm nóng dung dịch tưới rửa quá 66°C.

GONADORELIN

Tên chung quốc tế: Gonadorelin.

Mã ATC: H01C A01, V04C M01.

Loại thuốc: Hormon giải phóng gonadotropin tổng hợp (kích thích tiết gonadotropin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Gonadorelin acetat bột pha tiêm 0,8mg và 3,2mg/lọ.

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm: 100 microgam (base); 500 microgam (base)/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadorelin là một dạng tổng hợp của hormon giải phóng gonadotropin dưới đồi (GnRH). Thuốc này kích thích tổng hợp và giải phóng hormon kích nang trứng (FSH) và đặc biệt hormon tạo hoàng thể (LH) ở thùy trước tuyến yên. GnRH được tiết ra theo từng nhịp ngắt quãng (pulsatile) và được các hormon sinh dục kiểm soát. Hormon gonadotropin (LH và FSH) giải phóng từ tuyến yên để đáp ứng với gonadorelin sẽ kích thích các tuyến sinh dục tiết ra hormon sinh dục. Một liều đơn duy nhất gonadorelin có tác dụng làm tăng hormon sinh dục tuần hoàn trong máu; dùng liên tục dẫn đến giảm tổng hợp GnRH ở tuyến yên và cuối cùng là giảm tiết các hormon sinh dục.

Gonadorelin được dùng để phân biệt giữa tổn thương tuyến yên và dưới đồi ở người giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin. Gonadorelin cũng được dùng để chẩn đoán dạy thì sớm trung tâm (phụ thuộc GnRH) hoặc do ngoại biên.

Gonadorelin cũng được dùng để điều trị vô kinh và vô sinh do giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin.

Dược động học

Khi tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch một liều 100 microgam gonadorelin, nửa đời ban đầu là 2 - 10 phút; nửa đời cuối cùng là 10 - 40 phút. Thời gian tác dụng: 3 – 5 giờ. Được chuyển hóa nhanh thành những mảnh peptid không có hoạt tính sinh học, và thải trừ qua thận dưới dạng những chất chuyển hóa không có hoạt tính. Suy thận sẽ làm kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải của GnRH.

Chỉ định

Gonadorelin acetat bột pha tiêm được chỉ định để điều trị vô kinh và vô sinh dưới đồi nguyên phát.

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được sử dụng để chẩn đoán rối loạn chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gonadorelin, thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc. Bệnh nặng lên do mang thai (thí dụ u prolactin ở tuyến yên). Người có đa nang buồng trứng hoặc nguyên nhân không rụng trứng ngoài nguyên nhân dưới đồi.

Adenom tuyến yên.

Thận trọng

Khi áp dụng để chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục, kết quả thử nghiệm với gonadorelin phải được phân tích bởi người có hiểu biết về sinh lý trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

Khuyến cáo người bệnh vô kinh do trọng lượng cơ thể béo phải điều trị cân nặng bằng chế độ ăn trước khi dùng thuốc.

Tuy trong y văn, thuốc này có thể tăng nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng cho tới nay các số liệu dịch tễ học chưa đầy đủ.

Phải khuyên người bệnh ngừng thuốc khi có triệu chứng đầu tiên về ban da, mày đay, tim đập nhanh, khó nuốt và khó thở, hoặc sưng có thể nghi do phù mạch.

Không dùng gonadorelin đồng thời với những thuốc kích thích rụng trứng khác.

Dùng liệu pháp gonadotropin acetat phải được giám sát như sau:

Siêu âm buồng trứng trước khi điều trị, ngày thứ 7 và 14 sau khi điều trị.

Định lượng progesteron huyết thanh giữa thời kỳ hoàng thể.

Theo dõi lâm sàng chỗ tiêm.

Khám thực thể bao gồm tiểu khung mỗi khi đến khám định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay gonadorelin được dùng để kích thích phóng noãn mục đích có thai.

Không dùng gonadorelin khi đã mang thai.

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin cho phụ nữ mang thai. Tuy vậy, kinh nghiệm cho thấy một số phụ nữ sau khi kích thích phóng noãn chu kỳ trước đã mang thai mà không biết, lại kích thích buồng trứng tiếp theo, chưa thấy có độc hại dị tật đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin ở người cho con bú. Không chỉ định gonadorelin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết và chuyển hóa: Bốc hỏa.

Da: Phát ban, cứng mô ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở bụng hoặc dạ dày.

Nội tiết: Tăng kích thích buồng trứng vừa phải, đa thai.

Liều lượng và cách dùng

Gonadorelin acetat để tiêm. Điều trị vô kinh dưới đồi nguyên phát dùng bơm tự động gián đoạn 5 - 20 microgam/trong vài giây đến 1 phút, cách 90 phút/1 lần:

Liều khuyên dùng là từ 5 đến 20 microgam mỗi lần, bơm trong vài giây, cứ 90 phút một lần. Nếu liều 5 microgam không đủ, hãy thử với liều 10 microgam trước khi chuyển sang liều 20 microgam. Tiêm gonadorelin bằng cách bơm theo nhịp vào tĩnh mạch hoặc dưới da, nhưng thường dùng tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bơm vài giây, cứ 90 phút một lần. Ống thông tĩnh mạch được đưa trong điều kiện vô khuẩn vào tĩnh mạch cẳng tay. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, rồi thêm 1.000 đơn vị quốc tế heparin.

Để tiêm dưới da, đưa ống thông vào dưới da, giữa khớp mu và rốn. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, không thêm heparin. Chuyển dung dịch đã pha vào dụng cụ chứa bằng chất dẻo vô khuẩn và bơm theo nhịp, dùng dụng cụ bơm và với một ống thông để liên tục. Quá trình bơm được lặp lại cứ 90 phút một lần. Lượng thuốc chứa trong dụng cụ đủ để điều trị trong 10 ngày, với cách dùng thông thường. Nếu rụng trứng không xảy ra, lại điều trị đợt nữa, kiểm tra

điều trị bằng đo thân nhiệt và nếu có thể bằng siêu âm, và việc điều trị thường được tiếp tục vượt quá thời kỳ rụng trứng trong giai đoạn hoàng thể. Nhưng cũng có thể điều trị tiếp tục đến khi có kinh nguyệt hoặc tới khi cấy 1 trứng đã thụ tinh. Một cách khác, chức năng hoàng thể có thể được duy trì bằng tiêm bắp hCG (1500 đvqt) cách nhau 3 ngày, hoặc progesteron trong 14 ngày.

Gonadorelin hydroclorid để tiêm. Chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục.

Pha dung dịch tiêm: Dùng kỹ thuật vô khuẩn quy định, cho thêm 1 hoặc 2 ml dung môi cung cấp kèm với thuốc vào lọ 100 hoặc 500 microgam, tương ứng. Pha dung dịch ngay trước khi dùng. Loại bỏ dung dịch đã pha và dung môi không dùng đến.

Liều dùng

Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, 100 microgam (base). Lấy 1 mẫu máu 15 phút trước khi tiêm và sau khi tiêm lấy máu tĩnh mạch cách nhau đều đặn (15, 30, 45, 60 và 120 phút) để phân tích nồng độ LH huyết thanh.

Ghi chú: Ở phụ nữ, phải tiêm gonadorelin ở giai đoạn đầu chu kỳ kinh nguyệt (ngày 1 - 7), nếu có thể xác định được.

Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 2,5 microgam/kg cho tới tối đa 100 microgam (base).

Tương tác thuốc

Các corticosteroid, androgen, estrogen hoặc progestin có thể làm thay đổi các kết quả của thử nghiệm với gonadorelin do ảnh hưởng đến quá trình tiết gonadotropin của tuyến yên thông qua cơ chế tác động ngược.

Thuốc tránh thai uống hoặc digoxin có thể làm giảm nồng độ gonadotropin huyết thanh. Levodopa hoặc spironolacton có thể làm tăng nồng độ gonadotropin huyết thanh.

Metoclopramid hoặc phenothiazin có thể làm thay đổi đáp ứng với gonadorelin do làm tăng nồng độ prolactin huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được bảo quản ở 15 - 25ºC. Gonadorelin acetat bột pha tiêm được bảo quản ở 8 - 20ºC. Thuốc tiêm gonadorelin đã pha được bảo quản ở phòng có điều hòa nhiệt độ và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần thực hiện điều trị triệu chứng.

GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế: Gonadotropins.

Mã ATC:

Chorionic gonadotropin: G03G A01.

Human menopausal gonadotropin (menotropin): G03G A02.

Urofollitropin: G03G A04.

Follitropin alfa: G03G A05.

Follitropin beta (hormon tái tổ hợp FSH của người): G03G A06.

Serum gonadotropin: G03G A03.

Loại thuốc: Gonadotropin.

Dạng dùng và hàm lượng

Bột để pha tiêm (kèm dung môi):

hCG ống 1.500 đv, 2.000 đv, 5.000 đv, 10.000 đv.

Menotropin: 75 đvqt FSH + 75 đvqt LH/ống.

150 đvqt FSH + 150 đvqt LH/ống.

Follitropin alpha: 75 đv/ống, 150 đv/ống.

Follitropin beta: 50 đv/ống, 100 đv/ống, 150 đv/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadotropin (hoặc gonadotrophin) là những hormon điều hòa tuyến sinh dục do thùy trước tuyến yên tiết, gồm có FSH (hormon kích thích nang noãn) và LH (hormon hoàng thể hóa). Các gonadotropin này kích thích hoạt động bình thường của tuyến sinh dục và tiết hormon sinh dục ở cả nam và nữ. Trước đây gonadotropin được chiết xuất từ tuyến yên người nhưng hiện nay không dùng vì có khả năng bị ô nhiễm prion bệnh Creutzfeldt-Jacob.

Trong điều trị, một số dạng thuốc được dùng:

Gonadotropin nhau thai (hCG) được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai.

Tác dụng của hCG là tác dụng của LH.

Menotropin (hMG) là gonadotropin lấy được từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh.

Chế phẩm này chứa một lượng FSH và LH gần bằng nhau.

Hai chế phẩm trên (hCG, và hMG) chưa được tinh khiết nên chỉ được tiêm bắp để giảm các phản ứng mẫn cảm.

Urofollitropin (uFSH) chiết xuất được từ nước tiểu của người sau mãn kinh, là một chế phẩm FSH tinh chế đã loại bỏ được hầu hết LH. Chế phẩm này có thể tiêm dưới da.

Follitropin alpha và follitropin beta là hai chế phẩm tái tổ hợp FSH người (rFSH).

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của gonadotropin nhau thai (hCG) giống tác dụng của LH: Ở nam, CG kích thích tế bào Leydig của tinh hoàn biệt hóa và sản xuất androgen.

Thuốc cũng làm các tế bào Sertoli của tinh hoàn biệt hóa và trưởng thành sớm, kích thích sản xuất androgen nên làm phát triển sớm đặc tính giới tính thứ phát ở trẻ nam tiền dạy thì và có thể làm tinh hoàn đi xuống nếu không có cản trở. Ở nữ, hCG gây phóng noãn (sau khi đã kích thích đầy đủ bằng FSH), làm phát triển thể vàng và kích thích bài tiết progesteron.

Menotropin (hMG), urofollotropin, follotropin alpha và beta tác dụng như FSH. Ở nữ, FSH kích thích và làm trưởng thành nang noãn và noãn. FSH tác động vào đầu chu kỳ kinh và tăng cho tới khi phóng noãn. FSH làm nang noãn trưởng thành một cách đặc biệt ngay cả khi có LH tăng tiết. Nếu vào cuối giai đoạn sinh nang noãn mà kết hợp cho hCG thì phóng noãn sẽ xảy ra. Ở nam, FSH có vai trò trong tạo tinh trùng.

Gonadotropin huyết thanh lấy được từ huyết thanh ngựa cái mang thai, hiện nay ít dùng.

Dược động học

Do bản chất là polypeptid, nên các chất gonadotropin này bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng dưới dạng tiêm. Sau khi tiêm bắp hCG, nồng độ CG (gonadotropin nhau thai) huyết thanh tăng trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh CG đạt được trong vòng 6 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ. Nồng độ CG huyết thanh bắt đầu giảm lúc 48 giờ và tiếp tục giảm tới mức không phát hiện được sau khoảng 72 giờ.

Sau khi tiêm bắp CG, thuốc phân bố chủ yếu vào tinh hoàn ở nam và vào buồng trứng ở nữ; thuốc cũng có phân bố một lượng nhỏ vào các ống thận gần của vỏ thận.

Sự chuyển hóa chính xác của gonadotropin người lúc mãn kinh (menotropin) chưa được xác định đầy đủ. Nồng độ CG máu giảm theo 2 pha. Nửa đời trong pha đầu ($t_{1/2}$ alfa) khoảng 11 giờ và nửa đời pha cuối ($t_{1/2}$ beta) khoảng 23 giờ. Sau khi tiêm bắp CG liều điều trị, khoảng 10 - 12% liều bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ;

thuốc có thể tiếp tục phát hiện được trong nước tiểu tới 3 - 4 ngày. Sau khi tiêm bắp liều duy nhất menotropin, khoảng 8% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu.

Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, follitropin alpha và beta được hấp thu chậm, có sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70 đến 80%. Nồng độ đỉnh follitropin beta đạt được khoảng 12 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Nếu tiêm lặp lại, có tích lũy và đạt được trạng thái ổn định trong khoảng 3 - 4 ngày. Follitropin đào thải chậm ra ngoài cơ thể, nửa đời cuối nằm trong phạm vi từ 12 - 70 giờ. Khoảng 1/8 liều follitropin alpha đào thải vào nước tiểu.

Chỉ định

Dùng ở phụ nữ:

hCG dùng để gây phóng noãn và mang thai ở người vô sinh có nguyên nhân không phóng noãn thứ phát do suy tuyến yên (không do suy buồng trứng tiên phát) và đã được điều trị thích hợp từ trước bằng FSH hoặc menotropin u khi nang phát triển do kích thích của FSH hoặc menotropin.

hCG cũng dùng phối hợp với menotropin và đôi khi với cả clomifen citrat như một thuốc phụ trợ trong phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác.

Dùng ở nam giới:

Vô sinh: hCG dùng phối hợp với menotropin để kích thích tạo tinh trùng ở người bị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin tiên phát hoặc thứ phát đã được điều trị trước bằng hCG một cách thích hợp.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì: hCG dùng để điều trị tinh hoàn ẩn không do tắc giải phẫu. Thông thường, hCG được coi làm tinh hoàn xuống ở người có tinh hoàn bị co kéo lên, nhưng đến tuổi dậy thì sẽ xuống. hCG có thể giúp ích trong chẩn đoán ở người không nắn thấy tinh hoàn để xem trong tương lai có phải cố định tinh hoàn không. Tinh hoàn xuống do thuốc thường chỉ tạm thời. Vì tinh hoàn không xuống rất hay trở thành ác tính, nên tất cả các tinh hoàn không xuống phải được điều trị bằng ngoại khoa. Thời gian điều trị phải bắt đầu trước tuổi dậy thì nhưng thời gian thích hợp nhất chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp CG nên bắt đầu vào 4 - 9 tuổi.

Điều trị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin ở một số người suy tuyến yên.

Chống chỉ định

Chống chỉ định hCG ở trẻ em dậy thì sớm, hoặc carcinom tuyến tiền liệt hoặc các u phụ thuộc androgen, người đã có phản ứng dị ứng với thuốc và người mang thai.

Chống chỉ định hCG trong trường hợp có quá kích thích buồng trứng do FSH.

Chống chỉ định menotropin ở nữ khi nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy buồng trứng tiên phát; rối loạn chức năng tuyến giáp hoặc tuyến thượng thận; tổn thương thực thể nội sọ như u tuyến yên; vô sinh không phải do không phóng noãn và suy tuyến yên; chảy máu bất thường đường sinh dục không rõ nguyên nhân; u nang buồng trứng hoặc to buồng trứng không do hội chứng buồng trứng đa nang; mang thai rõ hoặc nghi ngờ mang thai.

Menotropin chống chỉ định ở nam có nồng độ gonadotropin bình thường, chứng tỏ chức năng tuyến yên bình thường; nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy tinh hoàn tiên phát; hoặc vô sinh không phải do suy tuyến sinh dục

bởi thiểu năng gonadotropin. Menotropin phải tránh dùng ở người chảy máu đường sinh dục bất thường, bị ung thư phụ thuộc hormon như ung thư vú, tử cung, tuyến tiền liệt, buồng trứng.

Thận trọng

CG: Vì androgen tiết ra do CG có thể dẫn đến giữ nước, nên phải dùng thận trọng CG cho người bị hen, co giật, đau nửa đầu, hoặc bệnh tim hoặc thận.

Nam trước tuổi dậy thì phải được giám sát cẩn thận, vì androgen tiết ra do CG có thể gây dậy thì sớm ở trẻ em điều trị bệnh tinh hoàn ẩn.

CG đặc biệt LH có thể gây nhiễu các xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng gonadotropin, Các phòng xét nghiệm phải xác định được mức độ phản ứng chéo với xét nghiệm gonadotropin và thầy thuốc đòi hỏi mức gonadotropin ở người bệnh đang dùng CG phải thông báo cho phòng xét nghiệm về điều trị này.

Chỉ các thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh mới được dùng CG phối hợp với menotropin và khi cơ sở đã sẵn có các phương tiện đánh giá thích hợp về lâm sàng và nội tiết. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ tại bệnh viện để phát hiện sớm các dấu hiệu buồng trứng to và/hoặc bị kích thích quá mức.

Giảm năng tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu hoặc u tuyến yên phải được điều trị bằng phương pháp thích hợp trước.

Độ an toàn và tính hiệu quả khi dùng CG cho trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

CG có thể gây độc cho thai nhi khi điều trị cho người mang thai.

Sau khi dùng liệu pháp menotropin/CG, khoảng 20% người mang thai có đa thai do phóng nhiều noãn.

Dị dạng bẩm sinh đã được báo cáo ở trẻ nhỏ thụ thai sau liệu pháp menotropin/CG; tuy nhiên các tác dụng đó không quy trực tiếp được cho liệu pháp gonadotropin.

Thời kỳ cho con bú

Vì chưa rõ gonadotropin có phân bố vào sữa hay không, nên dùng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng hCG để kích thích phóng noãn sau khi kích thích bằng FSH. Phần lớn các ADR là do buồng trứng bị kích thích quá mức, xảy ra ít nhất là 20% số người bệnh. Đó là do có sự khác nhau nhiều về tính nhạy cảm với điều trị giữa các người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phản ứng tại chỗ kèm đau, phát ban ở da, sưng hoặc kích ứng tại chỗ tiêm.

Nội tiết: Buồng trứng to từ nhẹ đến vừa, u nang buồng trứng, đau vùng chậu, vú cương đau, đa thai.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Buồng trứng bị kích thích quá mức có các triệu chứng ghi ở trên, cộng thêm ỉa chảy, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, màng tim, máu cô đặc và tăng đông máu. Nguy cơ đột quỵ, nghẽn mạch và huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: Huyết khối nghẽn động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

CG thường được dung nạp tốt khi dùng với liều điều trị thông thường. Trẻ em nam trước dậy thì phải được giám sát cẩn thận trong khi điều trị CG. Nếu có dấu hiệu dậy thì sớm, phải ngừng điều trị; các biến đổi đó thường hồi phục trong vòng 4 tuần kể từ mũi tiêm CG cuối cùng.

Buồng trứng to ít đến to vừa không biến chứng do menotropin/CG thường thu nhỏ lại trong vòng 2 - 3 tuần không cần điều trị. Người bệnh phải được giám sát cẩn thận các dấu hiệu buồng trứng bị quá kích thích; được khám 2 ngày 1 lần và trong vòng 2 tuần sau điều trị; nếu buồng trứng to bất thường hoặc có đau bụng trong khi dùng menotropin, phải ngừng thuốc, và nếu có hội chứng tăng kích thích, phải ngừng gonadotropin.

Nếu có tràn máu trong ổ bụng do vỡ nang buồng trứng, cần phải phẫu thuật.

Cắt bỏ 1 phần buồng trứng thường cũng đủ để giải quyết tai biến này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tất cả các thuốc gonadotropin chỉ dùng để tiêm bắp. Pha bột tiêm với dung môi được cung cấp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Urofollitropin, follitropin alpha và beta có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Liều lượng được tính theo đơn vị USP.

Liều lượng: Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh, dựa trên tính chất bệnh, tuổi, thể trọng, và đánh giá của thầy thuốc.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì (không do tắc giải phẫu): Phác đồ gợi ý: 4.000 đv/lần, 3 lần mỗi tuần, hoặc 5.000 đv/lần, 2 ngày/1 lần, dùng 4 liều; hoặc 15 liều mỗi liều 500 - 1.000 đv trong thời gian 6 tuần. Một cách khác, 500 đv/lần, có thể cho 3 lần mỗi tuần, trong 4 - 6 tuần; nếu liệu trình này không hiệu quả, có thể dùng 1 liệu trình nữa sau 1 tháng, dùng liều 1.000 đv/lần như phác đồ trên.

Suy tuyến sinh dục do giảm gonadotropin (do suy tuyến yên): Phác đồ gợi ý: 500 - 1.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, trong 3 tuần, tiếp theo liều như trên mỗi tuần 2 lần, trong 3 tuần; hoặc 4.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 6 - 9 tháng, tiếp theo cho liều 2.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 3 tháng.

Kích thích tạo tinh trùng: Cần phải điều trị trước với riêng CG. Liều lượng thông thường: 5.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, cho tới khi đạt được nồng độ bình thường của testosteron huyết thanh và có nam tính hóa, như xuất hiện các đặc tính phụ của giới tính. Điều trị trước bằng CG có thể cần đến 4 - 6 tháng; sau đó, bắt đầu điều trị đồng thời với menotropin.

Liều thông thường khởi đầu của menotropin: Mỗi lần tiêm 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH, tiêm 3 lần mỗi tuần cùng với CG 2.000 đv/lần, tiêm 2 lần mỗi tuần. Phải tiếp tục liệu pháp menotropin/CG ít nhất 4 tháng để bảo đảm phát hiện được tinh trùng trong lần phóng tinh, vì phải mất khoảng 70 - 80 ngày để tế bào mầm đạt đến giai đoạn tinh trùng. Nếu có chứng cứ không tăng tạo tinh trùng sau 4 tháng liệu pháp menotropin/CG, có thể tiếp tục điều trị với liều lượng như trên, hoặc tăng menotropin tới 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH mỗi tuần 3 lần, liều lượng CG không thay đổi.

Gây phóng noãn và mang thai: Liều lượng menotropin phải tùy theo từng người bệnh. Các thuốc phải cho với liều lượng thấp nhất có hiệu quả.

Liều lượng đầu tiên thông thường menotropin để gây trưởng thành nang noãn: 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH hàng ngày, trong 9 - 12 ngày, cho tới khi có chứng cứ nang noãn chín, đánh giá bằng định lượng nồng độ estrogen trong nước tiểu hoặc xác định (tăng trưởng của một nang noãn duy nhất) bằng siêu âm. Không được cho menotropin kéo dài trên 12 ngày. Sau đó, có thể cho một liều CG 10.000 đv duy nhất, 1 ngày sau liều cuối cùng của menotropin. Nếu buồng trứng to bất thường sau liều cuối cùng của menotropin, hoặc nếu tổng lượng estrogen bài tiết một ngày trong nước tiểu lớn hơn 100 microgam hoặc bài tiết estriol trong nước tiểu lớn hơn 50 microgam, thì không được cho CG vì có nhiều khả năng xảy ra hội chứng quá kích thích buồng trứng. Liều menotropin lớn hơn 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH không được khuyến cáo. Nhưng trong thụ tinh trong ống nghiệm, menotropin đã được cho với liều cung cấp 75 tới 300 đvqt FSH cùng với 75 tới 300 đvqt LH hàng ngày.

Hormon tái tổ hợp kích thích nang trứng (follitropin alpha hoặc beta): Được dùng để điều trị vô sinh ở nữ do không có phóng noãn, ở nữ không đáp ứng với điều trị clomiphen. Liều lượng và phác đồ điều trị phải được xác định tùy theo nhu cầu của mỗi người bệnh. Điều trị thường bắt đầu tiêm dưới da từ 75 đến 150 đv mỗi ngày và cho trong 7 đến 14 ngày; nếu không đáp ứng, liều có thể tăng cách nhau 7 hoặc 14 ngày cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng nhưng không thái quá. Khi đó, ngừng điều trị và sau 1 hoặc 2 ngày cho 1 liều duy nhất CG 5.000 - 10.000 đơn vị để gây phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa có số liệu được biết về tương tác thuốc.

Thay đổi kết quả xét nghiệm: CG có thể gây ảnh hưởng tới xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng các gonadotropin, đặc biệt với LH.

Độ ổn định và bảo quản

Bột CG để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40$_o$C, nên để ở giữa 15 - 30$_o$C.

Sau khi pha với dung môi được cung cấp, dung dịch thuốc bền vững trong 30 – 90 ngày tùy thuộc vào cách bào chế đặc hiệu, khi bảo quản ở 2 - 15$_o$C.

Bột menotropin tiêm bán trên thị trường phải bảo quản ở 3 - 30$_o$C. Menotropin không bền vững trong dung dịch. Sau khi pha, thuốc phải được dùng ngay, bất cứ phần nào còn lại cũng phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Quá liều CG có thể dẫn đến giữ nước trong cơ thể hoặc dậy thì sớm ở trẻ em nam. Quá liều menotropin kết hợp với CG có thể gây hội chứng quá kích thích buồng trứng. Nếu có tràn máu màng bụng do vỡ nang noãn, cần phải phẫu thuật, cắt bỏ một phần buồng trứng thường đủ để điều trị biến chứng này.

Cần ngừng các thuốc ngay. Không có điều trị đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Gonadotropin (human, chorionic, rau thai) có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

GUAIFENESIN

Tên chung quốc tế: Guaifenesin.

Mã ATC: R05C A03.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 200mg; viên nang giải phóng kéo dài 300mg.

Viên nén 100mg, 200mg; viên nén giải phóng kéo dài 1200mg.

Dung dịch uống 100mg/5ml, 200mg/5ml.

Chế phẩm dạng thuốc phối hợp với dyphylin, theophylin, pseudoephedrin, codein, dextromethorphan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Guaifenesin có tác dụng long đờm nhờ kích ứng niêm mạc dạ dày, sau đó kích thích tăng tiết dịch ở đường hô hấp, làm tăng thể tích và giảm độ nhớt của dịch tiết ở khí quản và phế quản. Nhờ vậy, thuốc làm tăng hiệu quả của phản xạ ho và làm dễ tống đờm ra ngoài hơn. Cơ chế này khác với cơ chế của các thuốc chống ho, nó không làm mất ho. Thuốc được chỉ định để điều trị triệu chứng ho có đờm

quánh đặc khó khạc do cảm lạnh, viêm nhẹ đường hô hấp trên. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giãn phế quản, thuốc chống sung huyết mũi, kháng histamin hoặc thuốc chống ho opiat.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Trong máu, 60% lượng thuốc bị thủy phân trong vòng 7 giờ. Chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ qua thận. Sau khi uống 400mg guaifenesin, không phát hiện thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của guaifenesin khoảng 1 giờ.

Chỉ định

Làm long đờm khi ho có đờm đặc, ứ đọng đờm, gây cản trở đường hô hấp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với guaifenesin.

Trẻ em dưới 4 tuổi.

Thận trọng

Không sử dụng guaifenesin trong các trường hợp ho kéo dài hay mạn tính như ở bệnh nhân hút thuốc, bị hen, viêm phế quản mạn tính, khí thũng hoặc ho có quá nhiều đờm.

Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ trong khi sử dụng thuốc. Không tự ý sử dụng thuốc quá 7 ngày mà không tham khảo ý kiến bác sĩ.

Guaifenesin được coi là không an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin do thuốc gây rối loạn chuyển hóa porphyrin trên động vật thí nghiệm.

Sử dụng ở trẻ em: Guaifenesin đã từng được dùng cho trẻ em. Tuy nhiên đã có nhiều báo cáo về ngộ độc và quá liều, có thể gây tử vong do dùng các chế phẩm thuốc ho và chữa cảm lạnh không kê đơn có chứa các chất long đờm (bao gồm cả guaifenesin) cho trẻ nhỏ. Vì vậy khuyến cáo không tự ý sử dụng guaifenesin cho trẻ dưới 4 tuổi trừ khi có chỉ định của bác sĩ.

Một số kết hợp không hợp lý như kết hợp guaifenesin với thuốc ho, vì phản xạ ho giúp tống đờm ra ngoài, nhất là ở người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đủ lớn trên phụ nữ mang thai. Do chưa thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ của thuốc đối với thai, cần thận trọng và chỉ nên sử dụng guaifenesin cho phụ nữ có thai khi xét thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng guaifenesin ở phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng khi dùng guaifenesin cho đối tượng bệnh nhân này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng hiếm hoặc ít gặp: Chóng mặt, đau đầu, tiêu chảy, nôn hoặc buồn nôn, đau bụng, ban da, mày đay.

Sỏi thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết. Nếu nôn nhiều hoặc đau bụng nhiều nên ngừng thuốc. Tránh dùng thuốc kéo dài. Rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi, nhất là dưới 2 tuổi. Cần uống nhiều nước để giúp làm lỏng đờm quánh.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc tác dụng kéo dài: Phải nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền. Uống thuốc với một cốc nước đầy.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 200 - 400mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600mg hoặc 1,2 g mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 2,4 g mỗi ngày.

Trẻ em 6 đến dưới 12 tuổi: 100 - 200mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 1,2 g mỗi ngày.

Trẻ em 4 đến dưới 6 tuổi: 50 - 100mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 300mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 600mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc: Không sử dụng chế phẩm phối hợp guaifenesin với dextromethorphan cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO.

Cần thận trọng khi sử dụng chế phẩm phối hợp của guaifenesin và phenylpropanolamin cho bệnh nhân tăng huyết áp, có bệnh tim, đái tháo đường hay bệnh mạch ngoại vi, phì đại tuyến tiền liệt và glôcôm.

Tương tác thuốc - xét nghiệm: Sử dụng guaifenesin có thể cho kết quả dương tính giả ở xét nghiệm đo acid vanilylmandelic trong nước tiểu. Cần ngừng dùng guaifenesin 48 giờ trước khi lấy mẫu nước tiểu để làm xét nghiệm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30$_{o}$C, trong bao bì kín, trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất.

Tương kỵ

Không có thông tin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp tính: Nếu dùng guaifenesin với liều cao hơn liều điều trị thông thường có thể gây buồn nôn, nôn.

Xử trí: Rửa dạ dày nếu phát hiện sớm, chữa triệu chứng.

Mạn tính: Lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin có thể gây sỏi thận.

Thông tin quy chế

Guaifenesin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

HYDROGEN PEROXID

Tên chung quốc tế: Hydrogen peroxid.

Mã ATC: A01A B02, D08A X01, S02A A06.

Loại thuốc: Thuốc tẩy uế, sát trùng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch hydrogen peroxide (nước oxy già): 3, 6, 27 và 30%.

Gel hydrogen peroxid 1,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydrogen peroxid là một chất oxy hóa, có tác dụng sát trùng, tẩy uế, làm sạch vết thương và khử mùi. Thuốc có hoạt tính kháng khuẩn yếu, kháng virut (kể cả HIV) và cầm máu nhẹ.

Tác dụng của hydrogen peroxid là do khi tiếp xúc với mô có chứa enzym catalase, hydrogen peroxid sẽ giải phóng ra oxygen mới sinh có tính oxy hóa mạnh, làm phá hủy một số vi sinh vật gây hại, tác dụng cơ học của sủi bọt đã loại bỏ mảnh vụn của mô và loại bỏ mủ để làm sạch vết thương. Giải phóng oxygen mới sinh và sủi bọt xảy ra nhanh hơn ở các vết thương, vùng da bị trầy sát, ở niêm mạc so với vùng da lành. Máu và mủ ở vết thương làm giảm tác dụng của hydrogen peroxid. Hoạt tính kháng khuẩn của hydrogen peroxid tương đối yếu và chậm, thuốc ngấm kém vào mô và vết thương. Tác dụng sủi bọt cơ học của thuốc làm sạch các mảnh vụn mô, có thể làm giảm số lượng vi khuẩn ở vết thương hơn là tác dụng kháng khuẩn của thuốc. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ duy trì trong khoảng thời gian oxygen được giải phóng nên ngắn.

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể tẩy trắng tóc và làm tổn thương mô.

Chỉ định

Sát trùng, khử mùi (dung dịch 1,5 - 3%),

Dùng tại chỗ:

Để làm sạch các vết thương nhỏ;

Súc miệng, bôi miệng để điều trị viêm miệng, viêm lợi cấp và khử mùi hôi của miệng: dùng không quá 7 ngày;

Lấy ráy tai;

Tẩy uế, tẩy trùng kính sát tròng, dụng cụ nội soi, thiết bị thẩm phân (dùng dung dịch 6%).

Chống chỉ định

Không được tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ đậm đặc (từ 35% trở lên) cho bất cứ mục đích điều trị nào.

Thận trọng

Thuốc cần được sử dụng thận trọng trong những trường hợp sau:

Không nên sử dụng hydrogen peroxid để rửa hoặc súc miệng trong thời giandài. Không dùng quá 7 ngày nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Các dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (27 và 30%) được sử dụng để pha những dung dịch loãng hơn. Không được bôi lên mô các dạng chưa pha loãng.

Không nên sử dụng hydrogen peroxid cho những vết thương đang lành vì gây tổn thương mô

Với những dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (20 - 30%) nên sử dụng thận trọng vì chúng kích ứng mạnh da và niêm mạc.

Thận trọng khi sử dụng hydrogen peroxid để thụt rửa đại tràng vì đã thấy tắc mạch do khí, vỡ đại tràng hoặc viêm ruột hoại tử. Cũng đã thấy tổn thương tại chỗ niêm mạc đại - trực tràng khi dùng dung dịch hydrogen peroxid 3% để thụt tháo và do hydrogen peroxid còn dư lại sau khi sát trùng dụng cụ nội soi trực tràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể gây tổn thương mô.

Dung dịch hydrogen peroxid có thể gây kích ứng, "bỏng" da và niêm mạc.

Khi sử dụng nhắc lại nhiều lần, đặc biệt trong thời gian dài làm thuốc súc miệng hoặc rửa miệng, hydrogen peroxid có thể gây phì đại nhú lưỡi (có thể hồi phục được).

Sẽ nguy hiểm khi tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể, do oxy giải phóng ra không có đường thoát. Thụt đại tràng bằng dung dịch hydrogen peroxid đã gây ra tắc mạch do khí, vỡ đại tràng, viêm trực tràng, viêm loét đại tràng và hoại tử ruột.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng ngoài. Không được tiêm hoặc uống.

Để làm sạch vết thương hoặc vết loét, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3% hoặc gel hydrogen peroxid 1,5%, dùng tại chỗ.

Để súc miệng hoặc khử mùi hôi của miệng trong điều trị viêm miệng cấp, dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3%. Thường pha loãng 15 ml dung dịch hydrogen peroxid 6% với một nửa cốc nước ấm, súc miệng về phía tổn thương khoảng 10 ml dung dịch, ít nhất 1 phút trước khi nhổ ra. Có thể súc miệng tới 4 lần mỗi ngày (sau khi ăn và lúc đi ngủ).

Để làm sạch những vết thương nhỏ ở miệng hoặc lợi: Dùng một lượng nhỏ gel hydrogen peroxid 1,5% bôi vào vùng bị bệnh, để yên ít nhất một phút, sau đó khạc nhổ ra. Thường bôi 4 lần một ngày, bôi hàng ngày.

Dung dịch hydrogen peroxid nhỏ tai để lấy ráy tai, thường pha loãng 1 phần dung dịch hydrogen peroxid 6% với 3 phần nước trước khi dùng.

Trẻ nhỏ dưới 12 tuổi phải dùng dưới sự giám sát của người lớn.

Để làm sạch thấu kính áp tròng, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 3%.

Tuy nhiên để tránh kích ứng giác mạc, cần bất hoạt bằng natri pyruvat, catalase hoặc natri thiosulfat, hoặc bằng chất xúc tác platin trước khi sử dụng.

Để tẩy trùng dụng cụ nội soi, thường ngâm dụng cụ đó trong 30 phút với dung dịch hydrogen peroxid 6%. Tuy nhiên, phần hydrogen peroxid còn dư có thể gây kích ứng niêm mạc cho người, do đó, trước khi sử dụng, cần phải rửa sạch thật kỹ.

Cần chú ý là hydrogen peroxid làm hỏng bề mặt cao su, plastic, mạ nickel - bạc, crom và ít tác dụng đối với enterovirus và mycobacteria.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch hydrogen peroxid bị giảm chất lượng khi để lâu hoặc lắc nhiều lần.

Tiếp xúc với ánh sáng hoặc tiếp xúc với nhiều chất oxy hóa hoặc chất khử sẽ tăng nhanh phân hủy.

Dung dịch hydrogen peroxid cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30ºC. Để đảm bảo ổn định tốt, bề mặt bên trong của đồ đựng dung dịch hydrogen peroxid có càng ít vết nhám càng tốt vì vết nhám thúc đẩy sự phân hủy dung dịch hydrogen peroxid. Không nên giữ dung dịch trong thời gian dài. Các dung dịch hydrogen peroxid không có chất ổn định phải để ở nhiệt độ dưới 15ºC, tránh ánh sáng.

Dung dịch hydrogen peroxid 30% được chứa trong những đồ đựng không đóng đầy và có một lỗ thoát nhỏ trên nắp, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15ºC, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không để dung dịch hydrogen peroxid tiếp xúc với những chất oxy hóa hoặc chất khử vì tương kỵ hóa học và dẫn đến phân hủy.

Quá liều và xử trí

Nuốt phải một lượng nhỏ hydrogen peroxid 3% thường chỉ gây rối loạn tiêu hóa nhẹ. Uống phải dung dịch 10% hoặc cao hơn hoặc một lượng lớn dung dịch 3% có thể thấy tai biến, thậm chí tử vong. Kích ứng đường tiêu hóa như nôn, buồn nôn, sùi bọt mép, nôn ra máu có thể xuất hiện. Mụn nước hoặc bỏng niêm mạc thường xuất hiện với dung dịch 30% hoặc cao hơn. Sự giải phóng một khối lượng lớn oxygen ở dạ dày có thể gây đau dạ đày, đầy bụng, ợ hơi. Ngừng thở, hôn mê, co giật, lú lẫn, xanh tím, ngủ lịm, thở rít, ngừng hô hấp, tuần hoàn đã được báo cáo. Tắc mạch do khí đặc biệt nguy hiểm khi dùng dung dịch đậm đặc. Tổn thương thần kinh có thể xảy ra ngay lập tức và gây tử vong sau khi uống dung dịch 35% ở trẻ em và người lớn. Bôi ngoài da dung dịch đậm đặc cũng có thể gây mụn nước, ban đỏ, hoại tử từng vùng trên da và ban xuất huyết. Nồng độ trên 10% có thể gây loét hoặc thủng giác mạc khi để tiếp xúc với mắt.

Cần lưu ý dung dịch hydrogen peroxid chỉ dùng ngoài, không được tiêm hoặc đưa vào các khoang kín của cơ thể. Các dung dịch đậm đặc được dùng để pha thành dung dịch loãng hơn, không bôi trực tiếp dung dịch chưa pha loãng vào mô.

Không dùng dung dịch hydrogen peroxid dài ngày.

Thông tin quy chế

Hydrogen peroxid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

INDINAVIR SULFAT

Tên chung quốc tế: Indinavir.

Mã ATC: J05A E02.

Loại thuốc: Kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 200mg (tính theo indinavir).

Viên nén: 400mg (tính theo indinavir).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indinavir là chất ức chế enzym protease của virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (HIV), thuốc có tác dụng mạnh và có khả năng chọn lọc cao.

Tác dụng của indinavir là ức chế protease ghi mã của HIV-1 và HIV-2. Enzym này cần cho sự phân chia các tiền chất polypeptid để tạo ra các protein cấu trúc và các enzym thiết yếu của virus đó bao gồm các enzym phiên mã ngược,

integrase và protease. Các chất ức chế protease ngăn cản sự trưởng thành của virus do đó có tác dụng trên các tế bào bị nhiễm bệnh cấp và mạn bao gồm các bạch cầu đơn nhân to; đại thực bào thường không bị các chất ức chế enzym phiên mã ngược nhóm dideoxynucleosid tác động.

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

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

Nếu chỉ dùng indinavir đơn lẻ, virus kháng thuốc sẽ phát triển ngay trong vòng khoảng một tháng, do đó trong điều trị không bao giờ được dùng indinavir đơn lẻ.

Ít có khả năng xảy ra kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV, vì các enzym đích của chúng khác nhau. Có sự kháng chéo đáng chú ý giữa indinavir và ritonavir, chất ức chế protease. Kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế protease khác của HIV cũng đã xảy ra ở những mức độ khác nhau.

Indinavir chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P_{450} ở gan và đường tiêu hóa.

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

Để giảm nguy cơ kháng thuốc, có thể dùng phối hợp các chất ức chế protease với các thuốc kháng retrovirus khác (như các nucleosid).

Dùng indinavir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác không thể tiêu diệt hoàn toàn HIV, nhưng có thể ức chế sự phát triển virus, làm giảm nồng độ RNA của virus trong huyết thanh, làm tăng số lượng tế bào $TCD_{4(+)}$, do đó làm giảm nhiễm trùng cơ hội trong nhiễm HIV/AIDS.

Dược động học

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

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

Khoảng 60% thuốc được gắn với protein trong huyết tương, thuốc qua hàng rào máu - não.

Indinavir bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 và bị glucuronid hóa ở gan và cho ít nhất là 7 sản phẩm chuyển hóa, gồm 1 chất liên

hợp glucuronid và 6 chất chuyển hóa oxy hóa. Indinavir được thải trừ nhanh, nửa đời thải trừ trong huyết tương trung bình 1 giờ 48 phút. Ở người xơ gan và suy gan, kéo dài tới 2 giờ 48 phút ± 30 phút. Thuốc đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy.

Indinavir được thải trừ chủ yếu qua phân (> 80%) và qua nước tiểu (< 20%) ở cả dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

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

Chống chỉ định

Quá mẫn với indinavir.

Thận trọng

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

Mặc dù thuốc bài tiết qua thận tương đối ít nhưng phải uống đủ nước để tránh nguy cơ sỏi thận, người bệnh suy chức năng thận cần được theo dõi.

Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì các thuốc ức chế protease của HIV làm tăng glucose huyết và làm bệnh xuất hiện hoặc nặng thêm lên.

Indinavir có thể làm tăng chảy máu ở người bị hemophili.

Lưu ý ở người bị ỉa chảy nặng, vì sự hấp thu các thuốc ức chế protease của HIV có thể bị ngăn cản, do đó không đạt được nồng độ điều trị trong máu.

Người bệnh dùng indinavir cần được thầy thuốc có kinh nghiệm theo dõi chặt chẽ và được nhắc nhở rằng nếu thấy có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức

khỏe thì phải tìm đến các cơ sở điều trị. Cần biết rằng việc trị liệu bằng indinavir cũng không làm giảm được nguy cơ lây truyền HIV qua quan hệ tình dục hoặc qua đường máu và vẫn phải duy trì những biện pháp đề phòng lây truyền HIV trong thời gian trị liệu với các thuốc kháng retrovirus.

Thời kỳ mang thai

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

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

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

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

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đơn lẻ indinavir trong điều trị sẽ rất nhanh chóng gây kháng thuốc; bởi vậy phải phối hợp với ít nhất 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Trong điều trị HIV, indinavir được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của nucleosid. Phải uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Khẩu phần ăn cần ít mỡ. Cần uống đủ nước (ít nhất là 1,5 lít/ngày). Có thể phải ngừng điều trị nếu có đợt sỏi thận cấp.

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

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

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

Liều ở trẻ em từ 4 tuổi trở lên: Uống cùng với thuốc kháng retrovirus khác, 500mg/m_2, 8 giờ uống một lần, không được vượt quá liều của người lớn.

Tương tác thuốc

Indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu nhờ cytochrom P_{450}. Chúng thường cạnh tranh với nhiều thuốc cũng được chuyển hóa theo cùng một con đường, nên thường làm nồng độ của các thuốc trong huyết tương cùng tăng.

Dùng đồng thời indinavir với astemizol, cisaprid, midazolam, terfenadin và triazolam có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này do tranh chấp cytochrom P_{450} và có khả năng gây ra các tác dụng phụ nguy hiểm như chứng loạn nhịp tim, nhiễm độc thần kinh và các độc tính khác. Do đó chống chỉ định dùng đồng thời indinavir với các thuốc trên.

Chống chỉ định dùng đồng thời indinavir và rifampicin vì rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh cho cytochrom P_{450} và do đó có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương xuống dưới mức có tác dụng điều trị.

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

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

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

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

Dùng đồng thời indinavir và nevirapin có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương vì nevirapin là chất gây cảm ứng cytochrom P_{450}, do đó cần xem xét tăng liều indinavir cho người lớn lên 1000mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang dùng nevirapin.

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

Carbamazepin, dexamethason, efavirenz, nevirapin, phenobarbital, phenytoin:

Làm giảm nồng độ indinavir trong máu.

Ritonavir, saquinavir: Làm tăng nồng độ của indinavir trong máu.

Nelfinavir dùng đồng thời với indinavir: Nồng độ của 1 trong 2 thuốc có thể tăng.

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

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang indinavir sulfat nơi khô ở nhiệt độ từ 15 - 30$_0$C trong các chai lọ nút kín và có thêm chất hút ẩm.

Quá liều và xử trí

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

Các biểu hiện quá liều indinavir chủ yếu là kéo dài các phản ứng không mong muốn của thuốc.

Nếu xảy ra quá liều cấp thì cần tiến hành điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng và theo dõi chặt chẽ người bệnh. Vì còn chưa biết việc thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng có thể loại trừ được indinavir hay không, không nên dùng biện pháp này để tăng thải trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Indinavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

Indinavir sulfat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid.

Mã ATC: J04A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300, 150, 100 và 50mg. Sirô 50mg/5 ml. Ống tiêm 1 g/10 ml; 100mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoniazid, còn có tên gọi là hydrazid isonicotinic acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis, M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn lao là 0,02 - 0,2 microgam/ml. Trong số các mycobacteria không gây bệnh lao (không điển hình) chỉ có *M. kansaii* thường nhạy cảm với INH. Tuy nhiên, bao giờ cũng phải làm

test *in vitro*, vì nồng độ ức chế cần thiết có thể khá cao, vượt quá 500 microgam/ml.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn với các mycobacteria phân chia nhanh nhưng chỉ có tác dụng kìm hãm các khuẩn đang không phân chia. Các vi khuẩn phân chia được 1 hoặc 2 lần trước khi ngừng phân chia.

Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, nhưng có thể do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao.

Kháng thuốc mắc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiểu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh, nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc. Ở Việt Nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Dạng thương phẩm có dạng chỉ chứa isoniazid, có dạng chứa isoniazid và một hoặc hai thuốc chống lao khác với các hàm lượng khác nhau.

Dược động học

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa và tiêm bắp. Sau khi uống liều 5mg/ kg thể trọng được 1 - 2 giờ thì đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 5 microgam/ml. 10% - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic và được đào thải qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác của thuốc (isonicotinyl glycin, isonicotinyl hydrazon, N-methylisoniazid) chỉ có ít trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Trung bình 50% dân số châu Phi và châu Âu thuộc loại chuyển hóa isoniazid chậm, ngược lại, người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hóa nhanh.

Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy

nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Khoảng 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Dự phòng lao:

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau:

Những người trong gia đình có người bị lao và người thường xuyên tiếp xúc với người mới được chẩn đoán bệnh lao (AFB (+)) mà có test Mantoux dương tính và chưa tiêm phòng BCG, bất kể tuổi nào.

Những người có test Mantoux dương tính đang được điều trị đặc biệt như điều trị corticosteroid dài ngày, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc độc hại với tế bào hoặc điều trị bằng chiếu tia xạ.

Người nhiễm HIV có test Mantoux dương tính hoặc biết đã có tiếp xúc với người bệnh có khuẩn lao trong đờm, ngay cả khi test Mantoux âm tính.

Điều trị lao:

Isoniazid được chỉ định phối hợp với các thuốc chống lao khác như rifampicin, pyrazinamid, streptomycin hoặc ethambutol theo các phác đồ điều trị chuẩn. Nếu vi khuẩn kháng isoniazid hoặc người bệnh gặp tác dụng không mong muốn nặng, thì phải ngừng dùng isoniazid thay bằng thuốc khác.

Nhiễm một số các mycobacteria không điển hình nhạy cảm, phối hợp với một số kháng sinh khác. Trước khi dùng, phải xác định *in vitro* nồng độ ức chế tối thiểu.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với isoniazid, người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid,

Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng,

Người bị viêm đa dây thần kinh và người bị động kinh.

Thận trọng

Người bị suy dinh dưỡng, người dễ mắc bệnh hệ thần kinh (ví dụ: đái tháo đường, nghiện rượu). Cần dùng đồng thời pyridoxin ở những người này.

Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Thận trọng với người bị porphyrin niệu.

Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp với rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid qua được nhau thai. Cho tới nay chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid cho người mang thai. Nên bổ sung vitamin B_6 (25mg/ngày) trong khi dùng isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid vào sữa mẹ. Chưa có tài liệu cũng như dấu hiệu nào về các tác dụng không mong muốn xảy ra với trẻ đang bú mẹ khi các bà mẹ này điều trị isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy tác dụng không mong muốn chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn khác như phản ứng mẫn cảm và gây viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Nổi ban (kể cả ban đỏ đa dạng), ban xuất huyết, hội chứng giống lupus, rụng tóc.

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các tác dụng khác: Mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm, táo bón, tăng đường huyết, tăng phản xạ, vú to, rối loạn chảy máu và đông máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các tác dụng không mong muốn của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những tác dụng không mong muốn kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.

Để giảm bớt tác dụng không mong muốn của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B_6 hàng ngày với liều từ 10mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B_6 liều 50mg ngày 3 lần.

Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Liều lượng và cách dùng

Tốt nhất là uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.

Phòng bệnh:

Trẻ em: Uống 5mg/kg/24 giờ, tối đa 300mg/24 giờ, ngày một lần trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp, 10mg/kg thể trọng, tối đa 300mg mỗi ngày một lần.

Người lớn: Uống 5mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300mg/24 giờ). Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp: 300mg mỗi ngày một lần.

Điều trị:

Isoniazid bao giờ cũng phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.

Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).

Uống 10mg/kg thể trọng, cho tới 300mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần hoặc mỗi tuần uống 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Tiêm bắp, 5mg/kg thể trọng, mỗi ngày một lần, trong suốt thời gian điều trị; hoặc mỗi tuần tiêm 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Liều điều trị thông thường ở trẻ em:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao). Uống 10mg/kg: 3 lần/tuần hoặc 15mg/kg: 2 lần/tuần.

Tiêm bắp, 5mg/kg thể trọng, cho tới 200mg mỗi ngày một lần.

Tương tác thuốc

Isoniazid phối hợp với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, primidon) làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương do đó tăng độc tính lên gan của isoniazid và nguy cơ tăng độc tính của các thuốc trên. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid ức chế chuyển hóa của benzodiazepin (diazepam, triazolam) làm tăng độc tính. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid có tác dụng ức chế MAO, có thể gây ra hội chứng serotonin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc có serotonin.

Isoniazid làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết thanh, vì vậy làm giảm tác dụng điều trị nấm của thuốc này.

Isoniazid làm tăng nồng độ của theophylin trong huyết tương. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Ether, các thuốc mê (nitơ oxyd, ketamin, halothan, thiopental, alfentanil) làm tăng độc tính lên gan của isoniazid. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Các thuốc kim loại kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd), nhất là oxyd nhôm, làm giảm hấp thu isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.

Các corticoid dùng đường toàn thân làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid do làm tăng thải trừ isoniazid.

Dùng đồng thời rifampicin, cycloserin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.

Dùng đồng thời isoniazid với niridazol có thể làm tăng tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.

Isoniazid, cycloserin, ethionamid làm tăng tác dụng phụ của nhau lên hệ thần kinh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với cycloserin hoặc ethionamid.

Dùng isoniazid với disulfuram có thể gây rối loạn vận động và tâm thần do rối loạn chuyển hóa dopamin. Tránh dùng kết hợp hai thuốc này.

Isoniazid ức chế sự nhân lên của BCG, bởi vậy vắc xin BCG có thể không có tác dụng ở người đang được điều trị bằng isoniazid.

Độ ổn định và bảo quản

Isoniazid thuốc viên phải bảo quản trong lọ nút chặt, ở nhiệt độ dưới 40$_o$C, tốt nhất từ 15 - 30$_o$C, tránh ánh sáng.

Đối với dạng thuốc tiêm isoniazid, phải bảo quản ở chỗ mát, ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất từ 15 - 30₀C, tránh để đóng băng. Dung dịch isoniazid có xu hướng kết tinh ở nhiệt độ thấp, cần làm ấm dung dịch để tiêm về nhiệt độ phòng trước khi dùng.

Tương kỵ

Không trộn isoniazid với các thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc trong dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng:

Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200mg/kg thể trọng.

Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Xử trí:

Xử trí quá liều isoniazid là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydroclorid. Liều dùng của pyridoxin hydroclorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây các tác dụng không mong muốn về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều

trong phạm vi 70 - 357mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra.

Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với dùng thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm toan chuyển hóa.

Thông tin quy chế

Isoniazid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ISOSORBID DINITRAT

Tên chung quốc tế: Isosorbide dinitrate.

Mã ATC: C01D A08, C05A E02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch chữa bệnh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (nhai, ngậm, uống, tác dụng kéo dài): 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg.

Viên nang (tác dụng kéo dài): 20mg, 40mg.

Viên đặt dưới lưỡi: 2,5mg; 5mg.

Dung dịch khí dung: 1,25mg. Dung dịch khí dung có chứa ethanol, glycerol.

Miếng dán: 0,1mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng chung của nhóm nitrat: Vào trong cơ thể, các nitrat được chuyển hóa thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R-SNO), chất này hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP) thành guanosin 3',5'-monophosphat vòng (GMPc). GMPc làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hóa, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Các nitrat tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn cả hệ động mạch và cả mạch vành. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn các động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi (giảm hậu gánh), kết quả làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không

nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hơi nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu về oxy của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hệ.

Trong suy tim, nitrat do làm giảm lượng máu về tim nên đã cải thiện được tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy giảm các dấu hiệu ứ máu, với liều thích hợp, thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tống máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

Dùng các nitrat lâu dài, dễ xảy ra hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu enzym glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc. Vì vậy trong ngày nên thu xếp có một thời gian khoảng ít nhất 8 giờ không dùng thuốc.

Để điều trị suy tim sung huyết, thường phối hợp isosorbide dinitrate với thuốc khác. Trong một nghiên cứu ở người da đen, liều phối hợp 20mg isosorbide dinitrate và 37,5mg hydralazin hydroclorid ngày 3 lần đã cho kết quả tốt. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều mỗi lần có thể gấp đôi; nếu thấy có tai biến, nên dùng liều mỗi lần bằng một nửa; sau đó nếu tai biến giảm, có thể nâng lên liều bình thường.

Dược động học

Hấp thu: Isosorbid dinitrat dạng uống được hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hóa, tuy nhiên sinh khả dụng rất dao động giữa các cá thể (10 - 90%) do thuốc bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Với dạng bào chế viên nén quy ước, sinh khả dụng của isosorbide dinitrate là khoảng 25%. Thuốc hấp thu nhanh hơn khi ngậm dưới lưỡi hoặc nhai, sinh khả dụng đường dưới lưỡi đạt khoảng 40 - 50%.

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào dạng bào chế và cách dùng thuốc:

Tác dụng chống đau thắt ngực:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 15 - 30 phút	1,5 - 4 giờ
Nhai	Trong vòng 5 phút	2 - 3 giờ
Uống	Trong vòng 20 - 60 phút	4 - 6 giờ
Viên giải phóng chậm	Trong vòng 2 giờ	Tùy dạng bào chế

Tác dụng trên huyết động:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 3 phút	2 giờ
Nhai	Trong vòng 3 phút	2 - 2,5 giờ
Uống	1 giờ	Tới 8 giờ
Viên giải phóng chậm	1 giờ	Tùy dạng bào chế

Phân bố: Isosorbide dinitrate phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn là 2 - 4 lít/kg. Tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương khoảng 28%.

Chuyển hoá: Isosorbide dinitrate chủ yếu được chuyển hóa ở gan, hai chất chuyển hóa chính đều có hoạt tính là isosorbid-2-mononitrat (2-ISMN) có thời gian tác dụng ngắn và isosorbid-5-mononitrat (5-ISMN) có thời gian tác dụng dài hơn. Nửa đời thải trừ huyết tương của isosorbide dinitrate là 50 ± 20 phút, của 2-ISMN khoảng 2 giờ, của 5-ISMN khoảng 5 giờ.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn isosorbide dinitrate, 80 - 100% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, trụy tim mạch.

Thiếu máu nặng.

Tăng áp lực nội sọ, glôcôm.

Nhồi máu cơ tim thất phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim nguyên phát thể tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt.

Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Không phối hợp với thuốc ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ: sildenafil).

Thận trọng

Khi dùng thuốc, phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và đau đầu ở một số người bệnh; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Chưa có báo cáo nào về ảnh hưởng của thuốc với phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Không nên dùng isosorbid dinitrat cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ngày đầu điều trị thường có nhức đầu (25% người dùng), do tác dụng giãn mạch của thuốc. Triệu chứng này hết sau một tuần.

Thường gặp, ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt, giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp, giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thế đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp thấp, người già.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ngoài da: Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Với liều cao hơn liều điều trị, có thể có methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{++} của huyết cầu tố thành Fe^{+++} làm cho huyết sắc tố không vận chuyển được oxygen.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cơn đau thắt ngực: Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai: 2,5 - 5mg/lần; nếu chưa giảm triệu chứng, dùng thêm liều tương tự sau mỗi 5 - 10 phút; không được dùng quá 3 liều trong khoảng 15 - 30 phút. Có thể thay bằng dạng phun với liều 1,25mg/lần, phun 1 - 3 lần vào dưới lưỡi không hít, mỗi lần cách nhau 30 giây.

Điều trị duy trì, phòng cơn đau thắt ngực:

Uống: Liều khởi đầu 5 - 20mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; liều duy trì 10 - 40mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; nên bố trí nhịp dùng thuốc để trong ngày có một khoảng thời gian không dùng thuốc để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" (ví dụ dùng thuốc vào 7 giờ sáng; 12 giờ trưa và 5 giờ chiều với bệnh nhân dùng 3 lần/ngày, hoặc vào 7 giờ sáng và 12 giờ trưa với bệnh nhân dùng thuốc 2 lần/ngày để có khoảng thời gian không dùng nitrat là 10 - 14 giờ mỗi ngày). Có thể dùng dạng giải phóng chậm 20 - 40 - 60mg để giảm số lần uống. Tuy nhiên vẫn chưa rõ với dạng bào chế này, khoảng thời gian giữa các liều bao nhiêu là phù hợp để tránh hiện tượng “giảm hoặc mất dung nạp thuốc”, nhưng tối thiểu phải trên 18 giờ.

Có thể dùng đường truyền tĩnh mạch, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, thường dùng 2 - 12mg/giờ, có thể tăng đến 20mg/giờ nếu cần thiết.

Điều trị suy tim sung huyết:

Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai 5 - 10mg mỗi 2 - 3 giờ, hoặc uống 30 - 160mg/ngày chia nhiều lần. Liều uống có thể tăng đến 240mg/ngày nếu cần thiết. Cũng có thể dùng đường truyền tĩnh mạch với liều tương tự liều dùng trong đau thắt ngực.

Người cao tuổi: Không có chỉ dẫn đặc biệt, tuy nhiên cần thận trọng, nhất là với người mẫn cảm với thuốc gây hạ huyết áp.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Các chế phẩm có chứa nitrat khi dùng với rượu sẽ làm tăng tác dụng giãn mạch và gây hạ huyết áp tư thế đứng nghiêm trọng.

Khi dùng thuốc cùng với disopyramid phosphat tác dụng chống tiết nước bọt của disopyramid cản trở sự hòa tan của viên ngậm isosorbid dinitrat.

Các thuốc nhóm nitrat nói chung chống chỉ định dùng cùng các thuốc nhóm ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ như sildenafil) do cộng hợp tác dụng giãn mạch gây tụt huyết áp nghiêm trọng, đã có trường hợp tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản nơi khô ráo trong dụng cụ kín, ở nhiệt độ 15 - 30^{o}C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Thường gặp nhất khi dùng quá liều là hạ huyết áp, đau đầu như búa bổ, nhịp tim nhanh, đỏ bừng mặt. Khi liều quá cao có thể xảy ra methemoglobin huyết.

Xử trí: Điều trị hạ huyết áp cần để người bệnh ở tư thế nằm nâng cao 2 chân, có thể tiêm truyền dịch, điều trị chứng xanh tím do methemoglobin huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm xanh methylen với liều 1 - 2mg/kg thể trọng. Rửa dạ dày ngay lập tức nếu dùng thuốc qua đường uống.

Thông tin quy chế

Isosorbid dinitrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ISOSORBID

Tên chung quốc tế: Isosorbide.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 45% (100 g/220 ml) có 4,6 mEq natri và 0,9 mEq kali trong 220 ml dung dịch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu, không chứa các chất điện giải.

Isosorbid tác động trên cả ống lượn gần và quai Henle, trong đó vị trí tác động chính là quai Henle.

Isosorbid không có tác động trên thụ thể đặc hiệu, mà tác động vào thành phần dịch ống thận bằng cách phân tán vào dịch ngoài tế bào. Isosorbid ức chế sự tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống lượn gần và nhánh lên của quai Henle. Đào thải Na^+, K^+, Ca^{2+}, PO_4^{3-} được tăng lên. Lưu lượng máu trong thận tăng, mức lọc cầu thận của các nephron ở vùng vỏ tăng lên. Ngược lại, mức lọc cầu thận của các nephron ở sâu lại giảm. Vì vậy thuốc làm tăng nồng độ thẩm thấu huyết thanh, từ đó làm tăng thể tích trong mạch và làm giảm áp lực nội sọ và áp lực trong nhãn cầu.

Isosorbid làm tăng khả năng đào thải hầu hết các chất điện giải bao gồm Na^+, K^+, Ca^{2+},mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}.

Dược động học

Isosorbid hấp thu nhanh sau khi uống và phân bố đến tất cả các dịch trong cơ thể. Tác dụng thuốc xuất hiện trong vòng 30 phút và kéo dài từ 5 đến 6 giờ. Thuốc thấm tốt vào nhãn cầu và thời gian đạt tác dụng tối đa là 1 giờ đến 1,5 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 5 đến 9,5 giờ.

Thuốc gần như không chuyển hóa và thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Chỉ định

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu dùng làm giảm áp lực trong nhãn cầu trước và sau phẫu thuật mắt.

Điều trị cắt cơn glôcôm cấp tính.

Chống chỉ định

Người bệnh vô niệu do bệnh thận nặng.

Người bệnh không đáp ứng với liều thuốc dùng thử.

Người bệnh hay bị buồn nôn, nôn.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy tim sung huyết kèm suy thận.

Thời kỳ mang thai

Không có thông tin đầy đủ về tác dụng gây quái thai của thuốc hay tác dụng phụ không mong muốn của thuốc đến bào thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc ít gây buồn nôn và nôn hơn các thuốc lợi niệu thẩm thấu khác.

Các tác dụng không mong muốn khác gồm: Nhức đầu, lú lẫn, mất phương hướng.

Hiếm gặp: Tăng natri huyết, tăng thẩm thấu, phát ban, ngất, chóng mặt.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường uống, liều đầu tiên dùng từ 1 - 3 g/kg thể trọng, uống 2 – 4 lần/ngày tùy theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

KẼM OXYD

Tên chung quốc tế: Zinc oxide.

Mã ATC: C05A X04.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ kẽm oxyd 46%.

Kẽm oxyd thường được dùng phối hợp với các hoạt chất khác trong các chế phẩm gồm nhiều vị thuốc, dưới các dạng: Kem dùng ngoài, hồ bôi, thuốc mỡ, đạn trực tràng, bột phấn trẻ em, băng dính.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kẽm oxyd có tính chất làm săn da và sát khuẩn nhẹ và được dùng bôi tại chỗ để bảo vệ, làm dịu tổn thương chàm (eczema) và các chỗ trợt da nhẹ. Kẽm oxyd thường được dùng với hắc ín than đá hoặc ichthammol để điều trị chàm. Kẽm oxyd phản xạ tia cực tím nên còn được dùng trong các thuốc bôi chống nắng.

Trong phần lớn các chế phẩm chứa kẽm oxyd còn có những chất khác như titan oxyd, bismuth oxyd, glycerol, bôm (nhựa thơm) Peru, ichthammol... đặc biệt các chất mỡ có tính chất bít kín nên có thể dễ gây bội nhiễm. Một vài chất còn có thể gây dị ứng.

Kẽm oxyd cũng còn là chất cơ sở để làm một số loại xi măng nha khoa. Khi trộn với acid phosphoric, kẽm oxyd tạo thành một vật liệu cứng mà thành phần chủ yếu là kẽm phosphat; vật liệu này trộn với dầu đinh hương hoặc eugenol dùng để hàn răng tạm thời.

Chỉ định

Dưới những dạng thuốc mỡ và hồ bôi dược dụng, kẽm oxyd được dùng rộng rãi trong điều trị da khô, các bệnh da và nhiễm khuẩn da như:

Vùng da bị kích ứng do lỗ dò tiêu hóa, hậu môn nhân tạo, mở thông bàng quang.

Điều trị hỗ trợ chàm (eczema).

Vết bỏng nông, không rộng.

Cháy nắng, hồng ban do bị chiếu nắng, bảo vệ da do nắng.

Trứng cá, côn trùng châm đốt, ban do tã lót, vảy da đầu, tăng tiết nhờn, chốc, nấm da, vảy nến, loét giãn tĩnh mạch, ngứa.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm, đặc biệt với pyrazol.

Tổn thương da bị nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Trước khi bôi thuốc và trong quá trình điều trị phải đảm bảo vô khuẩn vùng được bôi thuốc vì có thể bội nhiễm ở các vùng bị thuốc che phủ.

Một số chế phẩm không thích hợp với các tổn thương có tiết dịch.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Các tá dược, bôm (nhựa thơm) Peru, lanolin có thể gây chàm tiếp xúc.

Dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng chế phẩm.

Liều lượng và cách dùng

Tổn thương trên da: Sau khi khử khuẩn, bôi đều một lớp thuốc mỏng lên vùng da bị tổn thương, 1 - 2 lần một ngày. Có thể dùng một miếng gạc vô khuẩn che lên.

Chàm, nhất là chàm bị lichen hóa: Bôi một lớp dày chế phẩm (hồ nước) có chứa ichthammol, kẽm oxyd, glycerol lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần một ngày.

Đau ngứa hậu môn, nhất là trong những đợt trĩ: Bôi thuốc mỡ hoặc đặt đạn trực tràng có kẽm oxyd, bismuth oxyd, resorcin, sulphon, caraghenat vào hậu môn, ngày 2 - 3 lần, sau mỗi lần đi ngoài. Không nên dùng dài ngày. Nếu sau 7 – 10 ngày dùng không thấy đỡ thì phải thăm khám hậu môn trực tràng để tìm nguyên nhân gây chảy máu và cuối cùng phát hiện bệnh ác tính.

Tổn thương do suy tĩnh mạch mạn tính, băng sau phẫu thuật giãn tĩnh mạch:

Bôi phủ vết thương bằng chế phẩm có 20% kẽm oxyd trong vaselin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm. Bảo quản thuốc mỡ ở nhiệt độ < 25^{o}C.

Thông tin quy chế

Kẽm oxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

KÍ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

ACTH	Adrenocorticotropic hormon
Acetyl CoA	Acetylcoenzym A
ADH	Hormon chống bài niệu
ADN (hoặc DNA)	Acid desoxyribonucleic
ADP	Adenosin diphosphat
ADR	Tác dụng không mong muốn
ALL	Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho
ALT (GPT)	Alaninaminotransferase
AML	ệnh bạch cầu cấp dòng tủy
AMP	Adenosin monophosphat
ARN (hoặc RNA)	Acid ribonucleic
ARN_m (hoặc RNA_m)	ARN thông tin
ARN_t (hoặc RNA_t)	ARN vận chuyển
AST (GOT)	Aspartataminotransferase
ASTS	Chương trình giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh (Antibiotics Sensitivity Testing Studies)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC gian	Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời
AV(blốc)	(Blốc) nhĩ thất, blốc N-T
BUN	Nitrogen của urê - huyết
^oC	Độ bách phân (độ Celsius)
CoA	Coenzym A
Cal	Calo
cAMP	AMP vòng (adenosin monophosphat vòng)
CFU	Đơn vị tạo khuẩn lạc
cGMP	GMP vòng (guanosin monophosphat vòng)

ChE	Cholinesterase
Ci	Curi
CK	Creatinkinase
CLL	Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho
cm	Centimet
cm^2	Centimet vuông
CML	Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy
CNS	Hệ thần kinh trung ương
CPK	Creatinphosphokinase
Clcr	Độ thanh thải creatinin
Cyt. P_{450}	Cytochrom P_{450}
dd	Dung dịch
2, 3- DPG	Acid 2,3- diphosphoglyceric
DTQGVN	Dược thư quốc gia Việt Nam
đv	Đơn vị
đvqt	Đơn vị quốc tế
ĐTĐ	Điện tâm đồ
ĐNĐ	Điện não đồ
FSH	Hormon kích nang (noãn)
g	Gam
GABA	Acid gamma aminobutyric
GDP	Guanosin diphosphat
GMP	Guanosin monophosphat
Gn	Gonadotrophin
GnRH	Hormon giải phóng gonadotrophin
GOT (AST)	Glutamic oxaloacetic transaminase
G6PD	Glucose- 6- phosphat dehydrogenase
GPT (ALT)	Glutamic pyruvic transaminase
gram (+)	Gram dương (vi khuẩn)
gram (-)	Gram âm (vi khuẩn)
GTP	Guanosin triphosphat

Hb	Hemoglobin
HBsAg	Kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B
	HBVVirus viêm gan B
HCG	Gonadotropin màng đệm người
Hct (Ht)	Hematocrit
HDL	Lipoprotein tỷ trọng cao
HLA	Kháng nguyên bạch cầu người
5- HT	5- hydroxytryptamin, serotonin
IFN- α, IFN- β	*Interferon-alpha, interferon-beta*
Ig	Immunoglobulin
Ig A, E, G, M	Immunoglobulin A, E, G, M
IL	Interleukin
IL-1, IL-2	Interleukin-1, Interleukin-2
IMAO inhibitor)	Chất ức chế monoaminoxidase (Monoamine oxidase
MU	Million units (triệu đơn vị)
ng	Nanogam (10^{-9} g)
nm Nanomet	(10^{-9} m)
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid
PAF	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PAS	Acid para amino salicylic
PCO_2	Phân áp khí carbonic
pg	Picogam (10^{-12} g)
PG	Prostaglandin
PG A, B, C,	Prostaglandin A, B, C
PGI_2	Prostacyclin
PHA	Phytohemagglutinin
PO_2	Phân áp oxygen
SD	Độ lệch chuẩn
SE	Sai số chuẩn
STH	Hormon tăng trưởng
T_3	Triiodothyronin

T_4	Thyroxin
$T_{1/2}$	Nửa đời
TCA	Acid tricloracetic
TK	Thần kinh
TKTW	Thần kinh trung ương
TSH	Hormon kích giáp
TX	Thromboxan
TXA_2, TXB_2	Thromboxan A_2, thromboxan B_2
Vd, vd	Ví dụ
VLDL	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp
X	Xem
vđ	Vừa đủ

LANSOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Lansoprazole.

Mã ATC: A02B C03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiết acid dịch vị, thuốc ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng chậm (chứa hạt bao, tan trong ruột): 15mg, 30mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lansoprazol là dẫn chất benzimidazol có tác dụng chống tiết acid dạ dày.

Lansoprazol có liên quan cấu trúc và dược lý với omeprazol. Lansoprazol là một thuốc ức chế bơm proton có tác dụng và sử dụng tương tự omeprazol. Lansoprazol gắn vào hệ thống enzym H^+/K^+ATPase còn gọi là bơm proton ở trong tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này nên các tế bào thành không tiết ra acid hydrocloric ở giai đoạn cuối cùng. Lansoprazol là một base yếu, không ức chế trực tiếp hệ thống enzym này. Thuốc cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Từ máu, thuốc vào tế bào thành và do tính chất base yếu, thuốc tích tụ trong các ống nhỏ tiết acid của tế bào thành và ở đó, thuốc được chuyển thành các chất chuyển hóa sulfenamid có hoạt tính; các chất chuyển hóa có hoạt tính phản ứng với nhóm sulfhydryl của H^+/K^+ATPase làm bơm proton mất hoạt tính. Do các chất chuyển hóa sulfenamid tạo thành 1 liên kết cộng không thuận nghịch với H^+/K^+ ATPase, nên tiết acid bị ức chế cho tới khi enzym mới được tổng hợp, điều này giải thích tại sao thời gian tác dụng của thuốc kéo dài tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn.

Lansoprazol ức chế dạ dày tiết acid cơ bản và khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào vì thuốc ngăn cản tiết acid ở giai đoạn cuối. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày tương tự sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch lansoprazol 30mg/ngày trong 7 ngày ở người khỏe mạnh.

Lansoprazol làm tăng nồng độ gastrin trong huyết tương; nồng độ gastrin huyết thanh đạt mức cao trong vòng 2 tháng liệu pháp và trở về mức trước khi điều trị trong vòng 1 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc. Lansoprazol cũng làm giảm tiết pepsin và làm tăng pepsinogen huyết thanh. Tuy nhiên, các tác dụng này không mạnh bằng ức chế tiết acid.

Tác dụng làm tăng gastrin dạ dày và làm giảm acid hydrocloric dạ dày kéo dài chưa được đánh giá đầy đủ ở người, cần phải theo dõi lâu dài để loại trừ khả năng tăng nguy cơ gây u dạ dày ở người bệnh dùng lâu dài lansoprazol.

Lansoprazol có thể loại trừ *Helicobacteria pylori* ở người bị loét dạ dày hoặc tá tràng bị nhiễm vi khuẩn này. Nếu phối hợp với 1 hoặc nhiều thuốc chống nhiễm khuẩn (như amoxicilin, clarithromycin) lansoprazol có thể có hiệu quả tiệt trừ nhiễm *H. pylori*.

Dược động học

Lansoprazol hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trung bình đạt được trong khoảng 1,7 giờ sau khi uống, với khả dụng sinh học tuyệt đối trên 80%. Ở người khoẻ, nửa đời trong huyết tương là 1,5 (± 1,0) giờ. Cả nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) đều giảm khoảng 50% nếu dùng thuốc khoảng 30 phút sau khi ăn. Lansoprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%. Lansoprazol chuyển hóa nhiều ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P_{450} để thành hai chất chuyển hóa chính để bài tiết ra ngoài: sulfon lansoprazol và hydroxy lansoprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không còn tác dụng chống tiết acid. Các chất được chuyển đổi từ lansoprazol trong tế bào thành để ức chế tiết acid không có trong tuần hoàn toàn thân. Khoảng 20% thuốc dùng được bài tiết vào mật và nước tiểu.

Thải trừ lansoprazol bị kéo dài ở người bị bệnh gan nặng, nhưng không thay đổi ở người suy thận nặng. Do vậy, cần giảm liều đối với người bị bệnh gan nặng.

Chỉ định

Điều trị cấp và điều trị duy trì viêm thực quản có trợt loét ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (dùng tới 8 tuần).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng cấp (do nhiễm hoặc không nhiễm *H. pylori*).

Điều trị và dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị các chứng tăng tiết toan bệnh lý, như hội chứng Zollinger - Ellison, u đa tuyến nội tiết, tăng dưỡng bào toàn thân.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lansoprazol hoặc các thành phần khác của thuốc.

Có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Cần giảm liều đối với người bị bệnh gan.

Người mang thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo dùng lansoprazol cho người mang thai. Không biết rõ thuốc có đi qua nhau thai vào bào thai không. Tuy nhiên, dùng lâu và với liều cao đã gây ung thư trên cả chuột nhắt và chuột cống đực và cái, do vậy không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cả lansoprazol và các chất chuyển hóa đều bài tiết qua sữa ở chuột cống và có thể sẽ bài tiết qua sữa người mẹ. Vì tác dụng gây ung thư của thuốc trên súc vật đã được chứng minh, nên tránh dùng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng phụ thường gặp nhất với lansoprazol là ở đường tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, ngoài ra một số người bệnh có đau đầu, chóng mặt.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, khó tiêu.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi

Cận lâm sàng: Tăng mức gastrin huyết thanh, enzym gan, hematocrit, hemoglobin, acid uric và protein niệu.

Liều lượng và cách dùng

Viêm thực quản có trợt loét (ở người bệnh trào ngược dạ dày thực quản):

Điều trị triệu chứng thời gian ngắn cho tất cả các trường hợp viêm thực quản:

Liều người lớn thường dùng 15 - 30mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần. Có thể dùng thêm 8 tuần nữa, nếu chưa khỏi.

Điều trị duy trì sau chữa khỏi viêm thực quản trợt loét để giảm tái phát: Người lớn 15mg/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Loét dạ dày: 15 tới 30mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn sáng.

Loét tá tràng: 15mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 tuần hoặc đến khi khỏi bệnh.

Dùng phối hợp với amoxicilin và clarithromycin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở người bệnh loét tá tràng thể hoạt động như sau:

Phối hợp 3 thuốc: 30mg lansoprazol + 1 g amoxicilin và 500mg clarithromycin, dùng 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ, trong 10 đến 14 ngày. Tất cả 3 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Phối hợp 2 thuốc: 30mg lansoprazol + 1 g amoxicilin, dùng 3 lần hàng ngày, trong 14 ngày. Cả 2 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Điều trị duy trì sau khi loét tá tràng đã khỏi: 15mg/lần/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Tăng tiết toan khác (thí dụ hội chứng Zollinger-Ellison.)

Liều thường dùng cho người lớn bắt đầu là 60mg, 1 lần/ngày. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn. Sau đó, điều chỉnh liều theo sự dung nạp và mức độ cần thiết để đủ ức chế tiết acid dịch vị và tiếp tục điều trị cho đến khi đạt kết quả lâm sàng. Liều uống giao động từ 15mg uống cách nhật đến 180mg uống hàng ngày cần để duy trì tiết acid dịch vị cơ bản dưới 10 mEq/giờ (5 mEq/giờ ở người bệnh trước đó có phẫu thuật dạ dày). Liều trên 120mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Cần điều chỉnh liều cho người có bệnh gan nặng. Phải giảm liều, thường không được vượt quá 30mg/ngày.

Lansoprazol không bền trong môi trường acid (dịch dạ dày), vì vậy phải uống lansoprazol trước khi ăn và không cắn vỡ hoặc nhai viên nang.

Loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid (NSAID):

Điều trị loét nhưng vẫn uống NSAID: Người lớn 30mg/ngày uống 1 lần trong 8 tuần.

Phòng loét dạ dày do NSAID ở người bệnh có tiền sử loét: Người lớn liều thường dùng 15mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần. Hiệu quả kém so với misoprostol 200mg, 4 lần/ngày.

Trẻ em: Trào ngược dạ dày thực quản: Trẻ 1 - 11 tuổi, cân nặng ≤ 30 kg: 15mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần; cân nặng > 30 kg: 30mg/lần, 1 lần/ngày, trong 12 tuần; trẻ 12 - 17 tuổi, liều uống thông thường khi không có loét: 15mg/ngày, cho tới 8 tuần, và nếu có loét: 30mg/ngày, cho tới 8 tuần.

Suy thận: Dược động học của lansoprazol có thể thay đổi, nhưng không cần phải chỉnh liều thuốc. Tuy nhiên khi dùng gói chứa lansoprazol, amoxicilin, và clarithromycin, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Suy gan nặng: Cần xem xét giảm liều.

Tương tác thuốc

Lansoprazol được chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom P_{450}, nên tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng hệ enzym này. Do vậy, không nên dùng lansoprazol cùng với các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi cytochrom P_{450}.

Không thấy có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng tới nồng độ của diazepam, phenytoin, theophylin, prednisolon hoặc warfarin khi dùng cùng với lansoprazol.

Lansoprazol làm giảm tác dụng của ketoconazol, itraconazol và của các thuốc khác có sự hấp thu cần môi trường acid.

Sucralfat làm chậm và giảm hấp thu lansoprazol (khoảng 30%).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ thân nhiệt, an thần, co giật, giảm tần số hô hấp.

Điều trị hỗ trợ: Phương pháp thẩm tách không loại được thuốc.

Thông tin quy chế

Lansoprazol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

LORAZEPAM

Tên chung quốc tế: Lorazepam.

Mã ATC: N05B A06.

Loại thuốc: Thuốc chống lo âu, an thần loại benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5mg, 1mg, 2mg.

Dung dịch uống: 2mg/ ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi: 0,5mg, 1mg, 2mg.

Ống tiêm: 2mg/ml, 4mg/ml (có alcol benzylic 2%, polyethylenglycol 400 và propylenglycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lorazepam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, có tác dụng nói chung tương tự như diazepam. Thuốc dùng để điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, chứng mất ngủ (lo âu hoặc căng thẳng do stress đời sống hàng ngày thường không cần phải dùng thuốc giải lo âu), chống co giật trong trạng thái động kinh. Khi điều trị trạng thái

động kinh, thuốc có tác dụng chống động kinh kéo dài nên thường được ưa dùng đầu tiên nếu dễ tiêm được tĩnh mạch. Ngoài ra, thuốc còn gây giảm trí nhớ, làm thư giãn cơ nên được dùng trong tiền mê. Thuốc có thể được dùng đơn độc, nhưng thường được phối hợp với thuốc khác như thuốc đối kháng thụ thể 5-HT, và/hoặc corticosteroid để điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Lorazepam ức chế hệ thần kinh trung ương ở các mức, bao gồm cả hồi viền và tổ chức lưới của não, bằng cách gắn vào thụ thể benzodiazepin nằm trong phức hợp thụ thể của GABA (gamma aminobutyric acid) và bằng cách điều hòa GABA.

GABA là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh của não. Lorazepam làm tăng tác dụng ức chế của GABA đối với tính kích thích của neuron ở não, do làm tăng tính thấm của màng tế bào neuron đối với ion Cl^-. Sự di chuyển ion Cl^- (anion) vào trong tế bào làm tăng điện thế qua màng, dẫn đến trạng thái bị kích thích kém hơn và gây trạng thái ổn định, như vậy, xung thần kinh có thể bị chặn hoàn toàn. Tăng tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh của GABA dẫn đến hậu quả là lorazepam cũng làm não giảm lượng sản xuất ra các chất kích thích dẫn truyền thần kinh bao gồm norepinephrin, serotonin, acetylcholin, và dopamin. Lorazepam có nguy cơ cao gây phụ thuộc thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống hoặc tiêm bắp, lorazepam được hấp thu nhanh và sinh khả dụng khoảng 90%. Thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng: An thần, gây ngủ: uống: trong vòng 60 phút, tiêm bắp: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 15 – 30 phút. Chống co giật: uống: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc: 6 - 8 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố V_d ở trẻ sơ sinh: 0,75 lít/kg, người lớn: 1,3 lít/kg.

Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa. Gắn vào protein khoảng 85%. Phần thuốc tự do có thể cao đáng kể ở người cao tuổi. Thuốc chuyển hóa ở gan thành glucuronid không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ: trẻ sơ sinh: 40,2 giờ; trẻ lớn hơn: 10,5 giờ; người lớn: 12,9 giờ; người cao tuổi: 15,9 giờ; suy thận giai đoạn cuối: 32 - 70 giờ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, một ít qua phân.

Chỉ định

Uống: Điều trị chứng lo âu, điều trị ngắn ngày (dưới 4 tháng) triệu chứng lo âu hoặc lo âu kết hợp với triệu chứng trầm cảm.

Tiêm tĩnh mạch: Trạng thái động kinh, tiền mê, chống nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lorazepam hoặc bất cứ thành phần nào khác. Có thể có mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác.

Bệnh glôcôm cấp góc hẹp.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ (tiêm).

Tiêm thuốc vào động mạch.

Suy hô hấp nặng trừ trường hợp thở máy.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng cho người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan, người nghiện rượu hoặc suy thận, người bị bệnh phổi mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ngừng thở khi ngủ). Phải dùng liều thấp nhất cho người cao tuổi và suy nhược.

Thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương phụ thuộc vào liều, có thể dẫn đến ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc mất phối hợp động tác. Tránh lái xe hoặc đứng máy.

Phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh hoặc thuốc chống loạn thần khác.

Cần thận trọng đối với người dễ ngã (người cao tuổi).

Lorazepam có thể gây quên thuận chiều. Phản ứng nghịch thường như hung hăng gây gổ, kích động đã gặp, đặc biệt ở tuổi thiếu niên, hoặc bệnh nhân loạn thần.

Phải dùng thận trọng đối với người bị trầm cảm, đặc biệt khi có nguy cơ tự sát.

Trầm cảm có từ trước có thể nặng lên hoặc xuất hiện trong khi điều trị bằng lorazepam. Không khuyến cáo dùng lorazepam cho người bị trầm cảm tiên phát hoặc loạn thần.

Phải thận trọng khi dùng lorazepam cho người có tiền sử nghiện thuốc.

Lorazepam có thể gây phụ thuộc thuốc; khi ngừng thuốc đột ngột, có thể có hội chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng cơ và bụng, nôn, toát mồ hôi).

Phải thận trọng khi dùng lorazepam như một thuốc ngủ để điều trị rối loạn giấc ngủ. Phải tìm các nguyên nhân có thể gây ra. Nếu thất bại sau 7 - 10 ngày điều trị, phải nghĩ đến một bệnh nội khoa hoặc một bệnh loạn thần.

Lorazepam tiêm có chứa polyethylen glycol và propylen glycol đã gây độc khi dùng liều cao và/hoặc truyền dịch kéo dài. Thuốc cũng chứa cả benzyl alcol, tránh dùng cho trẻ sơ sinh.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa xác định được đối với trẻ dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã thấy ở một số nghiên cứu trên động vật. Thuốc qua nhau thai ở người. Trẻ sơ sinh có thể bị ức chế hô hấp, hội chứng cai thuốc hoặc giảm trương lực cơ khi mẹ dùng thuốc ở những tháng cuối thai kỳ, hoặc gần ngày sinh. Chống chỉ định dùng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Không khuyến cáo dùng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Gây ngủ.

Hô hấp: Ức chế hô hấp.

Tại chỗ, khi tiêm bắp: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hệ thần kinh trung ương: Chứng ngồi không yên, chứng quên, mất phối hợp động tác, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu.

Da: Viêm da, phát ban.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, tăng/giảm cân.

Cơ xương: Yếu cơ.

Mắt: Rối loạn thị lực.

Hô hấp: Ngừng thở, tăng thông khí, ngạt mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Mệt mỏi, loạn đông máu, thay đổi tính khí, tăng tiết nước bọt, rối loạn kinh nguyệt, nghiện thuốc (khi dùng kéo dài), phản xạ chậm, tự sát, co giật, chóng mặt, ngộ độc do polyethylen glycol hoặc propylen glycol (khi truyền tĩnh mạch kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường xuất hiện lúc mới bắt đầu điều trị và nói chung thường hết khi tiếp tục điều trị hoặc phải giảm liều. Chú ý đến người cao tuổi, suy nhược, trầm cảm (nguy cơ tự sát), chỉ kê đơn số lượng ít và ngắn ngày không quá 2 tuần.

Liều uống trên 0,09mg/kg làm tăng mất phối hợp động tác mà không làm tăng tác dụng an thần so với liều thấp hơn. Ngừng thuốc đột ngột sau một thời gian dài (thường trên 10 ngày) có thể gây hội chứng cai thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp (tiêm sâu), hoặc tiêm tĩnh mạch (không được vượt quá 2mg/phút hoặc 0,05mg/kg trong 2 - 5 phút, pha loãng liều tiêm tĩnh mạch với một thể tích tương đương nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch tiêm natri clorid

0,9% hay dung dịch tiêm glucose 5%. Tránh tiêm vào động mạch, không để thoát dịch ở nơi tiêm.

Liều lượng:

Chống nôn do hóa trị liệu ung thư:

Trẻ em 2 - 15 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,05mg/kg (tối đa 2mg/liều) trước khi dùng hóa trị liệu.

Người lớn: Uống (ghi chú: có thể cho ngậm dưới lưỡi) hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2mg, cách 4 - 6 giờ nếu cần.

Lo âu, gây ngủ an thần:

Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường: 0,05mg/kg/liều (dao động từ 0,02 - 0,09mg/kg) cách nhau 4 - 8 giờ. Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn như 0,01 - 0,03mg/kg và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá tác dụng.

Người lớn: Uống: 1 - 10mg/ngày chia làm 2 - 3 lần; liều thông thường 2 - 6mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.

Người cao tuổi: 0,5 - 4mg/ngày; liều đầu tiên không được vượt quá 2mg.

Mất ngủ: Người lớn: 2 - 4mg lúc đi ngủ.

Trước phẫu thuật: Người lớn: Tiêm bắp 0,05mg/kg, 2 giờ trước khi phẫu thuật (tối đa 4mg/liều). Tiêm tĩnh mạch: 0,044mg/kg, 15 - 20 phút trước khi phẫu thuật (liều tối đa 2mg/liều).

Lo lắng trước khi làm thủ thuật (thủ thuật về răng): Người lớn: Uống: 1 - 2mg, 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Chứng quên sau phẫu thuật (operative amnesia): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch: tối đa tới 0,05mg/kg (tối đa 4mg/liều).

An thần (trước khi làm thủ thuật): Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: liều thông thường: 0,05mg/kg (dao động từ 0,02 - 0,09mg/kg). Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn (0,01 - 0,03mg/kg) và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá hiệu quả.

Trạng thái động kinh: Tiêm tĩnh mạch: Trẻ nhỏ và trẻ em: 0,05 - 0,1mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; không được vượt quá 4mg/liều đơn; có thể nhắc lại liều thứ hai 0,05mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm sau 5 - 10 phút nếu cần.

Thiếu niên: 0,07mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; tối đa: 4mg/liều; có thể lặp lại sau 5 - 10 phút. Người lớn: 4mg/liều tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 – 5 phút; có thể nhắc lại sau 5 - 10 phút. Liều tối đa thông thường: 8mg.

Để an thần nhanh đối với người bị kích động (cứ 30 - 60 phút/lần): Người lớn: Uống 1 - 2mg. Tiêm bắp: 0,5 - 1mg. Tổng liều trung bình để an thần: Uống, tiêm bắp: 4 - 8mg.

Khi dùng đồng thời với probenecid hoặc acid valproic, phải giảm 50% liều lorazepam.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ nhiễm độc propylen glycol, vì vậy phải theo dõi sát khi dùng kéo dài hoặc dùng liều cao.

Điều chỉnh liều ở người suy gan: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Lorazepam làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethylic), clozapin, các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, phenytoin.

Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể tăng lên do loxapin, probenecid, acid valproic.

Giảm tác dụng: Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể bị giảm do các dẫn chất của theophylin, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Lorazepam viên phải bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 20 - 25ºC. Lorazepam dung dịch đậm đặc để uống và lorazepam để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8ºC, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh. Không dùng khi dung dịch biến màu hoặc bị tủa. Có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tới 60 ngày. Dung dịch pha để tiêm ổn định ở nhiệt độ phòng (25ºC) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Thuốc tiêm lorazepam tương kỵ vật lý với sargramostim hoặc astreonam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi nghi ngờ dùng quá liều, cần xem người bệnh có thường xuyên dùng thuốc lorazepam không, nhất là dùng cùng với rượu hoặc một số thuốc loạn thần khác. Triệu chứng có thể từ lú lẫn đến hôn mê, suy hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, cuối cùng tử vong.

Xử trí: Điều trị sớm khi bệnh nhân còn tỉnh (trước 1 giờ), gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị hỗ trợ hô hấp tuần hoàn. Có thể dùng flumazenil (một chất đối kháng benzodiazepin), nhưng khi chỉ định cần cảnh giác về nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người dùng benzodiazepin kéo dài.

Thông tin quy chế

Lorazepam có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Thuốc hướng tâm thần.

MEBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Mebendazole.

Mã ATC: P02C A01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100mg, 500mg; dung dịch uống 20mg/ml; hỗn dịch uống 20mg/ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mebendazol là dẫn chất benzimidazol carbamat có phổ chống giun sán rộng.

Thuốc có ích khi bị nhiễm nhiều loại giun, có hiệu quả cao trên giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và một số loại giun khác như giun xoắn (*Trichinella spiralis*), giun chỉ (*Mansonella perstans, Onchocerca volvulus)*, ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng (gây ra bởi *Toxocara canis* và *T. cati), Trichostrongylus, Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*.

Thuốc đã làm tỷ lệ trứng giảm và/hoặc tỷ lệ khỏi của giun đũa, giun kim, giun móc là trên 90% và giun tóc là trên 70%). Hiệu quả điều trị giun của mebendazol rất khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào mức độ tháo rỗng dạ dày, tình trạng nhiễm giun và có kèm tiêu chảy hay không.

Thuốc cũng có tác dụng trên một số loại sán ký sinh đường ruột như sán lùn (*Hymenolepis nana)*, sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), tuy nhiên, praziquantel và nitazoxanid hay được khuyến cáo dùng hơn. Mebendazol cũng được dùng kết hợp với phẫu thuật để điều trị bệnh nang sán gây ra bởi ấu trùng sán chó (*Echinococcus granulosus*). Tuy nhiên, albendazol được ưa dùng hơn.

Mặc dù metronidazol, tinidazol hoặc nitazoxanid thường được ưu tiên lựa chọn trong các bệnh do *Giardia* gây ra, song mebendazol cũng có tác dụng trên *Giardia duodenalis* (*G. lamblia* hay *G. intestinalis).*

Tuy cơ chế tác dụng của mebendazol đối với giun sán chưa được biết đầy đủ, thuốc tỏ ra ức chế chọn lọc và không hồi phục hấp thu glucose và chất dinh dưỡng phân tử lượng thấp ở giun nhạy cảm với thuốc, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm tan rã các vi quản trong bào chất của các tế bào ruột và hấp thu của giun sán, cuối cùng làm giun sán chết. Mebendazol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu người.

Mebendazol hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc khi uống là dưới 20%. Tuy nhiên, sự hấp thu có thể tăng lên nhiều lần, nếu uống thuốc cùng với thức ăn có chất béo. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng có sự khác nhau lớn giữa các cá thể và trong cùng một cá thể. Thể tích phân bố khoảng 1,2 lít/kg. Khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa mẹ hay không nhưng qua được nhau thai.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và amino hóa mất hoạt tính và có tốc độ thanh thải thấp hơn thuốc mẹ.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương của mebendazol khoảng 2,5 - 5,5 giờ (ở người có chức năng gan bình thường), hoặc có thể kéo dài tới 35 giờ trên người bị suy gan. Thuốc và các chất chuyển hóa sẽ thải qua mật vào phân (khoảng 95%).

Chỉ một lượng nhỏ (2 - 5%) thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Mebendazol được lựa chọn để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun đường ruột như giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc.

Nhiễm giun ngoài ruột như giun xoắn, giun chỉ *(Mansonella perstans, Onchocerca volvulus), Toxocara canis, T. cati, Trichinella spirals, Trichostrongylus, Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có thai 3 tháng đầu.

Viêm ruột Crohn, viêm loét đại trực tràng (có thể làm tăng hấp thu và tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng liều cao).

Thận trọng

Dùng liều cao mebendazol cần phải được theo dõi chặt chẽ công thức máu và chức năng gan. Nhìn chung, liều cao như vậy không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có suy chức năng gan. Đã có thông báo về giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho và mất bạch cầu hạt khi dùng mebendazol liều cao.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi khi dùng mebendazol ở người phụ nữ mang thai (xem Thời kỳ mang thai).

Cần thông báo cho người bệnh giữ vệ sinh để phòng ngừa tái nhiễm và lây lan bệnh.

Thời kỳ mang thai

Do chưa xác định được tính an toàn khi dùng mebendazol cho người mang thai; vì vậy về nguyên tắc không nên dùng cho người mang thai, nhất là trong ba tháng đầu thai kỳ.

Tuy nhiên trên thực nghiệm, mebendazol đã được biết đến với tác dụng gây quái thai và độc cho phôi khi cho chuột dùng với liều thấp (10mg/kg).

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ mebendazol có tiết vào sữa mẹ không, nhưng vẫn cần thận trọng khi dùng mebendazol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng thoáng qua, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ù tai, tê cóng.

Liều cao để điều trị nang sán: Có thể gặp dị ứng (sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch, ngứa), tăng enzyme gan, rụng tóc, suy tủy, giảm bạch cầu trung tính.

Có trường hợp giun đũa bò ra mồm và mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Ngoại ban, mày đay và phù mạch

Giảm huyết áp, động kinh, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều ở người có tổn thương gan.

Khi dùng mebendazol liều cao, phải tiến hành theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, số lượng bạch cầu và tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Với trẻ em dưới 2 tuổi: Thuốc chưa được nghiên cứu nhiều, do đó trong điều trị cho trẻ dưới 2 tuổi, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ do thuốc gây ra.

Liều dùng như nhau cho trẻ em trên 2 tuổi và người lớn.

Có thể nhai và nuốt viên thuốc hoặc nghiền và trộn với thức ăn.

Giun kim: Liều duy nhất 100mg. Lặp lại sau 2 tuần, vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm.

Giun móc, giun đũa, giun tóc và nhiễm nhiều giun: 100mg buổi sáng, 100mg buổi tối, uống liền 3 ngày, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500mg. Có thể dùng lặp lại sau 2 - 3 tuần.

Nhiễm *Capillaria philippinensis*: 200mg/lần, ngày 2 lần, trong 20 ngày.

Nhiễm giun xoắn (*Trichinella spiralis*): 200 - 400mg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày. Sau đó tăng lên 400 - 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 10 ngày

Giun chỉ *Mansonella perstans*: 100mg/lần, 2 lần/ngày, trong 30 ngày. Nên dùng cùng các thuốc chống dị ứng kháng H_1 và corticoid để làm giảm dị ứng do ấu trùng giun chỉ bị tan rã khi điều trị.

Giun chỉ *Onchocerca volvulus*: Người lớn dùng 1 g/lần, 2 lần/ngày, trong 28 ngày. Tuy nhiên, ivermetin thường hay được dùng hơn.

Bệnh do *Toxocara canis* và *T. cati* gây ra (ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng): 100 - 200mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, tuy nhiên thời gian tối ưu để diệt loại ký sinh trùng này còn chưa biết rõ, có thể kéo dài tới 20 ngày.

Nhiễm giun *Trichostrongylus*: 100mg/lần, 2 lần/ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm giun *Dracunculus medinensis*: 400 - 800mg/ngày, uống trong 6 ngày.

Nang sán *Echinococcus*: Uống 40 - 50mg/kg/ngày, chia làm 3 lần trong ngày và uống trong 3 - 6 tháng. Albendazol thường được dùng hơn. Chỉ dùng mebendazol nếu không có albendazol.

Tương tác thuốc

Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol và có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ của mebendazol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Dung dịch hoặc hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nắp đậy kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều, có thể xảy ra rối loạn đường tiêu hóa kéo dài vài giờ. Nên gây nôn và tẩy, có thể dùng than hoạt.

Thông tin quy chế

Mebendazol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

MESNA

Tên chung quốc tế: Mesna.

Mã ATC: R05C B05, V03A F01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa mesna 100mg/ml (2 ml, 4 ml, 10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mesna (natri 2-mercapto ethan sulfonat) tương tác hóa học với các chất chuyển hóa độc (bao gồm cả acrolein) của các thuốc chống ung thư ifosfamid hoặc cyclophosphamid có trong nước tiểu, nên ngăn ngừa hoặc giảm được tỷ lệ và mức độ độc đối với bàng quang (thí dụ viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu) do những thuốc này gây ra. Ngoài ra, mesna còn làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.

Mesna cũng có tác dụng tiêu chất nhày, vì vậy được dùng làm thuốc long đờm.

Dược động học

Sau khi được uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mesna được oxy hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn trong hệ tuần hoàn thành chất chuyển hóa bền vững và không có tác dụng dược lý là mesna disulfid (dimesna).

Sau khi dùng một liều 800mg mesna, nửa đời của mesna và chất chuyển hóa mesna disulfid trong máu, tương ứng là 0,36 giờ và 1,17 giờ. Mesna có thể tích phân bố là 0,652 lít/kg và độ thanh thải huyết tương là 1,23 lít/kg/giờ. Thuốc không thấm vào mô.

Với một liều mesna tiêm tĩnh mạch, khả dụng sinh học trung bình của mesna có hoạt tính trong bàng quang là 50%. Toàn bộ liều dùng có thể thải qua nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi tiêm.

Ở người, ifosfamid có những đặc tính dược động học phụ thuộc liều. Với liều 2 - 4 g, nửa đời thải trừ giai đoạn cuối là khoảng 7 giờ. Do đó, để duy trì mức mesna thích hợp trong bàng quang với mục đích loại trừ các chất chuyển hóa độc hại của ifosfamid trong nước tiểu, cần phải dùng mesna lặp lại nhiều lần.

Dựa trên những đặc tính dược động học của mesna và ifosfamid nêu trên, cần dùng mesna ở thời điểm ngay trước khi dùng ifosfamid và ở 4 giờ, 8 giờ sau khi dùng ifosfamid.

Viêm bàng quang chảy máu do ifosfamid phụ thuộc vào liều. Với liều ifosfamid 1,2 g/m_2/ngày, trong 5 ngày, 16% đến 26% số người bệnh đã được điều trị dự phòng về tiết niệu theo quy ước (đưa vào cơ thể lượng dịch cao, kiềm hóa nước tiểu và cho các thuốc lợi tiểu) vẫn bị hồng cầu niệu do sự tạo thành những chất chuyển hóa độc hại. Nguy cơ huyết niệu giảm ở người bệnh dùng mesna đồng thời với ifosfamid.

Liều ifosfamid từ 2 đến 4 g/m_2/ngày, trong vòng 3 đến 5 ngày, tỷ lệ gây huyết niệu gặp ở 31% đến 100% số người bệnh. Khi cho mesna đồng thời với cùng những liều ifosfamid đó, tỷ lệ gây huyết niệu có thể giảm xuống dưới 7%.

Chỉ định

Mesna được chỉ định để dự phòng tác dụng độc hại đối với đường tiết niệu do dùng hóa trị liệu ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid ở những liều trên 10mg/kg (= 400mg/m_2).

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng hóa trị liệu cho những người bệnh có nguy cơ (bao gồm những người đã được chữa bằng xạ trị ở vùng niệu – sinh dục, và những người có bệnh sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc có nguy cơ về tạng chảy máu).

Chống chỉ định

Người quá mẫn với mesna hoặc với những hợp chất thiol khác.

Thận trọng

Đã có báo cáo về dị ứng với mesna ở những người bệnh có rối loạn tự miễn, đa số đã uống những liều mesna cao. Các triệu chứng bao gồm từ quá mẫn nhẹ đến những phản ứng phản vệ toàn thân.

Mesna là thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu do cyclophosphamid và ifosfamid, nhưng không thể dự phòng hoặc làm giảm nhẹ những tác dụng không mong muốn hoặc độc hại khác của ifosfamid và cyclophosphamid.

Mesna không dự phòng được viêm bàng quang chảy máu ở tất cả mọi người bệnh. Có tới 6% số người bệnh có dùng mesna vẫn bị huyết niệu (độ 2, theo TCYTTG và nặng hơn). Vì thế cần lấy mẫu nước tiểu mỗi buổi sáng để xét nghiệm hồng cầu trước khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Khi cho mesna cùng với ifosfamid hoặc cyclophosphamid theo cách dùng đã chỉ dẫn, nếu huyết niệu vẫn xuất hiện, thì tùy theo mức độ nghiêm trọng mà giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để đạt tác dụng bảo vệ một cách đầy đủ, cần phải dùng mesna trước và sau mỗi liều của ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Mesna không có tác dụng dự phòng huyết niệu do những bệnh lý khác gây nên, ví dụ như giảm tiểu cầu.

Do chứa alcol benzylic, lọ thuốc nhiều liều không được dùng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và phải được dùng một cách thận trọng cho những bệnh nhi lớn tuổi.

Có thể gây dương tính giả trong xét nghiệm ceton niệu ở những người được điều trị với mesna.

Bệnh nhân dùng mesna phải báo ngay cho thầy thuốc khi thấy nước tiểu bị thay đổi màu.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ với liều uống tới 1000mg/kg cho thấy mesna không độc hại đối với thai và không gây sinh quái thai.

Có thể dùng mesna cho người mang thai phải điều trị bằng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng mesna, nhưng nếu phải dùng các thuốc hóa trị liệu chống ung thư, thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các rối loạn về tiêu hóa có thể xảy ra với những tổng liều 60mg/kg (2 500mg/m_2). Tuy nhiên, khó phân biệt những tác dụng bất lợi này với những tác dụng mà các thuốc hóa trị liệu chống ung thư gây nên. Có thể làm giảm sự kích

thích tĩnh mạch bằng cách pha loãng thuốc tới mức thích hợp trong nước vô khuẩn, và cần pha loãng hơn khi dùng cho những người nhạy cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, dễ bị kích thích hoặc trầm cảm

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: Dị ứng (nổi mẩn, ngứa).

Khác: Kích thích tĩnh mạch trong khi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn do mesna gây nên rất hiếm. Khi xảy ra, tùy theo mức độ nghiêm trọng, có thể giảm liều hoặc ngừng dùng mesna và ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesna có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau khi uống, sinh khả dụng của mesna trong nước tiểu xấp xỉ 50% sinh khả dụng khi tiêm tĩnh mạch và thuốc đào thải qua nước tiểu chậm tới 2 giờ hoặc lâu hơn. Dạng tiêm tĩnh mạch có thể uống được, nhưng hiện nay cũng có cả viên nén.

Liều lượng:

Nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch cả liều 1 lần, liều tiêm tĩnh mạch mesna bằng 20% liều thuốc chống ung thư (trọng lượng/trọng lượng) cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm thuốc chống ung thư.

Mỗi lần tiêm mesna trong vòng 15 - 30 phút; như vậy tổng liều mesna tương đương với 60% liều thuốc chống ung thư. Phác đồ này lặp lại mỗi khi dùng thuốc chống ung thư. Riêng từng liều mesna có thể gia tăng tới 40% liều thuốc chống ung thư và cho 4 lần cách nhau 3 giờ đối với trẻ em và người bệnh có nguy cơ độc cho thận cao, trong trường hợp này, tổng liều mesna tương đương với 160% liều thuốc chống ung thư đã cho.

Liều uống mesna bằng 40% liều thuốc chống ung thư đã dùng được cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ; bắt đầu 2 giờ trước khi tiêm thuốc chống ung thư, như vậy tổng liều mesna tương đương với 120% liều thuốc chống ung thư. Một cách khác, liều ban đầu mesna (20% liều thuốc chống ung thư) có thể *tiêm tĩnh mạch* tiếp theo là *2 liều uống* (mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư) cho vào lúc 2 và 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Có thể dùng bất cứ phác đồ nào khi cho uống cyclophosphamid.

Nếu thuốc chống ung thư được tiêm truyền nhỏ giọt trong 24 giờ, tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% tổng liều thuốc chống ung thư, tiếp theo là truyền nhỏ giọt

tĩnh mạch liều mesna bằng 100% tổng liều của thuốc chống ung thư trong 24 giờ; sau đó tiếp theo là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều thuốc chống ung thư trong 12 giờ nữa. Lần tiêm truyền cuối cùng 12 giờ có thể được thay thế bằng 3 lần tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bằng 20% liều thuốc chống ung thư cách nhau 4 giờ. Tiêm mũi tiêm đầu tiên 4 giờ sau khi ngừng truyền. Một cách khác, có thể cho uống 3 liều, mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư, liều thứ nhất cho khi ngừng truyền đã thực hiện trong 24 giờ, các liều sau cho vào lúc 2 và 6 giờ sau.

Tương tác thuốc

Ifosfamid hoặc cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng của warfarin do làm giảm chuyển hóa. Vì vậy cần giảm liều warfarin và phải theo dõi chặt chẽ thời gian đông máu.

Mesna có thể gây dương tính giả cho xét nghiệm phát hiện ceton niệu do phản ứng với thuốc thử natri nitroprussid.

Độ ổn định và bảo quản

Khi tiếp xúc với oxy, mesna bị oxy hóa thành mesna disulfid. Do vậy, cần dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ.

Thuốc tiêm tương thích với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Dung dịch đã pha loãng ổn định về mặt hóa học và lý học trong 24 giờ ở 25°C.

Thuốc viên phải được bảo quản trong phòng có điều hòa nhiệt độ 5 - 20°C Thuốc tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C

Thuốc tiêm được pha loãng để uống ổn định trong 24 giờ ở tủ lạnh.

Tương kỵ

Mesna tương hợp với cyclophosphamid, ifosfamid, etoposid, lorazepam, kali clorid, bleomycin, dexamethason.

Mesna phản ứng với cisplatin trong dung dịch. Do đó, không được trộn lẫn mesna với cisplatin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc mesna.

Thông tin quy chế

Mesna có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

NATRI CLORID

Tên chung quốc tế: Sodium chloride.

Mã ATC: A12C A01, B05C B01, B05X A03.

Loại thuốc: Cung cấp chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,2% (3 ml); 0,45% (5 ml, 500 ml, 1000 ml); 0,9% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml.); 3% (500 ml, 1000 ml); 20% (250 ml).

Dung dịch: Để tưới 0,9% (100 ml, 2000 ml); dùng cho mũi: 0,4% (15 ml, 50 ml) và 0,6% (15 ml, 30 ml).

Viên nén: 650mg, 1 g; viên bao tan trong ruột: 1 g; viên tan chậm: 600mg.

Chế phẩm phối hợp dùng để bù nước và điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi tiêm tĩnh mạch, dung dịch natri clorid là nguồn cung cấp bổ sung nước và chất điện giải. Dung dịch natri clorid 0,9% (đẳng trương) có áp suất thẩm thấu xấp xỉ với dịch trong cơ thể. Natri là cation chính của dịch ngoại bào và có chức năng chủ yếu trong điều hòa sự phân bố nước, cân bằng nước, điện giải và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri kết hợp với clorid và bicarbonat trong điều hòa cân bằng acid - base, được thể hiện bằng sự thay đổi nồng độ clorid trong huyết thanh.

Clorid là anion chính của dịch ngoại bào.

Dung dịch tiêm natri clorid có khả năng gây bài niệu phụ thuộc vào thể tích tiêm truyền và điều kiện lâm sàng của người bệnh. Dung dịch 0,9% natri clorid không gây tan hồng cầu.

Dược động học

Natri clorid được hấp thu qua đường tiêu hóa và có thể được hấp thu rất nhanh bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, nhưng cũng được thải trừ qua mồ hôi, nước mắt và nước bọt.

Chỉ định

Bổ sung natri clorid và nước trong trường hợp mất nước: Tiêu chảy, sốt cao, sau phẫu thuật, mất máu.

Phòng và điều trị thiếu hụt natri và clorid do bài niệu quá mức hoặc hạn chế muối quá mức; phòng co cơ (chuột rút) và mệt lả do ra mồ hôi quá nhiều vì nhiệt độ cao.

Dung dịch tiêm natri clorid nhược trương (0,45%) được dùng chủ yếu làm dung dịch bồi phụ nước, và có thể sử dụng để đánh giá chức năng thận, để điều trị đái tháo đường tăng áp lực thẩm thấu.

Dung dịch natri clorid đẳng trương (0,9%) được dùng rộng rãi để thay thế dịch ngoại bào và trong xử lý nhiễm kiềm chuyển hóa có mất dịch và giảm natri nhẹ; và là dịch dùng trong thẩm tách máu, dùng khi bắt đầu và kết thúc truyền máu.

Dung dịch natri ưu trương (3%, 5%) dùng cho trường hợp thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng cần phục hồi điện giải nhanh; (thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng có thể xảy ra khi có suy tim hoặc giảm chức năng thận, hoặc trong khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật). Còn được dùng khi giảm natri và clor huyết do dùng dịch không có natri trong nước và điện giải trị liệu, và khi xử lý trường hợp dịch ngoại bào pha loãng quá mức sau khi dùng quá nhiều nước (thụt hoặc truyền dịch tưới rửa nhiều lần vào trong các xoang tĩnh mạch mở khi cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo).

Dung dịch tiêm natri clorid 20% được truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối để gây sẩy thai muộn trong 3 tháng giữa của thai kỳ (thai ngoài 16 tuần). Sau khi truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối dung dịch này với liều được khuyên dùng, sẩy thai thường xảy ra trong vòng 72 giờ ở khoảng 97% người bệnh.

Thuốc tiêm natri clorid 0,9% cũng được dùng làm dung môi pha tiêm truyền một số thuốc tương hợp.

Chống chỉ định

Người bệnh trong tình trạng dùng natri và clorid sẽ có hại: Người bệnh bị tăng natri huyết, bị ứ dịch.

Dung dịch natri clorid 20%: Chống chỉ định khi đau đẻ, tử cung tăng trương lực, rối loạn đông máu.

Dung dịch ưu trương (3%, 5%): Chống chỉ định khi nồng độ điện giải huyết thanh tăng, bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.

Thận trọng

Hết sức thận trọng với người bệnh suy tim sung huyết hoặc các tình trạng giữ natri hoặc phù khác.

Người bệnh suy thận nặng, xơ gan, đang dùng các thuốc corticosteroid hoặc corticotropin.

Đặc biệt thận trọng với người bệnh cao tuổi và sau phẫu thuật.

Không được dùng các dung dịch natri clorid có chất bảo quản alcol benzylic để pha thuốc cho trẻ sơ sinh vì đã có nhiều trường hợp tử vong ở trẻ sơ sinh dưới 2,5 kg thể trọng khi dùng các dung dịch natri clorid có chứa 0,9% alcol benzylic để pha thuốc.

Truyền nhỏ giọt dung dịch natri clorid 20% vào buồng ối chỉ được tiến hành do các thầy thuốc được đào tạo về chọc màng ối qua bụng, làm tại bệnh viện có đủ phương tiện ngoại khoa và chăm sóc tăng cường.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không ảnh hưởng tới việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng phụ có thể xảy ra sau khi tiêm do dung dịch nhiễm khuẩn hoặc do kỹ thuật tiêm. Khi dùng các chế phẩm không tinh khiết có thể gây sốt, nhiễm khuẩn ở chỗ tiêm và thoát mạch. Tăng thể tích máu hoặc triệu chứng do quá thừa hoặc thiếu hụt một hoặc nhiều ion trong dung dịch cũng có thể xảy ra.

Dùng quá nhiều natri clorid có thể làm tăng natri huyết và lượng clorid nhiều có thể gây mất bicarbonat kèm theo tác dụng acid hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có một phản ứng có hại nào xảy ra, phải ngừng truyền thuốc ngay. Kiểm tra tình trạng người bệnh và điều trị thích hợp nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Natri clorid có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Khi có chỉ định dùng dung dịch natri clorid 3% hoặc 5%, các dung dịch này phải được tiêm vào một tĩnh mạch lớn, không được để thuốc thoát mạch. Natri clorid còn được dùng bằng đường khí dung qua miệng.

Liều dùng natri clorid tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, tình trạng mất nước, cân bằng acid - base và điện giải của người bệnh.

Nhu cầu natri và clorid ở người lớn thường có thể được bù đủ bằng tiêm truyền tĩnh mạch 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hàng ngày hoặc 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,45%.

Liều thông thường ban đầu tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 3 hoặc 5% là 100 ml tiêm trong 1 giờ, trước khi tiêm thêm, cần phải định lượng nồng độ điện giải trong huyết thanh bao gồm cả clorid và bicarbonat. Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3 hoặc 5% natri clorid không được vượt quá 100 ml/giờ.

Liều uống thay thế thông thường natri clorid là 1 - 2 g, ba lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thừa natri làm tăng bài tiết lithi; thiếu natri có thể thúc đẩy lithi bị giữ lại và tăng nguy cơ gây độc; người bệnh dùng lithi không được ăn nhạt.

Nước muối ưu trương dùng đồng thời với oxytocin có thể gây tăng trương lực tử cung, có thể gây vỡ tử cung hoặc rách cổ tử cung. Cần theo dõi khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các thuốc tiêm ở nhiệt độ phòng, tránh nóng và đông lạnh; chỉ dùng dung dịch không có chất gây sốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co cứng bụng, khát, giảm nước mắt và nước bọt, hạ kali huyết, tăng natri huyết, vã mồ hôi, sốt cao, tim nhanh, tăng huyết áp, suy thận, phù ngoại biên và phù phổi, ngừng thở, nhức đầu, hoa mắt, co giật, hôn mê và tử vong.

Điều trị: Trong trường hợp mới dùng natri clorid, gây nôn hoặc rửa dạ dày kèm theo điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Khi có tăng natri huyết, nồng độ natri phải được điều chỉnh từ từ với tốc độ không vượt quá 10 - 12 mmol/lít hàng ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch các dung dịch natri clorid nhược trương và đẳng trương (nhược trương đối với người bệnh ưu trương); khi thận bị thương tổn nặng, nếu cần thiết, có thể thẩm phân.

Thông tin quy chế

Natri clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

NATRI PICOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium picosulfate.

Mã ATC: A06A B08.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Elixir (cồn ngọt) natri picosulfat 5mg/5 ml, lọ 100 ml.

Viên nang natri picosulfat 2,5mg.

Viên nén 5mg.

Dung dịch làm sạch ruột: Bột uống natri picosulfat 10mg/gói cùng với magnesi citrat (không dùng để điều trị táo bón).

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Natri picosulfat là thuốc nhuận tràng kích thích (còn gọi là thuốc nhuận tràng tiếp xúc) giống như bisacodyl, dùng để điều trị táo bón và để làm sạch đại tràng trước khi chụp chiếu hay phẫu thuật đại tràng. Sau khi uống, thuốc kích thích trực tiếp lên các dây thần kinh tận cùng trên niêm mạc đại tràng, do đó làm tăng nhu động ruột sau khi đã được vi khuẩn đường ruột chuyển hóa. Các sản phẩm chuyển hóa tác động lên các thụ thể hóa học của các nơron thần kinh trong thành ruột, gây ức chế hấp thu nước từ lòng ruột do đó làm thể tích phân tăng và kích thích nhu động ruột. Tác dụng thường xuất hiện sau 10 đến 12 giờ. Nếu dùng cùng với magnesi citrat để làm sạch đại tràng thì tác dụng có thể xuất hiện chỉ sau 3 giờ.

Natri picosulfat cùng với magnesi citrat được coi là thuốc làm sạch ruột an toàn và có hiệu quả ở người lớn và trẻ em bị bệnh viêm đại tràng, trừ trường hợp nghi là bị giãn đại tràng nhiễm độc.

Natri picosulfat được các vi khuẩn đường ruột chuyển hóa thành một chất vẫn còn hoạt tính là bis (p-hydroxyphenyl) piridyl-2-methan và được đào thải qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón; chuẩn bị cho chụp hay phẫu thuật đại tràng.

Chống chỉ định

Tắc ruột hoặc bán tắc ruột.

Đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Điều trị táo bón bằng thuốc chỉ là một điều trị bổ trợ cho chế độ vệ sinh ăn uống: Thức ăn giầu chất xơ thực vật, uống nhiều nước, hoạt động thể lực, phục hồi chức năng đại tiện. Tránh dùng kéo dài, không quá 8 - 10 ngày điều trị. Kéo dài điều trị có thể gây 2 loại rối loạn:

"Bệnh do thuốc nhuận tràng'' với triệu chứng của bệnh đại tràng chức năng nặng, nhiễm melanin trực - đại tràng, rối loạn nước và điện giải kèm giảm kali máu. Bệnh hiếm xảy ra.

"Phụ thuộc vào thuốc'' phải dùng thuốc nhuận tràng thường xuyên mới đi đại tiện được, cần thiết phải tăng liều và táo bón nặng khi không dùng thuốc.

Cần thận trọng đối với người cao tuổi, suy nhược, trẻ nhỏ để tránh nguy cơ bị mất nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng natri picosulfat cho người mang thai.

Không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Natri picosulfat có bài tiết vào sữa mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng (đau thắt đại tràng), tiêu chảy, hạ kali máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bồi phụ nước và điện giải bằng cách truyền dịch đường tĩnh mạch, tùy theo kết quả điện giải đồ.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị táo bón :

Người lớn: Uống một liều từ 5 đến 10mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Uống một liều 2,5mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em < 4 tuổi: Uống 250 microgam/kg cân nặng.

Trẻ em từ 5 đến 10 tuổi: Uống một liều 2,5 đến 5mg, trước khi đi ngủ.

Để làm sạch ruột: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi: 1 gói pha vào nước để uống vào buổi sáng (trước 8 giờ sáng) và 1 gói vào buổi chiều (khoảng từ 2 đến 4 giờ chiều) hôm trước ngày làm thủ thuật. Trẻ em từ 1 - 2 tuổi: 1/4 gói sáng và chiều.

Từ 2 - 4 tuổi: 1/2 gói sáng và chiều. Từ 4 - 9 tuổi: 1 gói sáng và 1/2 gói chiều.

Thuốc tác dụng trong vòng 3 giờ kể từ liều đầu tiên.

Ghi chú: 2 ngày trước khi làm thủ thuật, nên ăn chế độ ít bã và uống nhiều nước trong thời gian điều trị. Đầu tiên nên pha bột vào 30 ml nước. Chờ khoảng 5 phút, khi phản ứng sinh nhiệt hết, lúc đó cho thêm 150 ml nước.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp có thể gây nhịp xoắn đỉnh: Bepridil, sotalol, amiodaron (giảm kali máu là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài trước khi dùng thuốc).

Vincamin: Có khả năng gây nhịp xoắn đỉnh (giảm kali máu là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài có trước khi điều trị).

Thận trọng khi dùng các thuốc sau đây cùng với natri picosulfat: Digitalis (hạ kali huyết có thể gây tăng độc tính của digitalis); corticoid; thuốc lợi tiểu thải kali (tăng nguy cơ hạ kali huyết do tác dụng hiệp đồng); amphotericin B (tiêm tĩnh mạch). Những trường hợp này nên dùng thuốc nhuận tràng khác.

NATRI THIOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium thiosulfate.

Mã ATC: V03A B06.

Loại thuốc: Thuốc giải độc. Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm natri thiosulfat 50% (500mg/ml), 25% (250mg/ml).

Kem 15%: lọ 8 g, 20 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng.

Natri thiosulfat dùng toàn thân được dùng để điều trị nhiễm độc cyanid (cyanid có ái lực rất cao với sắt hóa trị 3 của cytochrom oxidase ở ty lạp thể, nên làm hô hấp tế bào bị ức chế gây thiếu oxy mô). Natri thiosulfat có hiệu quả khi dùng đơn độc trong ngộ độc cyanid nhẹ, nhưng thường được dùng tiếp theo natri nitrit, vì có tính chất giải độc hiệp đồng của 2 chất:

1) Natri nitrit oxy - hóa hemoglobin tạo thành methemoglobin, sau đó methemoglobin cạnh tranh với cytochrom oxidase để kết hợp với ion cyanid thành cyanmethemoglobin không độc và cytochrom oxidase được phục hồi.

2) Natri thiosulfat tác động như một cơ chất cung cấp S cho enzym rhodanese (transsulfurase) trong ty lạp thể. Enzym này xúc tác sự chuyển cyanid thành thiocyanat tương đối không độc và được đào thải ngay vào nước tiểu, như vậy thúc đẩy nhanh khử độc cyanid : rhodanese

$$Na_2S_2O_3 + CN^- \xrightarrow{\text{rhodanese}} SCN^- + Na_2SO_3$$

Natri thiosulfat trước đây cũng đã được dùng trong nhiễm độc arsen.

Natri thiosulfat cũng được nghiên cứu để dùng làm giảm độc tính một số thuốc chống ung thư. Natri thiosulfat có thể dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch do clormethin và đang thử nghiệm với một số thuốc chống ung thư khác. Thuốc cũng được dùng để làm bất hoạt một số thuốc chống ung thư trước khi loại bỏ. Qua nghiên cứu, truyền tĩnh mạch natri thiosulfat làm giảm độc tính trên thận khi tiêm cisplatin vào màng bụng. Khi tiêm màng bụng cisplatin 90mg/m_2, creatinin máu tăng trung bình 55% so với trị số trước điều trị; nếu dùng natri thiosulfat chỉ tăng 9%. Nhờ tác dụng bảo vệ của thiosulfat, liều cisplatin có thể tăng đến 270mg/m_2 mà không thấy độc tính trên thận.

Natri thiosulfat dùng tại chỗ được dùng để điều trị một số bệnh nấm, đặc biệt là *Pityriasis versicolor* (lang ben).

Dược động học

Natri thiosulfat hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch, phân bố khắp dịch ngoài tế bào. Thể tích phân bố khoảng 0,15 lít/kg. Natri thiosulfat bị oxy hóa thành sulfat và thải trừ nhanh qua nước tiểu. Sau khi ngừng truyền, 95% liều dùng sẽ thải trừ trong vòng 4 giờ. Trung bình chỉ 28,5% liều dùng ở dạng không biến đổi thấy trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương khoảng 80 phút.

Chỉ định

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch liều cao): Dùng trong nhiễm độc các cyanid (ngộ độc sắn), arsen, kim loại nặng (chì, thủy ngân), làm giảm độc tính trên thận của cisplatin.

Dùng ngoài: Trị lang ben.

Natri thiosulfat còn là một thành phần kháng khuẩn, kháng nấm trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi.

Thận trọng

Không được tiêm bắp hoặc dưới da dung dịch natri thiosulfat với liều cao trong điều trị nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm tĩnh mạch liều cao natri thiosulfat có thể gây quá thừa natri.

Thiocyanat hình thành do phản ứng của natri thiosulfat với cyanid có thể làm giảm sự thu gom iod vào tuyến giáp. Nồng độ thiocyanat vượt quá 10mg/ml có thể gây ban da, đau bụng, ù tai, nôn và yếu mệt.

Liều lượng và cách dùng

Khử độc: Đường dùng toàn thân.

Ngộ độc cyanid: Nồng độ methemoglobin không được quá 30 - 40%.

Người lớn: 300mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25%) trong thời gian khoảng 10 phút.

Trẻ em: 4 - 10mg natri nitrit/kg thể trọng (tương ứng khoảng 0,13 - 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3%/kg thể trọng), sau đó 400mg natri thiosulfat/kg thể trọng (tương ứng khoảng 1,65 ml dung dịch natri nitrit 25%/kg thể trọng), dùng dung dịch 25% hoặc 50%. Nếu triệu chứng nhiễm độc cyanid trở lại, có thể lặp lại natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút với nửa liều trước.

Natri thiosulfat được dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch clormethin và đã được thử với thoát mạch của một vài thuốc chống ung thư khác.

Ngộ độc arsen: Tiêm tĩnh mạch 2 - 3 g natri thiosulfat.

Giảm độc tính trên thận do cisplatin: Tiêm tĩnh mạch 7,5 g/m_2 diện tích cơ thể, sau đó truyền tĩnh mạch 2,13 g/m_2/giờ trong 12 giờ.

Lang ben: Dùng tại chỗ:

Dùng dung dịch 25% hoặc kem 15% ngày 1 - 2 lần. Để tránh tái phát, việc điều trị phải tiếp tục trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau khi không còn bệnh nữa.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nơi mát. Tránh nóng.

Thông tin quy chế

Natri thiosulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

NHÔM HYDROXYD

Tên chung quốc tế: Aluminium hydroxide.

Mã ATC: A02A B01.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 475mg; viên nén 300mg, 500mg, 600mg (khả năng trung hòa acid: 8 mEq/ viên 300mg); viên nén bao fim: 600mg;

Hỗn dịch: 320mg/5 ml, 450mg/5 ml, 600mg/5 ml, 675mg/5 ml (khả năng trung hòa acid: 30 - 48 mEq/15 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gel nhôm hydroxyd khô là bột vô định hình, không tan trong nước và cồn. Bột này có chứa 50 - 57% nhôm oxyd dưới dạng hydrat oxyd và có thể chứa các lượng khác nhau nhôm carbonat và bicarbonat.

Nhôm hydroxyd là một muối vô cơ được dùng làm thuốc kháng acid. Thuốc phản ứng với acid hydrocloric dư thừa trong dạ dày để làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm giảm các triệu chứng loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng hoặc đầy bụng, trào ngược dạ dày - thực quản. Nhôm hydroxyd hay gây táo bón, nên nhôm hydroxyd thường uống cùng thuốc kháng acid chứa magnesi (magnesi oxyd hoặc magnesi hydroxyd) là thuốc có tác dụng nhuận tràng.

Nhôm hydroxyd cũng gắn vào phosphat thức ăn ở dạ dày và ruột để tạo thành những phức hợp không hòa tan và làm giảm hấp thu phosphat. Như vậy, nhôm hydroxyd còn được dùng để điều trị tăng phosphat máu ở người bị suy thận hoặc tăng năng cận giáp thứ phát (tuy tích lũy nhôm là một vấn đề cần xem xét).

Nhôm hydroxyd cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ nhưng gần đây có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm hydroxyd phản ứng chậm với acid hydrocloric dạ dày để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số nhỏ được hấp thu vào cơ thể. Các thức ăn trong dạ dày làm cho thuốc ra khỏi dạ dày chậm hơn khi không có thức ăn nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm hydroxyd với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% nhôm clorid tạo thành được hấp thu và đào thải rất nhanh qua thận ở người có chức năng thận bình thường. Ở ruột non, nhôm clorid được chuyển nhanh thành các muối nhôm kiềm không hòa tan, kém hấp thu, có thể là một hỗn hợp nhôm hydroxyd, oxyaluminum hydroxyd, các loại carbonat aluminum kiềm và các xà phòng nhôm. Nhôm

hydroxyd cũng phối hợp với phosphat trong thức ăn ở ruột non để tạo thành nhôm phosphat không hòa tan, không hấp thu và bị đào thải vào phân. Nếu phosphat thức ăn được đưa vào cơ thể ít ở người bệnh có chức năng thận bình thường thì nhôm hydroxyd sẽ làm giảm hấp thu phosphat và gây giảm phosphat máu và giảm phosphat niệu và hấp thu calci tăng lên. *In vitro,* nhôm hydroxyd gắn với muối mật tương tự như cholestyramin và ít hòa tan trong dịch vị để giải phóng anion làm trung hòa một phần acid dịch vị.

Nhôm hấp thu được đào thải qua nước tiểu. Do đó, người bệnh bị suy thận có nhiều nguy cơ tích lũy nhôm (đặc biệt trong xương, hệ thần kinh trung ương) và nhiễm độc nhôm. Nhôm hấp thu sẽ gắn vào protein huyết thanh (thí dụ albumin, transferrin) và do đó khó được loại bỏ bằng thẩm phân.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Tăng acid dạ dày do loét dạ dày, tá tràng.

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn ít phosphat. Tuy nhiên, dùng thuốc kháng acid chứa nhôm để làm chất gắn với phosphat (nhằm loại phosphat) có thể dẫn đến nhiễm độc nhôm ở người suy thận. Nên dùng thuốc khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nhôm hydroxyd.

Giảm phosphat máu.

Trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc bị suy thận.

Thận trọng

Cần dùng thận trọng với người có suy tim sung huyết, suy thận, phù, xơ gan và chế độ ăn ít natri và với người mới bị chảy máu đường tiêu hóa.

Người cao tuổi, do bệnh tật hoặc do điều trị thuốc có thể bị táo bón và phân rắn. Cần thận trọng về tương tác thuốc.

Kiểm tra định kỳ hàng tháng hoặc 2 tháng 1 lần nồng độ phosphat trong huyết thanh cho người bệnh chạy thận nhân tạo và dùng lâu dài thuốc kháng acid chứa nhôm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc được coi là an toàn, nhưng nên tránh dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm bài tiết qua sữa, nhưng nồng độ không đủ để gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhuyễn xương, bệnh não, sa sút trí tuệ và thiếu máu hồng cầu nhỏ đã xảy ra ở người suy thận mạn tính dùng nhôm hydroxyd làm tác nhân gây dính kết phosphat.

Giảm phosphat máu đã xảy ra khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao. Ngộ độc nhôm và nhuyễn xương có thể xảy ra ở người bệnh có hội chứng urê máu cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Táo bón, chát miệng, cứng bụng, phân rắn, buồn nôn, nôn, phân trắng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Giảm phosphat máu, giảm magnesi máu.

Liều lượng và cách dùng

Để chống acid dịch vị: Liều thuốc cần để trung hòa acid dạ dày thay đổi tùy theo người bệnh, phụ thuộc vào lượng acid tiết ra và khả năng đệm của từng chế phẩm riêng biệt. *In vivo,* khả năng trung hòa acid của các thể tích bằng nhau của các chất kháng acid và chế phẩm kháng acid biến thiên rất lớn. Nếu uống lúc đói, thời gian tác dụng của thuốc vào khoảng từ 20 - 60 phút, nhưng nếu uống 1 giờ sau bữa ăn, tác dụng trung hòa acid có thể kéo dài tới 3 giờ.

Thuốc kháng acid dưới dạng hỗn dịch hòa tan dễ và nhiều hơn dạng bột và viên nén nên có nhiều khả năng trung hòa acid dịch vị hơn. Thông thường hỗn dịch kháng acid được ưa dùng hơn bột và viên nén. Viên nén phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Dạng phối hợp thuốc kháng acid chứa hợp chất nhôm và/hoặc calci cùng với muối magnesi có ưu điểm là khắc phục tính gây táo bón của nhôm và/hoặc calci nhờ tính chất nhuận tràng của magnesi.

Liều dùng tối đa khuyến cáo để chữa triệu chứng rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, không nên dùng quá 2 tuần, trừ khi có lời khuyên hoặc giám sát của thầy thuốc.

Để dùng trong bệnh loét dạ dày - tá tràng: Liều lượng cho theo kinh nghiệm và nhiều liều lượng khác nhau đã được sử dụng. Đối với bệnh nhân bị loét hành tá tràng không biến chứng, để đạt đầy đủ tác dụng chống acid ở thời điểm tối ưu, cần uống thuốc kháng acid 1 đến 3 giờ sau bữa ăn và vào lúc đi ngủ để kéo dài tác dụng trung hòa. Có thể uống thêm liều thuốc để đỡ đau giữa các liều đã được quy định. Thuốc thường cho từ 4 - 6 tuần, còn nếu loét dạ dày, thuốc kháng acid thường cho đến khi vết loét hết hoàn toàn.

Trào ngược dạ dày thực quản: cho thuốc kháng acid cách 1 giờ 1 lần. Nếu triệu chứng kéo dài, có thể cho cách 30 phút 1 lần. Nếu điều trị lâu dài, cho thuốc 1 và 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ.

Chảy máu dạ dày và loét do stress: Thuốc kháng acid thường cho mỗi giờ một lần. Đối với chảy máu dạ dày, thuốc kháng acid phải được điều chỉnh để duy trì dịch hút từ dạ dày qua mũi có pH > 3,5. Đối với trường hợp nặng, hỗn dịch kháng acid phải pha vào nước hoặc sữa và cho truyền liên tục vào dạ dày.

Để giảm nguy cơ hít phải dịch vị acid khi gây mê: Cho 30 phút trước khi gây mê một hỗn dịch kháng acid.

Liều lượng:

Điều trị loét dạ dày:

Trẻ em: 5 - 15 ml, hỗn dịch nhôm hydroxid, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau các bữa ăn và khi đi ngủ.

Người lớn: 15 - 45 ml, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau khi ăn và khi đi ngủ.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa:

Trẻ nhỏ: 2 - 5 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Trẻ lớn: 5 - 15 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Người lớn: 30 - 60 ml/liều, cứ 1 giờ 1 lần.

Cần điều chỉnh liều lượng để duy trì pH dạ dày >5.

Chứng tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn hạn chế phosphat, cho hỗn dịch nhôm hydroxyd 30 - 40 ml, ngày 3 hoặc 4 lần.

Trẻ em: 50 - 150mg/kg/24 giờ, chia làm liều nhỏ, uống cách nhau 4 - 6 giờ; liều được điều chỉnh để phosphat huyết thanh ở mức bình thường.

Người lớn: 500 - 1800mg, 3 - 6 lần/ngày, uống giữa các bữa ăn và khi đi ngủ, tốt nhất là uống vào bữa ăn hoặc trong vòng 20 phút sau khi ăn.

Tương tác thuốc

Nhôm hydroxyd có thể làm thay đổi hấp thu của các thuốc. Uống đồng thời với tetracyclin, digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, alopurinol, benzodiazepin, corticosteroid, penicilamin, phenothiazin, ranitidin, ketoconazol, itraconazol có thể làm giảm sự hấp thu của những thuốc này. Vì vậy, cần uống các thuốc này cách xa thuốc kháng acid.

Tương kỵ

Gel nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu các tetracylin khi dùng kèm do tạo phức.

Độ ổn định và bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, trong đồ đựng kín.

Thông tin quy chế

Nhôm hydroxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

NHÔM PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Aluminium phosphate.

Mã ATC: A02A B03.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Túi (gói): 13 g nhôm phosphat keo trong 100 g gel;

Viên nhai: 540mg nhôm phosphat/viên.

Dịch treo (hỗn dịch) để uống: Túi 20 g hỗn dịch chứa 12,38 g nhôm phosphat keo, tương đương với 2,476 g nhôm phosphat và lọ chứa 250 g hỗn dịch kể trên .

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhôm phosphat được dùng như một thuốc kháng acid dịch dạ dày dưới dạng gel nhôm phosphat (một hỗn dịch) và dạng viên nén. Cũng giống như nhôm hydroxyd, nhôm phosphat có những đặc tính chung tương tự như làm giảm acid dịch vị dư thừa để làm giảm độ acid trong dạ dày, như vậy, làm giảm các triệu chứng trong viêm loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng, đầy bụng hoặc trào ngược dạ dày thực quản. Gel dạng keo tạo một màng bảo vệ tựa chất nhày che phủ diện rộng niêm mạc đường tiêu hóa. Lớp màng bảo vệ gồm nhôm phosphat phân tán mịn làm liền nhanh ổ viêm và loét, bảo vệ niêm mạc dạ dày chống lại tác động bên ngoài và làm người bệnh dễ chịu ngay. Nhôm phosphat gây táo bón, nên cũng thường kết hợp với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd là thuốc có tác dụng nhuận tràng. Nhưng khác với nhôm hydroxyd, nhôm phosphat không gắn vào phosphat thức ăn trong dạ dày ruột nên không làm giảm phosphat máu.

Bình thường thuốc không được hấp thu vào cơ thể và không ảnh hưởng đến cân bằng acid - base của cơ thể.

Nhôm phosphat cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ, nhưng có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm phosphat hòa tan chậm trong dạ dày và phản ứng chậm với acid hydrocloric để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số ít được hấp thu vào cơ thể. Ngoài việc tạo nhôm clorid, nhôm phosphat còn tạo acid phosphoric. Uống lúc no, thuốc ở lâu trong dạ dày, nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm phosphat với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% lượng nhôm clorid tạo thành được hấp thu và nhanh chóng được thận đào thải ở người có chức năng thận bình thường. Nhôm phosphat không tan trong nước, không được hấp thu sẽ đào thải qua phân. Nhôm phosphat không gắn vào

phosphat từ thức ăn, do đó không gây mất phospho. Nhôm phosphat không cản tia X.

Nhôm phosphat có khả năng trung hòa (tăng pH): 10%, khả năng đệm (duy trì xung quanh một pH cố định): 90% ở pH 1,6.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Điều trị tăng acid dạ dày trong loét dạ dày tá tràng (nhưng hiện nay còn nhiều cách điều trị hiệu quả hơn và không tái phát).

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Chống chỉ định

Các trường hợp mẫn cảm với nhôm hoặc các chế phẩm chứa nhôm.

Thận trọng

Tránh điều trị liều cao lâu dài ở người bệnh suy thận.

Nếu điều trị thuốc kháng acid trong vòng 2 tuần mà không đỡ các triệu chứng như đầy bụng, ợ nóng, ợ chua thì phải đi khám bệnh.

Nếu táo bón, có thể dùng xen kẽ hoặc chuyển sang dùng thuốc kháng acid chứa magnesi.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc kháng acid thường được coi là an toàn, miễn là tránh dùng lâu dài với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm được đào thải qua sữa, nhưng nồng độ không đủ gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: Táo bón.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thông thường, hỗn dịch chống acid thường được ưa dùng hơn thuốc viên hoặc bột. Nên dành thuốc viên cho người bệnh không chịu uống hỗn dịch vì bất tiện hoặc không ngon. Phải nhai kỹ viên trước khi nuốt.

Liều lượng: 1 - 2 viên (hoặc 1 - 2 thìa canh hỗn dịch hoặc 1 - 2 túi hỗn dịch), ngày 2 - 3 lần, uống giữa các bữa ăn hoặc khi thấy khó chịu.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu của các thuốc dùng đồng thời, do làm thay đổi thời gian dịch chuyển qua đường dạ dày ruột, hoặc do liên kết hoặc tạo phức với thuốc. Ví dụ: Tetracyclin tạo phức với các thuốc kháng acid, do vậy, dùng tetracyclin phải cách 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng các kháng acid.

Các kháng acid làm giảm hấp thu các thuốc: Digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, clodiazepoxid, naproxen.

Các kháng acid làm tăng hấp thu dicumarol, pseudoephedrin, diazepam.

Các kháng acid làm tăng pH nước tiểu, làm giảm đào thải các thuốc là base yếu, tăng đào thải các thuốc là acid yếu (amphetamin, quinidin là các base yếu, aspirin là acid yếu).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40_0C, trong bình kín.

Thông tin quy chế

Nhôm phosphat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

NICLOSAMID

Tên chung quốc tế: Niclosamide.

Mã ATC: P02D A01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Niclosamid là một thuốc diệt sán, dẫn xuất từ salicylanilid có clor. Thuốc có tác dụng đối với đa số sán dây như sán bò (*Taenia sagitata*), sán lợn (*T. solium*), sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán chó (*Dipylidium caninum*) và sán lùn (*Hymenolepis nana*).

Thuốc thường được dùng vì rẻ, hiệu quả, ít gây độc vì thuốc rất ít hấp thu, nhưng có nhược điểm là không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn là một bệnh nguy hiểm, kém đáp ứng với hóa trị liệu. Do đó, praziquantel thường được lựa chọn đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ này, khoảng 2 giờ sau khi cho uống niclosamid, cho một liều thuốc nhuận tràng để tống các sán chết ra khỏi cơ thể và giảm khả năng trứng *T. solium* di chuyển lên dạ dày; có thể trước khi điều trị sán, dùng thuốc chống nôn.

Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa biết rõ. Niclosamid tác dụng tại chỗ do tiếp xúc trực tiếp trên đầu sán. Thuốc can thiệp vào sự chuyển hóa năng lượng của sán có thể do ức chế sự sản sinh ra adenosin triphosphat (ATP) ở ty lạp thể. Thuốc cũng ức chế sự thu nhận glucose của ký sinh vật. Kết quả là đầu sán và

các đoạn liền kề bị chết. Toàn bộ sán không giữ lại được trong ruột và bị tống ra ngoài theo phân cả con hoặc thành các đoạn nhỏ.

Dược động học

Dược động học của niclosamid còn chưa biết thật rõ. Nói chung thuốc được hấp thu không đáng kể qua ruột và tác dụng diệt sán xảy ra ở ruột.

Chỉ định

Sán lợn, sán bò, sán cá, sán lùn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với niclosamid.

Thận trọng

Niclosamid không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn, rất nguy hiểm và khó điều trị. Nếu có điều kiện, thay niclosamid bằng praziquantel.

Thời kỳ mang thai

Niclosamid không gây đột biến, quái thai hoặc gây độc cho bào thai. Do nguy cơ bệnh ấu trùng sán lợn, phải điều trị không chậm trễ nhiễm sán lợn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được thuốc qua sữa mẹ đến mức nào, nhưng thuốc hấp thu rất ít vào cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Niclosamid nói chung không gây tác dụng có hại đáng kể. Các tác dụng không mong muốn nhẹ, có thể kể là: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Hiếm gặp hơn là ban đỏ và ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Trên da: Ban đỏ da, ngứa, ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc rất ít hấp thu vào cơ thể, các ADR thường nhẹ và sẽ hết không cần xử trí.

Việc tống các đoạn sán ở phía dưới chứa đầy trứng sán trưởng thành ra ngoài phải làm càng nhanh càng tốt. Khi tẩy trứng ra ngoài, phải hết sức tránh trứng dính vào tay, vào miệng người bệnh, sẽ dẫn đến bệnh ấu trùng sán lợn rất nguy hiểm.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc phải nhai kỹ rồi nuốt với một ít nước sau bữa ăn sáng. Đối với trẻ nhỏ, phải nghiền kỹ viên thuốc ra, trộn với một ít nước rồi cho uống. Mục đích để thuốc tới ruột dưới dạng bột và càng đậm đặc càng tốt, làm tăng tác dụng tiếp xúc với sán.

Sán lợn:

Người lớn: Uống một liều duy nhất 2 g, ngay sau một bữa ăn sáng nhẹ.

Để tránh bệnh nhiễm ấu trùng sán lợn, cần dùng thêm một thuốc nhuận tràng loại muối sau khi uống niclosamid 2 giờ và một thuốc chống nôn trước khi điều trị bằng niclosamid.

Sán bò, sán cá:

Người lớn: 2 g niclosamid, chia làm 2 lần, uống ngay sau bữa sáng và sau đó 1 giờ.

Nếu thường xuyên táo bón, cho một liều thuốc tẩy buổi chiều hôm trước.

Sán lùn:

Người lớn: Liều khởi đầu 2 g trong ngày đầu tiên, sau đó giảm xuống còn 1 g, uống hàng ngày, trong 6 ngày.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: uống bằng ½ liều trên.

Trẻ em dưới 2 tuổi: liều bằng ¼ liều trên.

Sán lùn thường sống trong niêm dịch ruột, nên lúc dùng thuốc, cần uống nhiều dịch quả chua để tạo thuận lợi cho thuốc tiếp xúc nhiều hơn với sán.

Không cần phải có chế độ ăn uống gì đặc biệt. Nếu sau khi dùng thuốc, muốn tống sán ra nhanh hơn và nguyên con, cần dùng thuốc tẩy muối có tác dụng mạnh như natri sulfat hoặc magnesi sulfat 2 giờ sau khi dùng niclosamid (hoặc sau khi dùng liều cuối cùng trong trường hợp nhiễm *H. nana*). Dùng thuốc tẩy sẽ làm cho phân lỏng và sán xổ ra dễ hơn. Nếu không tẩy, sán sẽ bị tống ra thành mảnh hoặc thành đoạn vào những ngày sau.

Nhờ có sự tiêu một phần do enzym, nên chẳng bao lâu có thể không nhận ra được đầu sán ở phân, thậm chí có dùng thuốc tẩy. Rồi sau đó sẽ không thấy các đoạn sán hoặc trứng sán ở phân nữa. Chỉ khi bị tái nhiễm với *T. saginata* hoặc *T. solium*, những đoạn sán mới hoặc trứng sẽ có thể thấy trong phân sau 3 tháng.

Trong nhiễm sán lùn (*H. nana*) chỉ 14 ngày sau đầu sán còn sống sót sẽ phát triển rất nhanh thành sán trưởng thành rồi chỉ khoảng 10 ngày sau đó sẽ thấy trứng sán trong phân.

Tương tác thuốc

Niclosamid có thể tương tác với rượu, làm cho sự hấp thu niclosamid tăng lên.

Vì vậy, không được dùng rượu trong khi điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Khi bị ngộ độc, điều trị triệu chứng và các biện pháp cấp cứu thông thường.

Không nên gây nôn đối với trường hợp nhiễm sán lợn vì có nguy cơ trứng sán trào ngược lên dạ dày, có thể gây bệnh ấu trùng sán lợn.

Thông tin quy chế

Niclosamid có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

OFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ofloxacin.

Mã ATC: J01M A01, S01A X11.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ofloxacin dùng để uống, tiêm và tra mắt.

Viên nén: 200mg, 300mg, 400mg.

Dung dịch tiêm: 4mg/ml, 5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml.

Thuốc tra mắt: 3mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc họ quinolon trong nhóm fluoroquinolon giống như ciprofloxacin, nhưng ofloxacin khi uống có khả dụng sinh học cao hơn (trên 95%). Ofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm:

Chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis, Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin. Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter*, chủ yếu *Acinetobacter baumannii, Branhamella catarrhalis, Borderella pertussis, Campylobacter, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Neisseria pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas aeroginosa, Salmonella serratia, Shigella, Vibrio, Yersinia,* Vi khuẩn kỵ khí: *Mobiluncus, Propionibacterium acnes*. Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*.

Chủng nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Corynebacterium, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae.* Chủng khác: *Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.*

Chủng kháng thuốc: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* kháng methicilin. Vi khuẩn kỵ khí: trừ *Mobiluncus* và *Propionibacterium acnes*.

Mycobacterium không điển hình: *In vitro*, ofloxacin có hoạt tính vừa phải đối với một số chủng *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*, kém hơn với *Mycobacterium kansasii* và kém hơn nữa đối với *Mycobacterium avium).*

Kháng thuốc có thể phát triển trong quá trình điều trị thông qua các đột biến ở các gen của nhiễm sắc thể của vi khuẩn mã hóa DNA-gyrase hoặc topoisomerase hoặc thông qua vận chuyển thuốc tích cực ra khỏi tế bào. Kháng thuốc đã tăng lên từ khi đưa vào sử dụng fluoroquinolon, đặc biệt đối *với Pseudomonas* và *Staphylococcus, Clostridium jejuni Salmonella, Neisseria gonorrhoeae* và *S. pneumoniae* .

Ofloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Giống như các thuốc quinolon kháng khuẩn khác, ofloxacin ức chế DNA-gyrase của nhiều vi khuẩn Gram âm và ức chế topoisomerase IV của nhiều vi khuẩn Gram dương là những enzym cần thiết trong quá trình nhân đôi, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn.

Ofloxacin được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa. Khả dụng sinh học qua đường uống khoảng 100% và có nồng độ đỉnh huyết tương 3 - 4 microgam/ml, 1 - 2 giờ sau khi uống 1 liều 400mg. Hấp thu bị chậm lại khi có thức ăn nhưng tỷ lệ hấp thu không bị ảnh hưởng. Nửa đời trong huyết tương là 5 - 8 giờ; trong trường hợp suy thận, có khi kéo dài 15 - 60 giờ tùy theo mức độ suy thận, khi đó cần điều chỉnh liều. Ofloxacin được phân bố rộng khắp vào các dịch cơ thể, kể cả dịch não tủy và xâm nhập tốt vào các mô. Khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết tương gắn vào protein huyết tương. Thuốc qua nhau thai và tiết qua sữa. Có nồng độ tương đối cao trong mật.

Khi dùng liều đơn, ít hơn 10% ofloxacin được chuyển hóa thành desmethyl-ofloxacin và ofloxacin N-oxyd. Desmethyl-ofloxacin có tác dụng kháng khuẩn trung bình. Tuy vậy thận vẫn là nơi thải chính ofloxacin, thuốc được lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận. 75 - 80% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong 24 đến 48 giờ, làm nồng độ thuốc cao trong nước tiểu. Dưới 5% thuốc được bài tiết dưới dạng chuyển hóa trong nước tiểu; 4 đến 8% thuốc bài tiết qua phân. Chỉ một lượng nhỏ ofloxacin được thải bằng thẩm phân máu.

Ở người cao tuổi sau khi dùng 1 liều duy nhất 200mg, nửa đời kéo dài nhưng không làm thay đổi nhiều nồng độ huyết thanh cực đại.

Chỉ định

Ofloxacin được dùng trong các bệnh:

Viêm phế quản nặng do vi khuẩn, viêm phổi.

Nhiễm khuẩn *Chlamydia* tại cổ tử cung hoặc niệu đạo có hoặc không kèm lậu, lậu không biến chứng, viêm tuyến tiền liệt, viêm đường tiết niệu.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Viêm đại tràng do nhiễm khuẩn.

Bệnh than.

Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong bệnh viện và cho người lớn bị nhiễm khuẩn rất nặng do vi khuẩn được xác định là nhạy cảm.

Chống chỉ định

Chống chỉ định với người có tiền sử quá mẫn với ofloxacin, các quinolon khác và/hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm.

Các thuốc diệt khuẩn fluoroquinolon như ciprofloxacin, ofloxacin có thể gây thoái hóa sụn khớp ở các khớp chịu lực trên súc vật thực nghiệm. Vì vậy không nên dùng cho trẻ dưới 18 tuổi, người mang thai và cho con bú.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat-deshydrogenase.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng đối với người bệnh động kinh hoặc có tiền sử rối loạn thần kinh trung ương. Phải giảm liều đối với người bệnh bị suy thận.

Phải tránh phơi nắng hoặc tia cực tím vì có nguy cơ mẫn cảm ánh sáng.

Phải chú ý đến viêm gân, đặc biệt gân Achille ở người cao tuổi.

Hoạt tính của ofloxacin đối với *Mycobacterium tuberculosis* có thể làm xét nghiệm BK trở thành âm tính ở người bị lao phổi hoặc lao xương khớp.

Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, phải chú ý đến viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, phải ngừng điều trị ofloxacin nếu đang dùng.

Thời kỳ mang thai

Ofloxacin qua nhau thai. Cũng phát hiện thấy ofloxacin trong nước ối của hơn một nửa số người mẹ mang thai có dùng thuốc. Chưa có những công trình được theo dõi đầy đủ trên người. Tuy vậy, vì ofloxacin và các fluoroquinolon khác gây bệnh về khớp ở súc vật non, không nên dùng ofloxacin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ofloxacin có bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự như trong huyết tương.

Các fluoroquinolon đã được biết là gây tổn thương vĩnh viễn ở sụn của những khớp chịu lực và cả nhiều dấu hiệu bệnh lý khác về khớp ở súc vật non. Vì vậy nếu không thay thế được kháng sinh khác và vẫn phải dùng ofloxacin, thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường ofloxacin được dung nạp tốt. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của ofloxacin, ciprofloxacin và các thuốc kháng khuẩn fluoroquinolon khác tương tự tỷ lệ gặp khi dùng các quinolon thế hệ trước như acid nalidixic.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng và rối loạn tiêu hóa.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, run, mất ngủ, ác mộng, rối loạn thị giác.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng da kiểu quá mẫn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Đau và kích ứng chỗ tiêm, đôi khi kèm theo viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Ảo giác, phản ứng loạn thần, trầm cảm, co giật.

Da: Viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử nhiễm độc của da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có các phản ứng về tâm thần, thần kinh và quá mẫn (phát ban nặng).

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Viêm phế quản đợt bệnh nặng do nhiễm khuẩn hoặc viêm phổi: Uống 400mg/ngày, nên uống vào buổi sáng, tăng lên khi cần tới 400mg cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm *Chlamydia* (cổ tử cung và niệu quản): Uống 400mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ uống cách 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Lậu, không biến chứng: Uống 400mg, 1 liều duy nhất.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính: Uống 200mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 28 ngày.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Uống 400mg, cách 12 giờ/ 1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Viêm bàng quang do *E. coli* hoặc *K. pneumoniae*: Uống 200mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 3 ngày.

Viêm bàng quang do các vi khuẩn khác: Uống 200mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Uống 200mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Thuốc tiêm tĩnh mạch (200mg cho ít nhất trong 30 phút): 400mg/ngày chia làm 2 lần tiêm cách nhau 12 giờ. Liều này có thể tăng lên tới 600mg/ngày nếu bệnh nhân béo và/hoặc bị nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt ở những người suy giảm miễn dịch hoặc trong trường hợp bị nhiễm vi khuẩn trong bệnh viện loại kháng nhiều thuốc Gram âm như *Pseudomonas, Acinetobacter* và *Serratia* hoặc *Staphylococcus aureus*. Trong trường hợp sau, nên phối hợp với một kháng sinh khác thích hợp.

Trường hợp đặc biệt: Bệnh than: 800mg/ngày chia làm 2 lần truyền, tiếp theo là uống 800mg/ngày chia làm 2 lần. Thời gian điều trị: 8 tuần.

Người lớn suy chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút: Liều không thay đổi, uống cách 12 giờ/1 lần.

Độ thanh thải creatinin: 10 - 50 ml/phút: Liều không đổi, uống cách 24 giờ/1 lần.

Độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút: Uống nửa liều, cách 24 giờ/1 lần.

Liều trẻ em cho tới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Thuốc tra mắt: Tra 1 giọt vào mỗi mắt, cách 2 - 4 giờ tra một lần, như vậy trong 2 ngày. Sau đó, tra ngày 4 lần, mỗi lần 1 giọt, thêm 5 ngày nữa. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 1 năm tuổi.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ofloxacin.

Thuốc chống đông máu: Ofloxacin làm tăng tác dụng của acenocoumarol và warfarin, có nguy cơ gây chảy máu. Phải kiểm tra thường xuyên INR. Có khi cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ofloxacin và sau khi ngừng ofloxacin.

Sắt uống làm giảm hấp thu ofloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu ofloxacin.

Tương kỵ

Vì nguy cơ kết tủa, không kết hợp heparin vào trong cùng dung dịch ofloxacin.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi và 1/3 trường hợp là do không điều chỉnh liều cho phù hợp với chức năng thận.

Triệu chứng: Hay gặp nhất là những biểu hiện về thần kinh tâm thần như lú lẫn, cơn co giật, co giật cơ, ảo giác và các rối loạn gân - cơ. Khoảng QT có thể kéo

dài, rối loạn tiêu hóa (nôn, loét niêm mạc miệng) có thể gặp trong 1 vài trường hợp quá liều levofloxacin.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị triệu chứng. Phải theo dõi các biểu hiện thần kinh, làm điện tâm đồ để theo dõi khoảng QT. Phải theo dõi chức năng thận (creatinin huyết) để đánh giá khả năng đào thải thuốc. Trong những ngày sau, cần khuyên người bệnh tránh bắt các cơ gân làm việc quá sức và trở lại hoạt động thể lực dần dần. Thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng không giúp ích để loại bỏ ofloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong hộp đựng kín, nhiệt độ từ 15 - 30$_{o}$C. Tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

Ofloxacin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

OXAMNIQUIN

Tên chung quốc tế: Oxamniquin.

Mã ATC: P02B A02.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250mg; sirô 250mg/5 ml**.**

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxamniquin là thuốc trị sán máng bán tổng hợp có tác dụng trên cả dạng trưởng thành và chưa trưởng thành của *Schistosoma mansoni*, nhưng không có tác dụng diệt ấu trùng và không có tác dụng đối với các loài *Schistosoma* khác.

Cơ chế diệt sán chưa được làm sáng tỏ, có thể thuốc tác dụng bằng ức chế tổng hợp DNA. Sán máng đực trưởng thành dễ bị thuốc tác động hơn sán cái.

Thuốc làm sán máng di chuyển từ các tĩnh mạch mạc treo ruột vào gan. Sán đực hấp thụ thuốc nhiều và chết ở gan, còn sán cái đơn lẻ sống sót có thể trở về mạc treo ruột, nhưng không có khả năng đẻ trứng. Kháng thuốc có thể xảy ra. Hiện nay, praziquantel thường được dùng hơn vì có kháng oxamniquin ở một số vùng (Nam Mỹ) và oxamniquin đôi chút kém hiệu quả hơn praziquantel. Sau một liều điều trị thích hợp, tỷ lệ khỏi ít nhất 60%, thường đạt trên 90%. Trứng trong phân tìm thấy ở người không khỏi có thể giảm trên 80%, thường giảm trên 90% sau 1 năm điều trị.

Dược động học

Oxamniquin được hấp thu tốt sau khi uống. Hấp thu thuốc giảm khi có thức ăn.

Nồng độ đỉnh huyết tương của oxamniquin đạt được khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thường dùng, nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 2,5 giờ.

Sự phân bố oxamniquin trong mô và dịch cơ thể chưa được xác định. Chưa biết được oxamniquin có đi qua nhau thai hoặc vào sữa không.

Thuốc được chuyển hóa rộng rãi thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu là dẫn chất 6-carboxy được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 70% liều oxamniquin được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa 6-carboxy trong vòng 12 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa 2-carboxy cũng phát hiện được trong nước tiểu.

Chỉ định

Nhiễm sán máng *S. mansoni* ở tất cả các giai đoạn, kể cả giai đoạn cấp và mạn tính, với các biểu hiện ở gan và lách.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc

Phụ nữ mang thai.

Động kinh, tiền sử động kinh và rối loạn tâm thần.

Thận trọng

Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, co giật. Không nên lái xe hoặc vận hành máy khi đang sử dụng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng oxamniquin cho người có tiền sử co giật. Nên cân nhắc cho thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Thời kỳ mang thai

Oxamniquin qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng về tác hại của oxamniquin trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy oxamniquin gây độc cho phôi thai thỏ và chuột thí nghiệm ở liều cao gấp 10 lần liều dùng cho người. Nên hoãn điều trị bằng oxamniquin cho người mang thai cho đến sau khi sinh, trừ khi cần thiết phải điều trị ngay.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết oxamniquin có bài tiết vào sữa mẹ không, tốt hơn là không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều điều trị, oxamniquin nói chung dung nạp tốt. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại liên quan đến liều dùng chưa được rõ. Tuy nhiên, các phản ứng có hại xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng liều cao. Phản ứng có hại liên quan đến điều trị oxamniquin thường thoáng qua và từ nhẹ đến trung bình.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu (khoảng 30 - 50% người bệnh dùng thuốc).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cơn đau bụng.

Da: Ngứa, mày đay.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Mất ngủ, khó ở, ảo giác, thay đổi hành vi.

Nước tiểu đổi màu cam hoặc đỏ, protein niệu, huyết niệu vi thể và giảm nhất thời bạch cầu và lympho bào.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Cơn động kinh (thường xảy ra trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc), hầu hết gặp ở những người có tiền sử động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bệnh có tiền sử động kinh, phải theo dõi cẩn thận và có các phương tiện sẵn sàng để xử lý các cơn động kinh có thể xảy ra khi điều trị bằng oxamniquin. Cân nhắc dùng thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Liều lượng và cách dùng

Liều oxamniquin cho từng người tùy thuộc vùng địa lý nơi nhiễm và cân nặng của người bệnh. Phạm vi liều thay đổi từ 15mg/kg một liều duy nhất đến 60mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 3 ngày (một liều đơn không quá 20mg/kg). Nên uống thuốc sau bữa ăn.

Vùng Caribê, Tây Phi và Nam Mỹ:

Người lớn: Uống liều 15mg/kg. Trẻ em dưới 4 tuổi: Tổng liều 20mg/kg; hoặc 10mg/kg, ngày 2 lần cách nhau 3 - 8 giờ.

Trung Phi và Đông Phi (Kenia, Madagascar, Malawi, Ruanđa, Burundi, Tanzania, Zambia) và bán đảo Arập:

Người lớn và trẻ em: 15mg/kg, ngày 2 lần trong 1 ngày hoặc ngày 1 lần trong 2 ngày liên tiếp.

Sudan, Uganda, Công gô:

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 40mg/kg.

Ai cập, Nam phi và Mozambic

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 60mg/kg; hoặc 15mg/kg, ngày 2 lần trong 2 ngày; hoặc 20mg/kg, ngày 1 lần trong 3 ngày liên tiếp.

Ở Việt Nam chưa có số liệu tổng kết.

Trẻ em dưới 30 kg: 20mg/kg/ngày, chia làm hai lần cách nhau khoảng 2 - 8 giờ.

Người lớn: 12 - 15mg/kg (dùng liều đơn), hoặc 30 - 60mg/kg chia thành 2 – 4 liều bằng nhau, mỗi lần 15mg/kg.

Nên uống thuốc sau bữa ăn. Điều trị trong 1 - 3 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN)

Tên chung quốc tế: Paracetamol.

Mã ATC: N02B E01.

Loại thuốc: Giảm đau; hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (uống): 500mg.

Nang (chứa bột để pha dung dịch): 80mg.

Gói để pha dung dịch: 80mg, 120mg, 150mg/5 ml.

Dung dịch: 130mg/5 ml, 160mg/5 ml, 48mg/ml, 167mg/5 ml, 100mg/ml.

Dịch treo: 160mg/5 ml, 100mg/ml.

Viên nén có thể nhai: 80mg, 100mg, 160mg.

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 650mg.

Viên nén, bao phim: 160mg, 325mg, 500mg.

Thuốc đạn: 80mg, 120mg, 125mg, 150mg, 300mg, 325mg, 650mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm.

Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid - base, không gây kích ứng, xước hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat, vì paracetamol không tác dụng trên cyclooxygenase toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Khi dùng quá liều, một chất chuyển hóa của paracetamol là N-acetyl-benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, paracetamol dung nạp tốt, không có nhiều tác dụng phụ của aspirin. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người, và những vụ ngộ độc và tự vẫn bằng paracetamol đã tăng lên một cách đáng lo ngại trong những năm gần đây. Ngoài ra, nhiều người trong đó có cả thầy thuốc, dường như không biết tác dụng chống viêm kém của paracetamol.

Dược động học

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm viên nén giải phóng kéo dài, paracetamol chậm được hấp thu một phần. Thức ăn giàu carbon hydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 đến 60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan.

Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 đến 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl - hóa và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P_{450} để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin, một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và như vậy bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, phản ứng của nó với nhóm sulfhydryl của protein gan tăng lên, có thể dẫn đến hoại tử gan.

Chỉ định

Paracetamol được dùng rộng rãi trong điều trị các chứng đau và sốt từ nhẹ đến vừa.

Đau

Paracetamol được dùng giảm đau tạm thời trong điều trị chứng đau nhẹ và vừa. Thuốc có hiệu quả nhất là làm giảm đau cường độ thấp có nguồn gốc không phải nội tạng.

Paracetamol không có tác dụng trị thấp khớp. Paracetamol là thuốc thay thế salicylat (được ưa thích ở người bệnh chống chỉ định hoặc không dung nạp salicylat) để giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt.

Sốt

Paracetamol thường được dùng để giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, khi sốt có thể có hại hoặc khi hạ sốt, người bệnh sẽ dễ chịu hơn. Tuy vậy, liệu pháp hạ sốt nói chung không đặc hiệu, không ảnh hưởng đến tiến trình của bệnh cơ bản, và có thể che lấp tình trạng bệnh của người bệnh.

Chống chỉ định

Người bệnh nhiều lần thiếu máu hoặc có bệnh nghiêm trọng về tim, phổi, thận hoặc gan.

Người bệnh quá mẫn với paracetamol.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị. Đôi khi có những phản ứng da gồm ban dát sần ngứa và mày đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol.

Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Người bị phenylceton - niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartam, sẽ chuyển hóa trong dạ dày - ruột thành phenylalanin sau khi uống.

Một số dạng thuốc paracetamol có trên thị trường chứa sulfit có thể gây phản ứng kiểu dị ứng, gồm cả phản vệ và những cơn hen đe dọa tính mạng hoặc ít nghiêm trọng hơn ở một số người quá mẫn. Không biết rõ tỷ lệ chung về quá mẫn với sulfit trong dân chúng nói chung, nhưng chắc là thấp; sự quá mẫn như vậy có vẻ thường gặp ở người bệnh hen nhiều hơn ở người không hen.

Phải dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù có những nồng độ cao nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn của paracetamol dùng khi thai nghén liên quan đến tác dụng không mong muốn có thể có đối với phát triển thai. Do đó, chỉ nên dùng paracetamol ở người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu ở người mẹ cho con bú, dùng paracetamol không thấy có tác dụng không mong muốn ở trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ban da và những phản ứng dị ứng khác thỉnh thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mày đay, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và thương tổn niêm mạc. Người bệnh mẫn cảm với salicylat hiếm khi mẫn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp riêng lẻ, paracetamol đã gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.

Thận: Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phải ngừng dùng paracetamol. Về điều trị, xin đọc phần: "Quá liều và xử trí".

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Paracetamol thường được dùng theo đường uống. Đối với người bệnh không uống được, có thể dùng dạng thuốc đạn đặt trực tràng; tuy vậy liều đặt trực tràng cần thiết để có cùng nồng độ huyết tương có thể cao hơn liều uống.

Liều lượng

Không được dùng paracetamol để tự điều trị giảm đau quá 10 ngày ở người lớn hoặc quá 5 ngày ở trẻ em, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì đau nhiều và kéo dài như vậy có thể là dấu hiệu của một tình trạng bệnh lý cần được chẩn đoán và điều trị có giám sát bởi thầy thuốc.

Không dùng paracetamol cho người lớn và trẻ em để tự điều trị sốt cao (trên 39,5ºC), sốt kéo dài trên 3 ngày, hoặc sốt tái phát, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì sốt như vậy có thể là dấu hiệu của một bệnh nặng cần được thầy thuốc chẩn đoán nhanh chóng.

Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, không nên cho trẻ em quá 5 liều paracetamol để giảm đau hoặc hạ sốt trong vòng 24 giờ, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn.

Để giảm đau hoặc hạ sốt cho người lớn và trẻ em trên 11 tuổi, liều paracetamol thường dùng uống hoặc đưa vào trực tràng là 325 - 650mg, cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần thiết, nhưng không quá 4 g một ngày; liều một lần lớn hơn (ví dụ 1 g) có thể hữu ích để giảm đau ở một số người bệnh.

Để giảm đau hoặc hạ sốt, trẻ em có thể uống hoặc đưa vào trực tràng cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần, liều xấp xỉ như sau: trẻ em 11 tuổi, 480mg; trẻ em 9 - 10 tuổi, 400mg; trẻ em 6 - 8 tuổi, 320mg; trẻ em 4 - 5 tuổi, 240mg; và trẻ em 2 - 3 tuổi, 160mg.

Trẻ em dưới 2 tuổi có thể uống liều sau đây, cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần: trẻ em 1 - 2 tuổi, 120mg; trẻ em 4 - 11 tháng tuổi, 80mg; và trẻ em tới 3 tháng tuổi, 40mg. Liều trực tràng cho trẻ em dưới 2 tuổi dùng tùy theo mỗi bệnh nhi.

Để hạ sốt sau tiêm chủng cho trẻ 2 - 3 tháng tuổi: liều dùng là 60mg; có thể thêm liều thứ hai sau 6 giờ nếu cần. Nếu sau đó trẻ vẫn bị sốt thì cần đi khám.

Liều uống thường dùng của paracetamol, dưới dạng viên nén giải phóng kéo dài 650mg, để giảm đau ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên là 1,3 g cứ 8 giờ một lần khi cần thiết, không quá 3,9 g mỗi ngày. Viên nén paracetamol giải phóng kéo dài, không được nghiền nát, nhai hoặc hòa tan trong chất lỏng.

Tương tác thuốc

Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Tác dụng này có vẻ ít hoặc không quan trọng về lâm sàng, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan. Ngoài ra, dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyên dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở dưới 40ºC, tốt nhất là 15 - 30ºC; tránh để đông lạnh dung dịch hoặc dịch treo uống.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện

Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất, hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (ví dụ, 7,5 - 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày), hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.

Buồn nôn, nôn, và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính dẫn chất p-aminophenol;

một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.

Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể có kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động, và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế hệ thần kinh trung ương: sững sờ, hạ thân nhiệt, mệt lả, thở nhanh, nông; mạch nhanh, yếu, không đều, huyết áp thấp và suy tuần hoàn. Trụy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốc có thể xảy ra nếu giãn mạch nhiều. Cơn co giật nghẹt thở gây tử vong có thể xảy ra. Thường hôn mê xảy ra trước khi chết đột ngột hoặc sau vài ngày hôn mê.

Dấu hiệu lâm sàng thương tổn gan trở nên rõ rệt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng; thêm nữa, khi thương tổn gan lan rộng, thời gian prothrombin sẽ kéo dài. Có thể 10% người bệnh bị ngộ độc không được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10% đến 20% cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh.

Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiểu thùy trừ vùng quanh tĩnh mạch cửa.

Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

Điều trị

Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Có những phương pháp xác định nhanh nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy vậy, không

được trì hoãn điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm nếu bệnh sử gợi ý là quá liều nặng. Khi nhiễm độc nặng, điều quan trọng là phải điều trị hỗ trợ tích cực. Cần rửa dạ dày trong mọi trường hợp, tốt nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống.

Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulfhydryl, có lẽ tác động một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcystein có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Phải dùng thuốc giải độc ngay lập tức, càng sớm càng tốt nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N-acetylcystein có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dung dịch N-acetylcystein với nước hoặc đồ uống không có rượu để đạt dung dịch 5% và phải uống trong vòng 1 giờ sau khi pha. Cho uống N-acetylcystein với liều đầu tiên là 140mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chấm dứt điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp. Cũng có thể dùng N-acetylcystein theo đường tĩnh mạch: liều ban đầu là 150mg/kg, pha trong 200 ml glucose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 15 phút; sau đó truyền tĩnh mạch liều 50mg/kg trong 500 ml glucose 5% trong 4 giờ; tiếp theo là 100mg/kg trong 1 lít dung dịch trong vòng 16 giờ tiếp theo. Nếu không có dung dịch glucose 5% thì có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9%.

Tác dụng không mong muốn của N-acetylcystein gồm ban da (gồm cả mày đay, không yêu cầu phải ngừng thuốc), buồn nôn, nôn, ỉa chảy, và phản ứng kiểu phản vệ.

Nếu không có N-acetylcystein, có thể dùng methionin (xem chuyên luận Methionin). Nếu đã dùng than hoạt trước khi dùng methionin thì phải hút than hoạt ra khỏi dạ dày trước. Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối do chúng có khả năng làm giảm hấp thụ paracetamol.

Thông tin quy chế

Paracetamol có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PARAFIN LỎNG

Tên chung quốc tế: Liquid paraffin.

Mã ATC: A06A A01.

Loại thuốc: Nhuận tràng, thuốc bôi ngoài da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng lỏng để uống hoặc dùng bôi ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Parafin lỏng là hỗn hợp hydrocarbon no, lỏng, có nguồn gốc từ dầu lửa, có tác dụng như một chất làm trơn, làm mềm phân, làm chậm sự hấp thu nước nên

được dùng làm thuốc nhuận tràng. Sau khi uống, thuốc thể hiện tác dụng trong 6 - 8 giờ.

Thuốc thường được uống vào buổi chiều, tuy nhiên không được uống ngay trước khi đi ngủ. Parafin lỏng không bị chuyển hóa trong cơ thể. Parafin lỏng còn có tác dụng làm dịu da, sạch da và được dùng làm tá dược cho thuốc mỡ.

Chỉ định

Chống táo bón.

Thụt tháo phân: Chỉ nên dùng trong các trường hợp thật cần thiết.

Điều trị các trường hợp da khô, bệnh vảy cá hoặc tăng sừng hóa.

Chống chỉ định

Không dùng parafin lỏng nếu cơ thể nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đường uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, người bệnh nằm liệt giường, ốm đau hoặc mang thai, người bệnh nuốt khó, trào ngược thực quản - dạ dày, thoát vị khe thực quản.

Không uống khi đang đau bụng, buồn nôn, nôn.

Tiêm parafin lỏng có thể gây phản ứng u hạt.

Thận trọng

Tránh hít phải parafin lỏng.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vì khi uống kéo dài parafin lỏng đã xảy ra trường hợp hạ prothrombin huyết và bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng liều cao đường uống hoặc đường trực tràng có thể gây són phân, kích ứng hậu môn, ngứa hậu môn, có thể gây ảnh hưởng đến cơ chế phản xạ bình thường của trực tràng, tăng nhiễm khuẩn và lâu lành các thương tổn ở hậu môn - trực tràng. Giảm liều có thể giảm thiểu tình trạng són phân này.

Parafin lỏng trước đây được dùng trong một số thuốc bôi niêm mạc mũi và dùng trong nội khoa làm thuốc nhuận tràng. Hiện nay thấy rằng cả hai cách dùng này không an toàn như quan niệm trước đây. Dùng bôi niêm mạc mũi, một lượng nhỏ parafin lỏng có thể bị hít vào phổi và gây viêm phổi "dạng lipid".

Parafin lỏng, dùng liên tục với lượng lớn có thể gây chán ăn, và làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong mỡ (A, D, E, K) và một vài chất khác.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị triệu chứng táo bón ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên: Uống parafin lỏng 15 - 30 ml một lần mỗi ngày, uống xa bữa ăn. Nếu uống vào buổi chiều, không nên đi ngủ trong vòng 2 giờ sau khi uống. Không nên dùng kéo dài quá 1 tuần. Nếu không có kết quả, không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo.

Trẻ em từ 6 - 11 tuổi: 5 - 15 ml một lần mỗi ngày hoặc chia từng liều nhỏ tối thiểu 5 ml mỗi lần.

Parafin lỏng còn được dùng trong thành phần của một số các chế phẩm có chứa các thuốc nhuận tràng khác như cascara, magnesi hydroxyd.

Thụt tháo phân: Dùng liều 120 ml cho người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên trong những trường hợp thật cần thiết.

Trẻ em 2 - 11 tuổi dùng liều 30 - 60 ml.

Tương tác thuốc

Mọi thuốc nhuận tràng đều có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác uống đồng thời. Parafin lỏng có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc uống như vitamin tan trong dầu, caroten, thuốc tránh thai loại uống, các thuốc chống đông máu như coumarin và dẫn xuất indandion. Trong phân, dầu parafin có thể trộn với các sulfamid không hấp thu được (thí dụ phthalylsulfathiazol) làm ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của những thuốc này. Người dùng những thuốc nói trên nên tránh dùng dầu parafin đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PEMIROLAST

Tên chung quốc tế: Pemirolast.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Làm bền vững dưỡng bào, chống dị ứng. Thuốc dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Tên thương mại

Alegysal, Alamast, Vistakon, Pemirox.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pemirolast là một chất làm bền vững màng dưỡng bào (mastocyte) có tác dụng chống dị ứng. Pemirolast cũng có tác dụng giống như cromolyn, ức chế dưỡng bào giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leukotrien C4, D4, E4).

Thuốc ức chế phản ứng quá mẫn nhanh typ 1. Pemirolast cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu ưa eosin đi đến các mô của mắt, và ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ bạch cầu ưa eosin ở người. Mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết, thuốc được cho là ức chế dòng ion calci đi vào dưỡng bào do kích thích của kháng nguyên. Tuy pemirolast dạng nhỏ mắt đã được chứng tỏ có hiệu quả trong viêm kết mạc dị ứng do ngứa, nhưng số liệu so sánh với tác dụng của thuốc kháng histamin tại chỗ vẫn chưa có. Kinh nghiệm cũ đã cho thấy thuốc kháng histamin dạng nhỏ mắt có tác dụng nhanh và mạnh hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào. Nếu người bệnh chỉ có ngứa đơn độc, thuốc kháng histamin dùng tại chỗ như levocabastin thường được lựa chọn, vì ít gây tác dụng phụ hơn pemirolast. Có thể cân nhắc dùng pemirolast cho người bệnh có triệu chứng kéo dài suốt mùa dị ứng, hoặc một số người bệnh không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin dùng tại chỗ. Không chỉ định pemirolast cho viêm kết mạc dị ứng nặng, nên lựa chọn steroid tại chỗ. Hiện nay chưa có số liệu lâm sàng thoả đáng để có thể khuyến cáo nên dùng pemirolast hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào khác trong viêm kết mạc dị ứng (như olopatadin, cromolyn, lodoxamid, nedocromil).

Olopadatin là một chất làm bền vững dưỡng bào và kháng histamin tỏ ra có ưu điểm hơn pemirolast trong đa số các chỉ định.

Dược động học

Thuốc nhỏ mắt bắt đầu tác dụng đối với viêm kết mạc dị ứng (đỡ ngứa) trong vòng 1 tuần (thường sau vài ngày điều trị, có khi tới 4 tuần).

Sau khi nhỏ 1 đến 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 2 tuần điều trị cho 16 người tình nguyện, đã phát hiện thấy thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là 4,7 ± 0,8 nanogam/ml thu được sau 0,42 ± 0,05 giờ và nửa đời thải trừ trung bình là 4,5 ± 0,2 giờ. Thuốc chuyển hóa tại gan, chất chuyển hóa pemirolast glucuronid được tìm thấy trong nước tiểu. Sau khi dùng tại chỗ, khoảng 10 - 15% liều dùng thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pemirolast.

Thận trọng

Phải đảm bảo vô khuẩn: Tránh để đầu lọ thuốc chạm vào xung quanh mắt.

Người bệnh cần phải chờ ít nhất 10 phút sau khi nhỏ thuốc mới được đeo kính áp tròng vì chất bảo quản lauralkonium clorid có thể bị hấp phụ vào kính áp tròng.

Người bệnh không được sử dụng kính áp tròng nếu mắt bị đỏ.

Không sử dụng pemirolast để điều trị kích ứng mắt do đeo kính áp tròng. Cũng cần thận trọng với người bệnh có bệnh khác ở mắt.

Hiệu quả và độ an toàn của pemirolast dạng nhỏ mắt ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác nhận.

Hiện chưa có thông tin về mối liên quan giữa tuổi và tác dụng của thuốc ở người cao tuổi.

Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan hoặc suy thận do chưa có số liệu về dược động học ở các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đủ lớn và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Chưa rõ thuốc có qua được nhau thai hay không. Chỉ dùng pemirolast cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật cho thấy pemirolast bài tiết vào sữa với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương. Cần thận trọng khi dùng pemirolast cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, 10 - 25%

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, đau đầu, viêm mũi.

Thường gặp, 1 - 5%

Mắt: Nóng mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ, khó chịu ở mắt.

Ngoài mắt: Dị ứng, đau lưng, đau bụng kinh, sốt, viêm phế quản, viêm xoang, ho, hắt hơi, ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ, một số tác dụng này tương tự như triệu chứng của bệnh đang được điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Triệu chứng ngứa mắt sẽ giảm sau vài ngày điều trị, thông thường cần điều trị kéo dài tới 4 tuần để có được đáp ứng lâm sàng đầy đủ.

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng - ngứa: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi:

Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mỗi bên mắt bị ngứa, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Không có thông tin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 – 25^{o}C, trong bao bì kín.

Tương kỵ

Không có thông tin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt pemirolast.

Thông tin quy chế

Pemirolast kali có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PENICILAMIN

Tên chung quốc tế: Penicillamine.

Mã ATC: M01C C01.

Loại thuốc: Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 125mg, 250mg.

Viên nhộng: 125mg, 250mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Penicilamin là dimethylcystein. Trong y học chỉ dùng đồng phân D, còn đồng phân L là một chất đối kháng pyridoxin và có tác dụng độc.

Penicilamin dùng đường uống là một tác nhân giải độc trong điều trị bệnh Wilson, cystin niệu và nhiễm độc kim loại nặng. Nó còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, nhưng là thứ yếu.

Penicilamin tạo phức với Cu, Hg, Zn, Pb và làm tăng thải trừ các kim loại này qua nước tiểu.

Cơ chế trong bệnh Wilson: Một nguyên tử đồng kết hợp với 2 phân tử penicilamin nên 1 g penicilamin có thể kéo theo sự bài tiết 200mg đồng.

Trong bệnh cystin niệu, acid amin này được đào thải nhiều. Do rất ít tan nên rất dễ bị kết tinh, tạo sỏi ở đường tiết niệu. Penicilamin tương tác với cystin tạo ra disulfid penicilamin-cystin dễ hòa tan và thải trừ nhiều hơn, ngăn ngừa được sự hình thành sỏi niệu và tan dần sỏi đã có trước.

Cơ chế tác dụng của penicilamin trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp chưa được sáng tỏ. Sự thuyên giảm bệnh có thể do giảm rõ rệt nồng độ yếu tố dạng thấp IgM.

Penicilamin có thể còn bảo vệ các mô khớp chống lại tác hại của gốc oxy tự do.

Sau khi uống, penicilamin được hấp thụ khoảng 50 - 70%. Nên uống xa bữa ăn để tránh sự liên kết với kim loại trong thức ăn, làm giảm tác dụng của thuốc.

Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 giờ, khoảng 80% penicilamin liên kết với protein. Thuốc khuyếch tán vào khắp các mô trong cơ thể, đặc biệt gắn vào colagen và sợi đàn hồi, có thể giải thích một phần tác dụng điều trị. Lượng thuốc gắn vào colagen đào thải rất chậm trong nhiều ngày. Gan là nơi chuyển hóa chủ yếu của penicilamin. Chỉ có rất ít thuốc được đào thải dưới dạng không biến đổi. Các chất chuyển hóa đào thải ra cả phân và nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh Wilson (xơ gan do ứ đọng đồng).

Cystin niệu.

Bệnh viêm khớp dạng thấp mà người bệnh giảm đáp ứng với thuốc điều trị thông thường, nhưng không có giá trị trong điều trị viêm cột sống dính khớp.

Điều trị nhiễm độc kim loại nặng (đồng, thủy ngân, chì).

Viêm gan mạn tính tiến triển.

Chống chỉ định

Đối với người mang thai: Vì thuốc có thể gây quái thai.

Người bệnh có tiền sử suy tủy, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu nặng.

Dị ứng penicilamin, penicilin và các cephalosporin vì có thể có phản ứng chéo giữa các beta-lactam và D-penicilamin.

Lupus ban đỏ toàn thân.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng penicilamin cho người bệnh suy thận, nếu cần phải điều chỉnh liều.

Người bệnh dùng penicilamin cần được theo dõi chặt chẽ. Công thức máu và xét nghiệm phân tích nước tiểu phải làm hàng tuần trong hai tháng đầu điều trị và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Sau thời gian này, xét nghiệm mỗi tháng một lần. Nếu tiểu cầu giảm xuống dưới 120.000/mm^3 hoặc bạch cầu dưới 2500/mm^3 cần ngừng thuốc.

Khi công thức máu trở lại bình thường, có thể dùng lại thuốc với liều thấp.

Nếu có protein niệu cần theo dõi và định lượng nhiều lần. Nếu protein niệu tiếp tục tăng nhiều (trên 1 g/24 giờ) hoặc có huyết niệu cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Nên thử nghiệm chức năng gan 6 tháng một lần. Chức năng thận cũng cần được theo dõi mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu, sau đó 3 tháng một lần.

Nên uống bổ sung 25mg pyridoxin mỗi ngày cho những người bệnh điều trị dài hạn với penicilamin vì thuốc này làm tăng nhu cầu về vitamin này.

Penicilamin có tác dụng trên colagen và eslastin, làm chậm lành vết thương. Vì vậy nên giảm liều penicilamin xuống còn 250mg/ngày trong 6 tuần trước khi phẫu thuật và trong thời kỳ sau mổ cho tới khi lành vết thương.

Thời kỳ mang thai

Penicilamin có thể qua nhau thai và tác động đến mô colagen trong thai, gây một số tai biến da. Đã thấy có hiện tượng quái thai sọ mặt. Trong thời kỳ mang thai, nếu thật cần thiết, dùng penicilamin với liều thấp nhất.

Có một vài quan điểm khác nhau về sự dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Có tác giả đề nghị có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trong bệnh Wilson, nhưng trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì chống chỉ định. Có tác giả đề nghị trong bệnh Wilson cũng chống chỉ định ở 3 tháng đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ tài liệu về sự an toàn, do đó nếu dùng penicilamin nên ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết tác dụng phụ của penicilamin phụ thuộc vào liều. Phản ứng gây chết người có thể xảy ra do giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu do suy tủy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Giảm khẩu vị.

Máu: Ức chế tủy xương bao gồm: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, thiếu máu do thiếu sắt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng do nấm, viêm lưỡi, viêm lợi loét, mất vị giác.

Da: Mẩn, ngứa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nổi mẩn ngoài da kéo theo sốt, đau khớp hoặc bệnh hạch lympho.

Máu: Ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu nhược sắc, giảm bạch cầu đơn nhân, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, suy tủy.

Tiêu hóa: Tái phát loét miệng nối dạ dày.

Da: Mày đay, viêm da tróc, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Gan: Ứ mật, viêm gan nhiễm độc, viêm tụy.

Khớp: Viêm đa khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi kể cả hội chứng Guillain-Barré, nhược cơ.

Tiết niệu - sinh dục: Hội chứng thận hư.

Mắt: Mờ mắt, giảm thị lực, viêm thần kinh mắt.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Rụng tóc.

Toàn thân: Sốt cao.

Hô hấp: Viêm phế nang dị ứng xơ phổi, viêm phế quản, hen phế quản.

Chuyển hóa: Giảm đường huyết kết hợp với kháng thể kháng insulin.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm mạch thận ác tính.

Các tác dụng phụ khác: Viêm tuyến giáp, viêm tắc tĩnh mạch, viêm đa cơ.

Phần lớn các tác dụng phụ phát triển 6 tháng sau lần điều trị đầu tiên. Ban đỏ ngoài da phát triển sớm thường mất đi sau vài ngày ngừng điều trị và thường có thể bắt đầu điều trị lại, nhưng với liều thấp hơn.

Liều lượng và cách dùng

Penicilamin nên dùng lúc đói, ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Bệnh viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng:

Người lớn: 125 - 250mg/24 giờ trong 4 tuần đầu, sau đó tăng liều thêm một lượng bằng liều ban đầu, cứ 4 tuần một lần cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều duy trì tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể, thông thường 500 - 700mg/24 giờ chia 3 lần. Trong vài tháng đầu có thể chưa thấy cải thiện được bệnh. Một số ít người bệnh có thể phải dùng tới 2000mg/24 giờ để có tác dụng tốt. Nên ngừng điều trị nếu không đạt hiệu quả trong vòng 12 tháng. Khi liều dùng đáp ứng thì nên duy trì mức này 6 tháng, sau đó giảm còn 250mg/ngày, duy trì trong vòng 2 – 3 tháng. Bệnh có thể tái phát sau cắt thuốc. Tuy nhiên nếu dùng tiếp đợt khác thì hầu hết người bệnh đều có đáp ứng.

Trẻ em: 15 - 20mg/kg/24 giờ, liều khởi đầu nên là 2,5 - 5,0mg/kg/24 giờ, tăng dần 4 tuần 1 lần, dùng 3 - 6 tháng.

Người cao tuổi: Độc tính thường tăng ở người cao tuổi, không liên quan đến chức năng thận. Liều khởi đầu: 50 - 125mg/24 giờ, trong 4 - 8 tuần, sau đó, cứ 4 tuần lại thêm 1 lượng bằng liều ban đầu cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều cao nhất có thể tới 1000mg/ngày.

Bệnh Wilson

Penicilamin là tác nhân tạo phức với đồng, tác dụng điều trị đạt kết quả cao khi phối hợp với chế độ ăn chứa ít kim loại đồng (dưới 1mg/ngày).

Người lớn: 1500 - 2000mg/24 giờ, chia nhiều lần uống 30 phút trước bữa ăn.

Liều có thể giảm xuống 750 - 1000mg/ngày khi bệnh đã kiểm soát được, bằng xác định lượng đồng qua nước tiểu 24 giờ (cần xét nghiệm 3 tháng 1 lần). Không được dùng quá 1 năm với liều 2000mg /24 giờ.

Trẻ em: Có thể tới 20mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều nhỏ nhất là 500mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Có thể tới 20mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều cần được điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả.

Cystin niệu: Ngăn chặn và điều trị sỏi cystin.

Điều trị sỏi:

Người lớn: 750mg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, liều tăng dần tới 1500 - 2000mg/ngày. Liều được điều chỉnh để cystin thải trừ trong nước tiểu dưới 100mg/24 giờ. Cần uống đủ nước trong ngày (3 lít) để đảm bảo lưu lượng nước tiểu 2 ml/phút.

Trẻ em: Tới 30mg/kg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, điều chỉnh liều để mức cystin niệu dưới 100mg/ngày.

Người cao tuổi: Liều tối thiểu duy trì sao cho cystin niệu dưới 100mg/ngày.

Phòng bệnh:

Người lớn (không có tiền sử tạo sỏi cystin nhưng lượng cystin niệu vượt quá 300mg/24 giờ). Dùng penicilamin 250 - 750mg/24 giờ, uống trước khi đi ngủ.

Điều chỉnh liều để lượng cystin niệu đạt dưới 100mg/24 giờ vào lúc đêm. Uống nhiều nước (3 lít) mỗi ngày.

Trẻ em: Chưa có khuyến cáo về liều dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều sao cho cystin niệu dưới 100mg/24 giờ.

Nhiễm độc kim loại nặng (Pb).

Người lớn: 1500 - 2000mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định 0,5mg/ngày.

Trẻ em: 20 - 25mg/kg/ngày, chia nhiều lần, trước bữa ăn.

Người cao tuổi: 20mg/kg/ngày, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định ở 0,5mg/ngày.

Viêm gan mạn tính tiến triển

Người lớn: Để điều trị duy trì, sau khi đã kiểm soát được tiến triển của bệnh bằng corticosteroid, dùng penicilamin với liều khởi đầu là 500mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, rồi tăng dần trong vòng 3 tháng lên tới liều 1,25 g/24 giờ. Trong thời gian này liều corticosteroid phải giảm dần rồi ngừng hẳn. Trong quá trình điều trị, cần kiểm tra chức năng gan định kỳ để đánh giá tình trạng bệnh.

Trẻ em và người cao tuổi: Không có khuyến cáo sử dụng.

Tương kỵ

Khi dùng penicilamin với các hợp chất sắt, sinh khả dụng của penicilamin giảm khoảng 35%, thải trừ đồng giảm 28%. Thậm chí ngay cả lượng sắt có trong chế phẩm multivitamin cũng đủ để gây ảnh hưởng. Tương tự như vậy, các chế phẩm kháng acid chứa magnesi, nhôm làm giảm hấp thu thuốc 45% do tăng pH dạ dày, giảm hấp thu disulfid.

Probenecid làm giảm tác dụng của penicilamin trong điều trị cystin niệu.

Cloroquin hoặc hydrocloroquin phối hợp với penicilamin để điều trị viêm đa khớp dạng thấp không được lợi gì hơn mà còn gây nhiều tác dụng không mong muốn và có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Penicilamin phối hợp với sulfasalazin làm tăng tác dụng nhưng cũng không rõ rệt mà thường gây nhiều tác dụng không mong muốn.

Không được dùng penicilamin cho người bệnh đang điều trị muối vàng, thuốc sốt rét, thuốc độc hại tế bào, oxyphenbutazon hoặc phenylbutazon vì những thuốc này có khuynh hướng gây những tác dụng không mong muốn về máu và thận giống như của penicilamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chỗ khô mát dưới 25ºC, nút kín.

Thông tin quy chế

Penicilamin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PERINDOPRIL

Tên chung quốc tế: Perindopril.

Mã ATC: C09A A04

Loại thuốc: Ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2mg, 4mg, 8mg (dạng perindopril erbumin)

Viên bao film 2,5mg, 5mg, 10mg (dạng perindopril arginin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, tác dụng thông qua hoạt tính của chất chuyển hóa perindoprilat. Enzym chuyển đổi này (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) là một protease (exopeptidase) chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim tăng trưởng, đồng thời ACE gây giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch. Ức chế ACE làm giảm angiotensin II

trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế hồi tác âm đến giải phóng renin) và dẫn đến giảm tiết aldosteron, nên làm giảm giữ natri và tăng giữ kali trong cơ thể. Do ACE làm bất hoạt bradykinin, ức chế ACE cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thống Kalli Krein-Kinin tại chỗ và trong tuần hoàn và như vậy cũng hoạt hóa hệ thống prostaglandin. Cơ chế này cũng góp phần làm giảm huyết áp của các thuốc ức chế ACE, đồng thời một phần gây ra phản ứng phụ như ho.

Ở người tăng huyết áp, perindopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân, do đó lưu lượng máu ngoại vi tăng mà không tác động đến tần số tim. Thuốc thường gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay xảy ra ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu. Huyết áp trở lại bình thường trong vòng 1 tháng và vẫn ổn định không vượt quá tác dụng điều trị khi điều trị lâu dài. Ngừng điều trị không gây hiện tượng dội ngược. Tác dụng được duy trì suốt 24 giờ khi uống liều 1 lần. Giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của động mạch lớn đã được khẳng định kèm theo giảm phì đại thất trái.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu sẽ tăng tối đa tác dụng hạ áp.

Ở người suy tim sung huyết, perindopril làm giảm phì đại thất trái và tình trạng thừa colagen dưới nội tâm mạc, phục hồi đặc tính iso enzym của myosin và giảm sự xuất hiện loạn nhịp tái tưới máu. Perindopril giảm tải cho tim (cả tiền và hậu tải). Perindopril làm giảm áp lực đổ đầy thất phải và trái, giảm sức kháng ngoại biên toàn thân, giảm nhẹ tần số tim, tăng cung lượng tim. Với liều được khuyến cáo, huyết áp không thay đổi rõ khi dùng liều đầu tiên cũng như lâu dài. Điều trị thuốc dài hạn không làm thay đổi chức năng thận hoặc kali máu. Thuốc không làm thay đổi dung nạp glucose, nồng độ acid uric hoặc cholesterol trong máu.

Ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định) chưa có dấu hiệu lâm sàng của suy tim, thử nghiệm lâm sàng cho thấy sử dụng perindopril làm giảm được nguy cơ gặp các biến cố tim mạch trên các bệnh nhân này.

Dược động học

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ) và chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và 1 số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nửa đời thải trừ của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 20% được biến đổi sinh học thành perindoprilat. Đỉnh nồng độ perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm sự biến đổi sinh học thành perindoprilat và do đó giảm sinh khả dụng, vì vậy phải uống thuốc một lần vào buổi sáng trước khi ăn. Thể tích phân bố của perindoprilat tự do xấp xỉ 0,2 lít/kg.

Thuốc ít gắn với protein, dưới 30%, nhưng lệ thuộc nồng độ. Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải phần thuốc tự do vào khoảng 3 đến

5 giờ. Sự phân ly perindoprilat gắn với enzym chuyển đổi angiotensin tạo ra thời gian bán thải "hiệu dụng" là 25 giờ. Không thấy hiện tượng tích lũy perindopril sau khi dùng liều lặp lại, và thời gian bán thải perindoprilat trong khi dùng liều lặp lại phù hợp với thời gian bán hoạt của nó, dẫn đến trạng thái nồng độ ổn định trong 4 ngày. Ở người cao tuổi, người suy tim sung huyết và người bệnh suy thận, perindoprilat thải trừ chậm hơn. Việc chỉnh liều cần dựa vào độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải thẩm phân của perindoprilat là 70 ml/phút.

Dược động học của perindopril thay đổi ở người bị xơ gan: thanh thải thuốc mẹ ở gan bị giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo thành không giảm, và do đó không cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định).

Chống chỉ định

Đã có mẫn cảm với perindopril.

Có tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) có liên quan đến việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Người mang thai hoặc cho con bú (xem thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thận trọng

Chung:

Trường hợp suy tim, mất muối nước, nguy cơ tụt huyết áp và/hoặc suy thận: mất nhiều muối và nước (ăn nhạt hoàn toàn và/hoặc điều trị thuốc lợi tiểu), hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến sự kích thích hệ renin-angiotensin: do vậy khi chẹn hệ này bằng thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tụt huyết áp nhất là liều đầu và trong 2 tuần đầu điều trị, và/hoặc suy thận chức năng, đôi khi cấp tính, tuy rằng hiếm gặp và diễn ra trong một thời gian không cố định. Do đó, khi bắt đầu điều trị, cần tuân thủ một số khuyến nghị dưới đây, trong một số trường hợp đặc biệt, như sau:

Trong tăng huyết áp đã điều trị lợi tiểu từ trước, cần phải:

Ngừng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril, rồi sau đó dùng lại nếu cần.

Nếu không thể ngừng, nên bắt đầu điều trị với liều 2mg (perindopril erbumin).

Trong tăng huyết áp động mạch thận, nên bắt đầu điều trị với liều thấp 2mg (perindopril erbumin) (xem tăng huyết áp do mạch máu thận).

Nên đánh giá creatinin huyết tương trước khi bắt đầu điều trị và trong tháng đầu điều trị.

Trong suy tim sung huyết đã điều trị với thuốc lợi tiểu, nếu có thể nên giảm liều thuốc lợi tiểu vài ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril.

Trên những nhóm người có nguy cơ, đặc biệt là người suy tim sung huyết nặng (độ IV), người cao tuổi, người bệnh ban đầu có huyết áp quá thấp hoặc suy chức năng thận, hoặc người bệnh đang dùng lợi tiểu liều cao, phải bắt đầu dùng liều thấp 1mg (perindopril erbumin), dưới sự theo dõi của y tế.

Thẩm phân máu

Các phản ứng giống phản vệ (phù nề môi và lưỡi kèm khó thở và tụt huyết áp) đã được ghi nhận trong khi thẩm phân máu với màng có tính thấm cao (polyacrylonitril) trên người bệnh được điều trị thuốc ức chế enzym chuyển. Nên tránh sự phối hợp này.

Trong trường hợp suy thận

Cần chỉnh liều perindopril theo mức độ suy thận. Trên những người bệnh này, thái độ thông thường là phải định kỳ kiểm tra kali huyết và creatinin.

Tăng huyết áp do mạch máu thận

Tăng huyết áp do mạch máu thận phải điều trị bằng cách tái tạo mạch máu.

Tuy nhiên, perindopril có thể hữu ích cho người bệnh tăng huyết áp do mạch máu thận chờ phẫu thuật chỉnh hình hoặc khi không mổ được. Khi ấy phải bắt đầu điều trị một cách thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Trẻ em

Vì không có nghiên cứu trên trẻ em, nên trong tình trạng hiểu biết hiện nay, perindopril chống chỉ định dùng cho trẻ em.

Trên người cao tuổi

Nên bắt đầu điều trị với liều 2mg/ngày (perindopril erbumin), dùng 1 lần, và phải đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

Can thiệp phẫu thuật

Trong trường hợp gây mê đại phẫu, hoặc dẫn mê bằng thuốc có thể gây hạ áp, perindopril có thể gây tụt huyết áp, phải chữa bằng cách tăng thể tích máu.

Suy tim sung huyết

Trên người bệnh suy tim sung huyết từ nhẹ đến vừa, không thấy thay đổi có ý nghĩa về huyết áp khi dùng liều khởi đầu 2mg (perindopril erbumin).

Tuy vậy, trên người bệnh suy tim sung huyết nặng và người bệnh có nguy cơ, nên bắt đầu dùng bằng liều thấp.

Đái tháo đường

Trên bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường hoặc bằng insulin: phải kiểm tra glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định)

Nếu có một đợt diễn biến cấp trong tháng đầu điều trị bằng perindopril, cần phải đánh giá kỹ lợi ích nguy cơ trước khi tiếp tục.

Phải thận trọng khi dùng perindopril hoặc các thuốc ức chế ACE khác cho các bệnh nhân hẹp van động mạch chủ, van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Thời kỳ mang thai

Liều cao trên chuột và thỏ có độc tính cho thai và con vật mẹ khi dùng những liều cao nhất. Không phát hiện được độc tính cho mẹ và thai. Cho đến nay chưa có số liệu về perindopril trên người. Trên người bệnh được điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển:

Một số ít trường hợp chậm tăng trưởng trong tử cung, sinh non hoặc tồn tại ống động mạch được ghi nhận, nhưng không thể khẳng định chính xác là do thuốc hoặc do các bệnh tiềm ẩn.

Một số hiếm trường hợp vô niệu sơ sinh không phục hồi được đã được thông báo, sau khi mẹ được điều trị kèm với thuốc lợi tiểu.

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ở loài động vật, một lượng nhỏ perindopril được tiết vào sữa mẹ. Chưa có số liệu trên người. Không dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn tính khí và/hoặc giấc ngủ, suy nhược; khi bắt đầu điều trị chưa kiểm soát đầy đủ được huyết áp.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa không đặc hiệu lắm và đã có thông báo về rối loạn vị giác, chóng mặt và chuột rút.

Ngoài da: Một số ít trường hợp nổi mẩn cục bộ trên da đã được thông báo.

Hô hấp: Đôi khi thấy có triệu chứng ho, nói chung không gây khó chịu lắm; chỉ là ho khan, kiểu kích ứng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Một số dấu hiệu không có tính đặc hiệu: Bất lực, khô miệng.

Máu: Có thể thấy hemoglobin giảm nhẹ khi bắt đầu điều trị.

Sinh hóa: Tăng kali - huyết, thường là thoáng qua. Có thể thấy tăng urê - huyết và creatinin - huyết, và hồi phục được khi ngừng điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phù mạch (phù Quincke) ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Perindopril thường được cho uống một lần vào buổi sáng, lúc đói (trước bữa ăn).

Liều lượng

Perindopril thường được uống dưới dạng muối erbumin hoặc muối arginin: 5mg perindopril arginin tương ứng với 4mg perindopril erbumin.

Trong tăng huyết áp:

Liều khuyến nghị là 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin), uống một lần vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 8mg perindopril erbumin (hoặc 10mg perindopril arginin) uống một lần/ngày.

Đối với người bệnh cao tuổi, nên bắt đầu điều trị với liều 2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) uống một lần/ngày vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin).

Trong suy tim:

Bắt đầu điều trị với liều 2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin), uống một lần/ngày vào buổi sáng. Liều hữu hiệu thường dùng điều trị duy trì là từ 2mg đến 4mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 đến 5mg perindopril arginin), mỗi ngày uống một lần. Đối với người bệnh có nguy cơ (xem Thận trọng), nên bắt đầu điều trị với liều 1mg perindopril erbumin (hoặc 1,25mg perindopril arginin), *Trong bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định):*

Liều ban đầu là 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin), uống một lần/ngày trong vòng 2 tuần, sau đó tăng dần đến 8mg perindopril erbumin (hoặc 10mg perindopril arginin), uống một lần/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được.

Liều cho bệnh nhân suy thận

Trường hợp có suy thận, liều perindopril được điều chỉnh theo mức độ suy thận, dựa vào mức độ thanh thải creatinin, được tính dựa trên creatinin huyết tương, theo biểu thức Cockroft.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)}}{}$$

0,814 x creatinin huyết tương (micromol/lít)

(nếu là nữ thay 0,814 bằng 0,85)

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo
Từ 30 đến 60 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) một ngày
Từ 15 đến 30 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) mỗi hai ngày
< 15 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) vào ngày thẩm phân.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm tác dụng: Thuốc kháng viêm không steroid, corticoid, tetracosactid.

Thuốc làm tăng tác dụng: Một số người bệnh đã dùng lợi tiểu từ trước, nhất là khi mới điều trị gần đây, tác dụng hạ áp có thể sẽ trở nên quá mức khi bắt đầu dùng perindopril.

Phối hợp với thuốc an thần kinh và thuốc chống trầm cảm imipramin sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết): Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin khác, perindopril làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc này.

Thuốc làm tăng độc tính: Phối hợp perindopril với các muối kali và với thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ tăng kali - huyết, nhất là ở người suy thận. Không nên phối hợp những thuốc gây tăng kali - huyết với thuốc ức chế enzym chuyển, trừ trường hợp hạ kali - huyết. Mặc dù vậy, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết thì nên dùng một cách thận trọng và phải thường xuyên đánh giá kali - huyết.

Lithi: Tăng lithi huyết.

Không thấy có tương tác dược động học khi dùng chung perindopril với digoxin. Không cần thay đổi liều digoxin trong trường hợp dùng chung trên người bệnh suy tim sung huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30_0C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng: Liên quan với tụt huyết áp.

Điều trị: Rửa dạ dày và lập ngay một đường truyền tĩnh mạch để truyền dung dịch muối đẳng trương.

Perindopril có thể thẩm phân được (70 ml/phút).

Thông tin quy chế

Perindopril có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PHENOBARBITAL

Tên chung quốc tế: Phenobarbital.

Mã ATC: N03A A02.

Loại thuốc: Chống co giật, an thần, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 15mg, 16mg, 30mg, 32mg, 50mg, 60mg, 65mg, 100mg;

Thuốc tiêm 30mg/ml, 60mg/ml, 65mg/ml, 130mg/ml, 200mg/ml;

Dung dịch uống 15mg/5 ml, 20mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenobarbital là thuốc chống co giật thuộc dẫn xuất của acid barbituric.

Phenobarbital và các barbiturat khác có tác dụng tăng cường tác dụng ức chế synap của acid gama aminobutyric (GABA) ở não gây ức chế thần kinh trung ương; điều này cho thấy các thuốc này có những điểm tương đồng với các benzodiazepin. Tuy nhiên, các barbiturat khác với các benzodiazepin ở tính chọn lọc kém hơn; với các barbiturat, ngoài tác dụng ức chế chọn lọc lên synap, chỉ cần tăng liều nhẹ cũng gây ức chế không chọn lọc. Phenobarbital và các barbiturat khác làm giảm sử dụng oxygen ở não trong lúc gây mê, có lẽ chủ yếu thông qua việc ức chế hoạt động của neuron. Các tác dụng này là cơ sở của việc sử dụng các barbiturat để đề phòng nhồi máu não khi não bị thiếu máu cục bộ và khi có tổn thương sọ não.

Các barbiturat ức chế có hồi phục hoạt động của tất cả các mô. Tuy vậy, với cùng một nồng độ trong huyết tương hay với các liều tương đương, không phải tất cả các mô đều bị ảnh hưởng như nhau. Hệ thần kinh trung ương nhạy cảm với các barbiturat hơn rất nhiều; liều thuốc gây ngủ và an thần có tác dụng không đáng kể lên cơ xương, cơ tim và cơ trơn. Phenobarbital ức chế hệ thần kinh trung ương ở mọi mức độ từ an thần đến gây mê. Thuốc chỉ ức chế tạm thời các đáp ứng đơn synap ở hệ thần kinh trung ương, nhưng sự hồi phục của synap bị chậm lại và có sự giảm trở kháng sau synap ở một số synap, các đáp ứng đa synap bị ảnh hưởng nhiều hơn; điều này giải thích vì sao tác dụng chống co giật và tác dụng ức chế của thuốc lại kéo dài.

Phenobarbital chủ yếu được dùng để chống co giật, tuy vậy thuốc vẫn còn phần nào được dùng để điều trị hội chứng cai rượu. Tác dụng chống co giật của thuốc tương đối không chọn lọc; thuốc hạn chế cơn động kinh lan tỏa và làm tăng

ngưỡng động kinh. Thuốc chủ yếu được chỉ định trong cơn động kinh toàn bộ (cơn lớn) và động kinh cục bộ (cục bộ vận động hoặc cảm giác).

Phenobarbital làm giảm nồng độ bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh, ở người bệnh tăng bilirubin huyết không liên hợp, không tan huyết bẩm sinh và ở người bệnh ứ mật trong gan, do cảm ứng glucuronyl transferase, một enzym liên hợp bilirubin.

Dược động học

Phenobarbital uống được hấp thu chậm ở ống tiêu hóa (70 - 90%). Theo đường trực tràng thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Theo đường tiêm tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện trong vòng 5 phút và đạt mức tối đa trong vòng 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện chậm hơn một chút. Dùng theo đường tiêm, phenobarbital có tác dụng kéo dài từ 4 đến 6 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khi uống 8 - 12 giờ ở người lớn, sau 4 giờ ở trẻ em. Nồng độ đỉnh trong não đạt sau 10 - 15 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương (ở trẻ nhỏ 60%, người lớn 50%) và được phân bố khắp các mô, nhất là ở não, do thuốc dễ tan trong lipid. Thể tích phân bố là 0,5 - 1 lít/kg. Phenobarbital có nửa đời thải trừ trong huyết tương dài (2 - 6 ngày) và thay đổi theo tuổi: Trẻ em từ 1 đến 10 tuổi đào thải phenobarbital nhanh hơn nhiều so với người lớn (40 - 50 giờ ở trẻ em; 84 - 160 giờ ở người lớn), còn ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận thường dài hơn rất nhiều. Vì vậy phải sau 15 - 21 ngày dùng thuốc mới đạt được trạng thái cân bằng trong huyết tương.

Phenobarbital được hydroxyl hóa và liên hợp ở gan. Thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính (70%) và dạng thuốc nguyên vẹn (30%); một phần nhỏ vào mật và đào thải theo phân.

Phenobarbital là chất cảm ứng cytochrom P_{450} mạnh nên có ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P_{450}.

Chỉ định

Động kinh (trừ động kinh cơn nhỏ): Động kinh cơn lớn, động kinh rung giật cơ, động kinh cục bộ.

Phòng co giật do sốt cao tái phát ở trẻ nhỏ.

Vàng da sơ sinh, người bệnh mắc chứng tăng bilirubin huyết không liên hợp bẩm sinh, không tan huyết bẩm sinh và người bệnh ứ mật mạn tính trong gan.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với phenobarbital.

Người bệnh suy hô hấp nặng, có khó thở hoặc tắc nghẽn đường thở.

Người bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử nghiện ma túy, nghiện rượu, suy thận. người bệnh cao tuổi.

Dùng phenobarbital lâu ngày có thể gây lệ thuộc thuốc.

Không được ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh mắc động kinh.

Người mang thai và người cho con bú (xem mục "Thời kỳ mang thai và cho con bú").

Người bệnh bị trầm cảm.

Thời kỳ mang thai

Phenobarbital qua được nhau thai. Dùng phenobarbital điều trị động kinh ở người mang thai có nguy cơ gây nhiều ảnh hưởng tới thai nhi: gây dị tật bẩm sinh (cao gấp 2 - 3 lần so với người không dùng phenobarbital); xuất huyết; lệ thuộc thuốc. Nguy cơ dị tật bẩm sinh càng cao, nếu thuốc vẫn được dùng mà không cắt được động kinh. Trong trường hợp này, phải cân nhắc giữa lợi và hại, vẫn phải cho tiếp tục dùng thuốc nhưng với liều thấp nhất đến mức có thể để kiểm soát các cơn động kinh. Với người mẹ không bị động kinh dùng phenobarbital trong thời kỳ mang thai thì nguy cơ về dị tật ít thấy, nhưng tai biến xuất huyết và lệ thuộc thuốc ở trẻ sơ sinh còn là vấn đề đáng lo ngại. Xuất huyết ở trẻ sơ sinh thường liên quan đến thiếu vitamin K vì vậy để phòng tác dụng không mong muốn này cần bổ sung vitamin K cho mẹ (tiêm 10 - 20mg/ngày) trong tháng cuối cùng của thai kỳ và cho trẻ sơ sinh (tiêm 1 - 4mg/ngày trong 1 tuần). Ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng barbiturat trong suốt ba tháng cuối thai kỳ có thể có hội chứng cai thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu suy hô hấp ở trẻ sơ sinh mà mẹ dùng phenobarbital lúc chuyển dạ và nếu cần, phải tiến hành ngay biện pháp điều trị ngộ độc phenobarbital. Trẻ đẻ thiếu tháng rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của phenobarbital, nên phải rất thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp dự báo đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Phenobarbital được bài tiết vào sữa mẹ. Ở trẻ bú mẹ thuốc được thải trừ chậm hơn, gây tích lũy làm nồng độ thuốc trong máu trẻ cao hơn ở người mẹ và gây tác dụng an thần cho trẻ. Phải thật thận trọng khi bắt buộc phải dùng phenobarbital cho người cho con bú. Dặn dò các bà mẹ cho con bú dùng phenobarbital nhất là liều cao phải theo dõi trẻ về tác dụng ức chế của thuốc. Nếu cần, phải theo dõi nồng độ phenobarbital ở trẻ để tránh mức gây độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ.

Máu: Hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.

Thần kinh: Rung giật nhãn cầu, mất điều phối động tác, sợ hãi, bị kích thích, lú lẫn (ở người bệnh cao tuổi).

Da: Nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Cơ - xương: Còi xương, nhuyễn xương, loạn dưỡng đau cơ (gặp ở trẻ em khoảng 1 năm sau khi điều trị), đau khớp.

Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Da: Hội chứng Lyell (có thể tử vong).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt acid folic.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều phenobarbital ở người bệnh cao tuổi, người có tiền sử bệnh gan hay bệnh thận.

Nếu tiêm phenobarbital vào tĩnh mạch phải tiêm thật chậm (dưới 60mg/phút).

Tiêm quá nhanh có thể gây ức chế hô hấp. Đường tiêm tĩnh mạch nên dành cho cấp cứu trạng thái động kinh cấp, chỉ nên tiến hành tại bệnh viện và theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân. Khi có bất cứ tác dụng phụ nào phải ngừng dùng phenobarbital ngay.

Do phenobarbital gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở cytochrom P_{450}, nên làm giảm nồng độ trong huyết tương của vitamin D_2 và D_3 (và cả calci). Dùng kéo dài gây thiếu folat có thể dẫn tới thiếu máu. Vì vậy, người bệnh dùng phenobarbital liều cao, dài ngày phải bổ sung vitamin D (ở trẻ em 1 200 - 2 000 đvqt mỗi ngày) và acid folic để phòng bệnh còi xương, nhuyễn xương và thiếu máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phenobarbital có thể uống, tiêm dưới da, tiêm bắp sâu và tiêm tĩnh mạch chậm.

Đường tiêm dưới da gây kích ứng mô tại chỗ, không được khuyến cáo. Tiêm tĩnh mạch được dành cho điều trị cấp cứu các trạng thái co giật cấp, tuy vậy tác dụng của thuốc cũng hạn chế trong các trường hợp này (thuốc được lựa chọn trong trạng thái động kinh là diazepam hoặc lorazepam). Tiêm tĩnh mạch phải được tiến hành tại bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ, tiêm chậm tốc độ không quá 60mg/phút.

Để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 120mg bột natri phenobarbital khan được hòa tan trong 1 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn. Để tiêm tĩnh mạch, 120mg bột natri phenobarbital khan cần được hòa tan trong 3 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn.

Nếu đã dùng phenobarbital dài ngày, khi muốn ngừng thuốc phải giảm liều dần dần để tránh hội chứng cai thuốc. Khi chuyển sang dùng thuốc chống co giật khác, phải giảm liều phenobarbital dần dần trong khoảng 1 tuần, đồng thời bắt đầu dùng thuốc thay thế với liều thấp.

Liều lượng

Liều lượng tùy thuộc từng người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương 10 microgam/ml gây an thần và nồng độ 40 microgam/ml gây ngủ ở phần lớn người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương lớn hơn 50 microgam/ml có thể gây hôn mê và nồng độ vượt quá 80 microgam/ml có khả năng gây tử vong. Tổng liều dùng hàng ngày không được vượt quá 600mg.

Đường uống (tính theo phenobarbital base):

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 60 - 250mg mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ.

An thần: 30 - 120mg mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Gây ngủ: 100 - 320mg, uống lúc đi ngủ. Không được dùng quá 2 tuần.

Chống tăng bilirubin huyết: 30 - 60mg, 3 lần mỗi ngày.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: 1 - 6mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhỏ liều.

An thần: 2mg/kg, 3 lần mỗi ngày.

Trước khi phẫu thuật: 1 - 3mg/kg.

Chống tăng bilirubin huyết: 5 - 10mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu khi mới sinh.

Đường tiêm: (tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm).

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 100 - 320mg, lặp lại nếu cần cho tới tổng liều 600mg/24 giờ.

Trạng thái động kinh: 10 - 20mg/kg, tiêm tĩnh mạch, liều nhắc lại nếu cần.

An thần: 30 - 120mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Trước khi phẫu thuật: 130 - 200mg, 60 đến 90 phút trước khi phẫu thuật.

Gây ngủ: 100 - 325mg.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: Liều ban đầu: 10 - 20mg/kg, tiêm 1 lần. Liều duy trì: 1 - 6mg/kg/ngày.

Trạng thái động kinh: 15 - 20mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 - 15 phút.

An thần: 1 - 3mg/kg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Tăng bilirubin huyết: 5 - 10mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu sau khi sinh.

Ghi chú: Người bệnh cao tuổi và suy nhược có thể bị kích thích, lú lẫn hoặc trầm cảm với liều thông thường, vì vậy phải giảm liều ở những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Có nhiều tương tác giữa các thuốc chống động kinh, đặc biệt độc tính của thuốc có thể tăng lên không đồng thời với tăng tác dụng chống động kinh. Tương tác giữa các thuốc cũng rất dao động và không dự đoán trước được vì vậy khi dùng phối hợp các thuốc chống động kinh với nhau phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương:

Phenobarbital và phenytoin: Nồng độ trong huyết tương của phenytoin thay đổi bất thường. Các triệu chứng ngộ độc phenytoin có thể xảy ra khi ngừng dùng phenobarbital. Khi đồng thời dùng phenytoin thì nồng độ phenobarbital trong máu có thể tăng lên đến mức ngộ độc.

Phenobarbital và acid valproic: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng an thần của phenobarbital tăng lên. Cần giảm liều phenobarbital khi có dấu hiệu tâm trí bị ức chế.

Phenobarbital và carbamazepin: Nồng độ trong huyết tương của carbamazepin giảm dần nhưng không làm giảm tác dụng chống động kinh.

Phenobarbital là chất cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng tốc độ chuyển hóa nên làm giảm tác dụng của nhiều thuốc cũng chuyển hóa qua gan: Phenobarbital làm giảm nồng độ của felodipin và nimodipin trong huyết tương. Cần xem xét chọn lựa một thuốc chống tăng huyết áp khác hay một thuốc chống động kinh khác.

Phenobarbital và các thuốc chẹn beta (alprenolol, metoprolol, propranolol):

Nồng độ trong huyết tương và tác dụng lâm sàng của các thuốc chẹn beta bị giảm.

Phenobarbital và digitoxin: Tác dụng của digitoxin bị giảm.

Phenobarbital và disopyramid: Tác dụng chống loạn nhịp của disopyramid giảm do nồng độ disopyramid trong huyết tương bị giảm. Phải điều chỉnh liều disopyramid.

Phenobarbital và hydroquinidin và quinidin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng chống loạn nhịp của quinidin bị giảm. Cần theo dõi lâm sàng, điện tim, nồng độ quinidin trong máu. Cần điều chỉnh liều quinidin.

Phenobarbital có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai theo đường uống, khi được dùng đồng thời, do làm tăng chuyển hóa ở gan. Cần áp dụng biện pháp tránh thai khác; nên chọn biện pháp cơ học.

Phenobarbital và các thuốc chống đông dùng đường uống: Tác dụng của thuốc chống đông bị giảm. Phải thường xuyên kiểm tra prothrombin huyết. Cần điều

chỉnh liều thuốc chống đông trong khi điều trị bằng phenobarbital và trong 8 ngày sau khi ngừng dùng phenobarbital.

Phenobarbital và acid folic: Nồng độ phenobarbital trong huyết tương giảm có thể làm giảm tác dụng của acid folic. Phải điều chỉnh liều phenobarbital khi dùng bổ sung acid folic.

Phenobarbital và corticoid dùng toàn thân: Phenobarbital làm giảm tác dụng của các corticoid. Cần chú ý điều này, đặc biệt ở người mắc bệnh Addison và người bệnh được ghép tạng.

Phenobarbital và methotrexat: Độc tính về huyết học của methotrexat tăng do dihydrofolat reductase bị ức chế mạnh hơn.

Phenobarbital và ciclosporin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của ciclosporin bị giảm khi có mặt phenobarbital. Cần tăng liều ciclosporin trong khi điều trị bằng phenobarbital và cần giảm liều ciclosporin khi thôi dùng phenobarbital.

Phenobarbital và levothyroxin: Người bệnh có tiền sử giảm chức năng giáp có nguy cơ bị suy giáp. Phải kiểm tra nồng độ T_3 và T_4. Phải chỉnh liều levothyroxin trong và sau trị liệu bằng phenobarbital.

Phenobarbital và theophylin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của theophylin bị giảm. Cần điều chỉnh liều theophylin trong khi điều trị bằng phenobarbital.

Phenobarbital và doxycyclin dùng đồng thời: Nửa đời của doxycyclin ngắn lại, khiến nồng độ doxycyclin trong huyết tương giảm. Cần tăng liều doxycyclin hoặc chia uống ngày hai lần.

Phenobarbital và progabid: Nồng độ trong huyết tương của phenobarbital tăng.

Phenobarbital và các thuốc chống trầm cảm ba vòng: Các thuốc chống trầm cảm loại imipramin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật toàn thân.

Cần phải tăng liều các thuốc chống động kinh.

Tác dụng của phenobarbital và các barbiturat khác sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: Các thuốc trầm cảm khác, thuốc kháng H_1, benzodiazepin, clonidin, dẫn xuất của morphin, các thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu: Làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Phenobarbital và rượu: Rượu làm tăng tác dụng an thần của phenobarbital và có thể gây hậu quả nguy hiểm. Vì vậy, tránh uống rượu hoặc các thức uống có cồn khi đang dùng phenobarbital.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch natri phenobarbital trong nước nói chung không bền vững. Trong polyethylen glycol hoặc propylen glycol, thuốc bền vững hơn. Vì vậy, prophylen

glycol thường dùng làm dung môi đóng sẵn để pha thuốc tiêm natri phenobarbital.

Dạng muối natri phenobarbital có thể hòa tan trong hầu hết các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch như dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; dextrose 5%; ringer, ringer lactat.

Không được tiêm nếu dung dịch có tủa. Tránh để các ống thuốc tiêm tiếp xúc với ánh sáng.

Tương kỵ

Các dung dịch natri phenobarbital không được hòa lẫn với các dung dịch có tính acid vì có thể làm tủa phenobarbital.

Các dung dịch phenobarbital tiêm có tương kỵ về mặt vật lý và/hoặc hóa học với nhiều thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Liều gây độc của các barbiturat rất dao động. Nói chung, phản ứng nặng xảy ra khi dùng liều cao gấp 10 lần liều thường dùng gây ngủ. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/ml.

Khi dùng quá liều, phenobarbital gây ức chế hệ thần kinh trung ương từ mức ngủ đến hôn mê sâu rồi tử vong; hô hấp bị ức chế có thể đến mức có nhịp thở Cheyne-Stokes, giảm thông khí trung tâm, tím tái; giảm thân nhiệt, mất phản xạ, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, tiểu tiện ít. Người bệnh bị quá liều nặng thường có hội chứng choáng điển hình: Thở chậm, trụy mạch, ngừng hô hấp và có thể tử vong. Các biến chứng nặng có thể gây tử vong gồm viêm phổi, phù phổi, suy thận.

Ngoài ra có thể gặp các biến chứng khác như suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Xử trí

Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc trong vòng 1 giờ, có thể rửa dạ dày. Dùng nhiều liều than hoạt đưa vào dạ dày qua ống thông đường mũi là cách điều trị được ưa dùng nhất trong cấp cứu ngộ độc phenobarbital. Than hoạt giúp ngăn cản sự hấp thu và hỗ trợ thải trừ thuốc. Cần chú ý không để người bệnh hít vào phổi các chất chứa trong dạ dày.

Điều trị quá liều phenobarbital chủ yếu là điều trị hỗ trợ làm giảm nhẹ triệu chứng: quan trọng nhất là làm thông thoáng đường thở, duy trì chức năng hô hấp, tim mạch, thận và cân bằng điện giải. Nếu người bệnh có chức năng thận bình thường có thể gây lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu để làm tăng thải trừ phenobarbital qua thận. Nếu người bệnh bị ngộ độc nặng, vô niệu hay bị sốc thì nên thẩm phân màng bụng hay lọc máu thận nhân tạo.

Thông tin quy chế

Phenobarbital natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

Thuốc hướng tâm thần.

PHENOXYMETHYLPENICILIN

Tên chung quốc tế: Phenoxymethylpenicillin.

Mã ATC: J01C E02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125mg, 250mg, 500mg có chứa penicilin V kali (tức phenoxymethylpenicilin kali) tương đương với 200 000, 400 000, 800 000 đơn vị penicilin V. Có loại viên nén chứa 1 000 000 đơn vị. Các tá dược thường gặp như natri carboxymethyl celulose, magnesi stearat và acid stearic, lactose, tinh bột.

Bột 125mg, 250mg để pha thành dung dịch uống có chứa penicilin V kali tương đương với 200 000 đơn vị hoặc 400 000 đơn vị/5 ml. Thành phần không hoạt tính thường được dùng bao gồm: Acid citric, natri saccharin, natri benzoat, natri citrat, natri propionat và sacarose.

Phenoxymethylpenicilin 250mg tương đương với 400 000 đơn vị penicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenoxymethylpenicilin (penicilin V) là một kháng sinh thuộc họ beta-lactamin nhóm penicilin. Penicillin V bền vững với acid dịch vị nên được dùng đường uống. Tác dụng dược lý và cơ chế tác dụng tương tự như benzylpenicilin nhưng yếu hơn. Penicilin V có tác dụng tốt trên các cầu khuẩn Gram dương thường gặp như các liên cầu tan huyết nhóm beta, các liên cầu v*iridans* và phế cầu. Thuốc cũng có tác dụng với *Staphylococcus* (ngoại trừ chủng sinh penicilinase). Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) thường trong khoảng 0,01 - 0,1mg/lít. Penicilin V thường được chỉ định chủ yếu cho nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ em, viêm amidan do liên cầu khuẩn. Thuốc không được dùng trong những trường hợp nặng vì hấp thu thất thường không dự đoán được và nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi.

Thuốc cũng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do não mô cầu hoặc lậu cầu.

Thuốc được dùng để dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn sau khi bị thấp tim và dự phòng nhiễm phế cầu khuẩn sau khi cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Tuy nhiên, tác dụng với *Haemophilus influenzae* là một vấn đề, do phần lớn các chủng đều sinh beta-lactamase, nên có khả năng kháng thuốc hoàn toàn. Với các

chủng *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, MIC thường khoảng 2,5mg/lít. Theo phác đồ điều trị liều cao, 2 lần/ngày, thuốc có thể đạt nồng độ ở các mô và máu cao hơn mức nói trên. Vấn đề kháng thuốc qua nhiễm sắc thể là một mối đe dọa khác khi xem xét về *Haemophilus influenzae*, và điều đó cũng làm giảm tác dụng của phenoxymethylpenicilin.

Với nhiễm khuẩn do *Staphylococcus* sinh penicilinase, nên chọn một penicilin bền với penicilinase để điều trị.

Thuốc ít có tác dụng trên một số vi khuẩn đặc biệt là các vi khuẩn Gram âm.

Dược động học

Phenoxymethylpenicilin không bị mất tác dụng bởi acid dịch vị và được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn benzylpenicilin sau khi uống. Thuốc được hấp thu nhanh, khoảng 60% liều uống. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 3 – 5 microgam/ml đạt được trong 30 - 60 phút sau khi uống liều 500mg (800 000 đơn vị). Sự hấp thu của thuốc bị giảm khi dùng cùng thức ăn hoặc sau bữa ăn.

Nửa đời huyết tương khoảng 30 - 60 phút và có thể tăng lên 4 giờ trong trường hợp suy thận nặng. Khoảng 80% thuốc liên kết với protein. Phenoxymethylpenicilin được chuyển hóa và bài tiết nhanh qua nước tiểu chủ yếu bằng bài tiết ở ống thận.

Thuốc được chuyển hóa ở gan, một trong các chất chuyển hóa đã được xác định là acid peniciloic. Thuốc được bài tiết nhanh qua nước tiểu cả ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Chỉ một lượng nhỏ bài tiết qua đường mật.

Chỉ định

Phenoxymethylpenicilin được dùng tương tự như benzylpenicilin trong điều trị hoặc phòng các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là *Streptococcus*, nhưng chỉ dùng trong điều trị những nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình.

Hiện nay, penicilin V được chỉ định trong những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình như:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng - amidan, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn ở miệng, họng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm quầng (erysipela).

Phòng thấp khớp cấp tái phát.

Phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Điều trị cần dựa trên kết quả thử kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo với các cephalosporin. Trường hợp đã biết có dị ứng với cephalosporin thì không dùng penicilin. Tuy nhiên, nếu có dị ứng với penicilin, thường có thể dùng cephalosporin thay thế.

Nên thận trọng khi dùng penicilin V cho những người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc hen.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng (như viêm phổi nặng) không thể điều trị bằng penicilin V.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có nguy cơ gây hại cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin V có tiết vào sữa mẹ, mặc dù không gây hại nhưng có thể gây phản ứng dị ứng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 5% số người bệnh đã điều trị có gặp phản ứng phụ. Hay gặp nhất là cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hóa. Phenoxymethylpenicilin có ưu điểm không gây ra phản ứng nổi ban trên da như thường gặp với amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Da: Ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Ỉa chảy có liên quan tới *Clostridium difficile* (ít gặp hơn nhiều so với khi dùng ampicilin và amoxicilin).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị ỉa chảy hoặc có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị viêm amidan, viêm họng bởi *Streptococcus* nhóm A hoặc những nhiễm khuẩn khác do *Streptococcus* tan huyết nhóm beta:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 250 - 500mg/lần, 6 - 8 giờ một lần, nếu nặng có thể cho tới 1 g cách 6 - 8 giờ/ 1 lần.

Trẻ em dưới 12 tuổi: 25 - 50mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Viêm tai giữa: 25mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Thời gian điều trị thường là 10 ngày.

Liều điều chỉnh cho người suy thận nặng:

Độ thanh thải creatinin trên 10 ml/phút: 250 - 500mg/lần, 6 giờ một lần.

Độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút: 250mg/lần, 6 giờ một lần.

Để phòng thấp khớp cấp tái phát, trẻ em 1 - 5 tuổi, 125mg/lần, ngày uống 2 lần; trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 250mg/lần, ngày uống 2 lần. Người lớn 500mg/lần, ngày uống 2 lần.

Nên uống thuốc 30 phút trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Trường hợp nhiễm *H. influenzae* (giống như điều trị viêm tai ở trẻ em nói chung):

Penicilin V 50mg/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 2 lần. Điều trị ít nhất 10 ngày.

Nếu không khỏi, cho amoxicilin và acid clavulanic hoặc một cephalosporin dạng uống hoặc trimethoprim + sulfamethoxazol. Các kháng sinh nhóm macrolid không được chỉ định trong trường hợp điều trị bằng penicilin không hiệu quả.

Tương tác thuốc

Hấp thu của penicilin V bị giảm bởi chất gôm nhựa.

Neomycin dạng uống có thể làm giảm hấp thu của penicilin V tới 50%. Có thể do neomycin gây hội chứng giảm hấp thu có hồi phục.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 – 35^{o}C).

Thông tin quy chế

Phenoxymethylpenicilin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PIPERAZIN

Tên chung quốc tế: Piperazine.

Mã ATC: P02C B01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Piperazin được dùng là loại ngậm 6 phân tử nước (piperazin hexahydrat), còn gọi chung là P. ngậm nước (P. hydrat), hoặc các muối phosphat, adipat hoặc citrat.

100mg P. hexahydrat tương đương 104mg P. phosphat, 120mg P. adipat hoặc 110mg P. citrat.

Viên nén 200mg, 300mg, 500mg.

Sirô 500mg/5 ml và 750mg/5 ml.

Dung dịch uống hoặc hỗn dịch 600mg/5 ml.

Thuốc cốm 3,5% (tất cả tính theo P. hexahydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperazin là một base hữu cơ dị vòng được lựa chọn hàng 2 sau mebendazol và pyrantel pamoat để điều trị nhiễm giun đũa và giun kim.

Cơ chế tác dụng của piperazin là do phong bế thần kinh - cơ của giun và làm giun bị liệt mềm, do đó giun dễ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Piperazin có lợi điểm là làm giảm mạnh vận động của giun đũa, do đó làm giảm nguy cơ giun di chuyển (lên miệng, vào đường dẫn mật) và ít có khả năng hấp thu chất độc do giun tan rã.

Dược động học

Piperazin dễ hấp thu qua ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong máu, sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hóa ở gan. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi (khoảng 20% thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ).

Chỉ định

Trị giun đũa, giun kim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Động kinh, các bệnh thần kinh.

Suy thận nặng hoặc suy gan.

Thận trọng

Người bệnh có rối loạn thần kinh, suy thận từ nhẹ đến vừa, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu. Khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn hoặc không dung nạp phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được thuốc an toàn với người mang thai, nên chỉ dùng khi thật cần thiết và khi không có thuốc thay thế. Không dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Đã có 2 báo cáo về bất thường ở con sinh ra khi mẹ dùng piperazin và senna (Pripsen): một trường hợp có khe hở môi hai bên, hở vòm miệng và không nhãn cầu, trường hợp còn lại có bất thường ở chi. Piperazin cũng được báo cáo là gây quái thai ở thỏ thực nghiệm.

Thời kỳ cho con bú

Piperazin có tiết một phần vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa có thông báo về tai biến đối với trẻ bú mẹ. Các bà mẹ đang nuôi con được khuyên có thể uống một liều ngay sau khi cho con bú, sau đó ngừng cho bú trong vòng 8 giờ và vắt bỏ sữa đi trước khi cho con bú trong lần tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Piperazin không gây tác dụng phụ ở hầu hết người bệnh. Một số ít có rối loạn tiêu hóa nhẹ và các biểu hiện của phản ứng quá mẫn, độc tính thần kinh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mỏi cơ, run, rối loạn thị giác, đục thủy tinh thể

Da: Dị ứng da, ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hô hấp: Ho, co thắt phế quản.

Đã có thông báo là piperazin bị nitroso hóa trong dạ dày một phần thành N.

mononitrosopiperazin, là một chất gây ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa việc xuất hiện khối u và dùng piperazin vẫn chưa thực sự được khẳng định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng thần kinh nặng rất hiếm xảy ra ở người bình thường, nhưng hay xảy ra ở trẻ nhỏ, người có bệnh ở hệ thần kinh hoặc bệnh thận hoặc dùng quá liều.

Khi dùng thuốc mà thấy xuất hiện phản ứng quá mẫn, không dung nạp thuốc hoặc các biểu hiện thần kinh thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Piperazin thường được dùng dưới dạng muối citrat hoặc phosphat, nhưng dạng adipat đôi khi cũng được dùng. Liều dùng của piperazin thường được tính theo dạng hydrat, 100mg piperazin hydrat tương đương với 44,4mg piperazin; 120mg piperazin adipat; 125mg piperazin citrat và 104mg phosphat.

Trị giun đũa

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 75mg/kg/ngày; tối đa 3,5 g/ngày trong 2 – 3 ngày (tính theo piperazin hydrat).

Từ 2 - 12 tuổi: 75mg/kg/ngày; tối đa 2,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày.

Dưới 2 tuổi: 50mg/kg/ngày, dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Trị giun kim

Người lớn và trẻ em: 50mg/kg/ngày, dùng 7 ngày liền. Sau 2 - 4 tuần, dùng một đợt nữa.

Nên điều trị đồng thời tất cả các thành viên trong gia đình.

Tương tác thuốc

Liều cao piperazin làm tăng tác dụng phụ của clorpromazin và các phenothiazin khác, vì vậy không phối hợp với nhau.

Piperazin có tác dụng đối kháng với pyrantel, bephenium và levamisol. Vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40ºC, tốt nhất là 15 - 30ºC, trong lọ nút kín, tránh ánh sáng. Tránh làm đóng băng dạng dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Yếu cơ chi, suy hô hấp nhất thời (thở khó), co giật.

Điều trị: Gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu mới uống thuốc trong vòng vài giờ. Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn và điều trị triệu chứng.

POVIDON IOD

Tên chung quốc tế: Povidone - iodine.

Mã ATC: D08A G02, D09A A09, D11A C06, G01A X11, R02A A15.

Loại thuốc: Sát khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình 500 ml cồn thuốc 10%.

Bình khí dung 100 ml bột phun xịt 2,5% (kl/kl).

Lọ 250 ml thuốc súc miệng 1%

Tuýp 20 g và 80 g mỡ 10% (kl/kl).

Lọ nhựa 250 ml dung dịch dùng ngoài da 7,5%.

Lọ nhựa 250 ml nước gội đầu 4%.

Lọ nhựa 250 ml dung dịch rửa âm đạo 10%.

Lọ 80 g gel bôi âm đạo 10% (kl/kl).

Viên đặt âm đạo 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Povidon iod (PVP - I) là phức hợp của iod với polyvinylpyrrolidon (povidon), chứa 9 đến 12% iod, dễ tan trong nước và trong cồn; dung dịch chứa 0,85 - 1,2% iod có pH 3,0 - 5,5. Povidon được dùng làm chất mang iod. Dung dịch povidon - iod giải phóng iod dần dần, do đó kéo dài tác dụng sát khuẩn diệt khuẩn, nấm,

virus, động vật đơn bào, kén và bào tử. Vì vậy tác dụng của thuốc kém hơn các chế phẩm chứa iod tự do, nhưng ít độc hơn, vì lượng iod tự do thấp hơn, dưới 1 phần triệu trong dung dịch 10%. Iod thấm được qua da và thải qua nước tiểu. Hấp thu toàn thân phụ thuộc vào vùng và tình trạng sử dụng thuốc (diện rộng, da, niêm mạc, vết thương, các khoang trong cơ thể). Khi dùng làm dung dịch rửa các khoang trong cơ thể, toàn bộ phức hợp cao phân tử povidon - iod cũng có thể được cơ thể hấp thu. Phức hợp này không chuyển hóa hoặc đào thải qua thận. Thuốc được hệ liên võng nội mô lọc giữ.

Chỉ định

Khử khuẩn và sát khuẩn các vết thương ô nhiễm và da, niêm mạc trước khi phẫu thuật. Lau rửa các dụng cụ y tế trước khi tiệt khuẩn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với iod. Dùng thường xuyên ở người bệnh có rối loạn tuyến giáp (đặc biệt bướu giáp nhân coloid, bướu giáp lưu hành và viêm tuyến giáp Hashimoto), thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Thủng màng nhĩ hoặc bôi trực tiếp lên màng não.

Khoang bị tổn thương nặng.

Trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ ra có cân nặng dưới 1,5 kg (vì có thể gây nhược giáp).

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thường xuyên trên vết thương đối với người bệnh có tiền sử suy thận, đối với người bệnh đang điều trị bằng lithi.

Thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú

Tránh dùng thường xuyên cho các đối tượng này, vì iod qua được hàng rào nhau - thai và bài tiết qua sữa. Mặc dù chưa có bằng chứng về nguy hại, nhưng vẫn nên thận trọng và cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và tác dụng có thể gây ra do hấp thu iod đối với sự phát triển và chức năng của tuyến giáp thai nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chế phẩm có thể gây kích ứng tại chỗ, mặc dù thuốc ít kích ứng hơn iod tự do.

Dùng với vết thương rộng và vết bỏng nặng, có thể gây phản ứng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Iod được hấp thu mạnh ở vết thương rộng và bỏng nặng có thể gây nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương chức năng thận.

Đối với tuyến giáp: Có thể gây giảm năng giáp và nếu có giảm năng giáp tiềm tàng, có thể gây cơn nhiễm độc giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (ở những người bệnh bị bỏng nặng).

Thần kinh: Co giật (ở những người bệnh điều trị kéo dài).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (trường hợp bị bỏng nặng).

Thần kinh: Cơn động kinh (nếu điều trị PVP - I kéo dài).

Dị ứng, như viêm da do iod, đốm xuất huyết, viêm tuyến nước bọt, nhưng với tỷ lệ rất thấp.

Đã thấy iod trong nước ối của người mẹ dùng povidon iod gây suy giáp và bướu giáp bẩm sinh do thuốc ở trẻ sơ sinh, mặc dù người mẹ dùng lượng thấp iod làm thuốc sát khuẩn. Tuy nhiên, PVP - I cũng có thể gây cường giáp.

Liều lượng và cách dùng

Povidon - iod là thuốc sát khuẩn có phổ kháng khuẩn rộng, khô nhanh, chủ yếu là dùng ngoài. Liều dùng tùy thuộc vào vùng và tình trạng nhiễm khuẩn, vào dạng thuốc và nồng độ:

Dung dịch 10%:

Người lớn bôi dung dịch không pha loãng lên vùng da để khử khuẩn hoặc vào vùng tổn thương (*Herpes simplex, zona*, vết thương) để tránh nhiễm khuẩn. Ngày bôi 2 lần và nếu cần, thì phủ gạc lên vết thương.

Liều trẻ em và người cao tuổi dùng như liều người lớn.

Bột khô để phun 2,5%:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: Phải lắc kỹ lọ, phun thuốc vào vùng tổn thương từ khoảng cách 15 - 20 cm tới khi bột phủ kín vết thương, nếu cần thì phủ gạc lên vết thương.

Không phun vào các khoang niêm mạc.

Dung dịch súc miệng 1%:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Dùng dung dịch không pha hoặc pha loãng một nửa với nước ấm. Mỗi lần súc miệng khoảng 10 ml trong 30 giây và không được nuốt. Ngày có thể súc miệng tới 4 lần, và có thể kéo dài tới 14 ngày liền.

Viên đặt âm đạo: 200 mg

Người lớn và người cao tuổi: Đặt buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 viên, dùng liên tục 14 ngày. Trước khi đặt sâu vào âm đạo, phải làm ẩm viên thuốc bằng nước để thuốc khuếch tán tốt và không gây kích ứng tại chỗ. Nếu có kinh nguyệt trong khi đang điều trị, vẫn tiếp tục điều trị.

Tương tác thuốc

Tác dụng kháng khuẩn bị giảm khi có kiềm và protein. Xà phòng không làm mất tác dụng.

Tương tác với các hợp chất thủy ngân: Gây ăn da.

Thuốc bị mất tác dụng với natri thiosulfat, ánh sáng mặt trời, nhiệt độ cao, và các thuốc sát khuẩn khác.

Có thể cản trở test thăm dò chức năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25^{o}C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Povidon - iod tương kỵ với các chất khử.

Quá liều và xử trí

Lượng iod quá thừa sẽ gây bướu giáp, nhược giáp hoặc cường giáp. Dùng chế phẩm nhiều lần trên vùng da tổn thương rộng hoặc bỏng sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn như vị kim loại, tăng tiết nước bọt; đau rát họng và miệng, mắt bị kích ứng, sưng, đau dạ dày, ỉa chảy, khó thở do phù phổi. Có thể bị nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương thận.

Trong trường hợp uống nhầm một lượng lớn povidon - iod, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý đặc biệt đến cân bằng điện giải, chức năng thận và tuyến giáp.

Thông tin quy chế

Povidon - iod có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PRAZIQUANTEL

Tên chung quốc tế: Praziquantel.

Mã ATC: P02B A01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Praziquantel là một thuốc trị giun sán phổ rộng, dẫn xuất từ pyrazinoisoquinolin.

Phổ tác dụng:

Sán máng *Schistosoma* các loại (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni, S. mekongi)*, ở tất cả giai đoạn cấp và mạn tính, kể cả nhiễm *Schistosoma* thần kinh; *Clonorchis sinensis* (sán lá gan ở Trung Quốc), *Opisthorchis viverrini* (sán lá gan ở Đông Nam Á);

Một số loại sán lá khác: *Fasciolopsis buski* (sán lá ruột), *Heterophyes heterophyes* (sán lá ruột), *paragonimus westermani* (sán lá phổi). Không có tác dụng đối với *Fasciola hepatica* (sán lá gan ở cừu);

Sán dây gây bệnh ở người: *Diphyllobothrium latum* (sán cá), *Dipylidium caninum* (sán chó, sán mèo), *Taenia saginata* (sán bò), *T. solium* (sán lợn), *Hymenolepsis nana* (sán lùn);

Praziquantel có tác dụng đối với các sán nhạy cảm ở các giai đoạn ấu trùng, chưa trưởng thành và trưởng thành. Thuốc đã được dùng để điều trị có hiệu quả bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh, trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở mắt.

Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với sán lá và sán dây chưa được biết đầy đủ. Đối với sán lá, thuốc gây chết trực tiếp *invivo*. Thuốc làm sán lá chết hoặc đang chết rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở tĩnh mạch mạc treo ruột hoặc vùng chậu (đám rối tĩnh mạch bàng quang) để vào gan và bị giữ lại đó và ở đó xảy ra phản ứng mô của vật chủ (như thực bào). Thuốc đã nhanh chóng gây các hốc khu trú trên mặt ngoài của sán, làm tan rã tổ chức ở đó. Các bạch cầu ưa eosin đến bám vào đó, thâm nhập sâu vào bên trong để làm tiêu dần các phần bên trong. *S. mansoni* đực nhạy cảm với thuốc hơn sán cái, còn *S. haematobium* cái nhạy cảm hơn sán đực.

Đối với sán dây, thuốc không làm chết *in vivo*, nhưng làm sán phải rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở ruột. Sự di chuyển này là do thuốc tác động vào miệng hút của sán. *In vitro*, tác dụng của praziquantel đối với sán dây phụ thuộc vào nồng độ.

Ở nồng độ thấp (1 - 10 nanogam/ml), thuốc kích thích sán chuyển động và tác động vào miệng hút. Khi nồng độ tăng lên (10 - 100 nanogam/ml), dây đốt sán co lại và ở nồng độ cao hơn (trên 1 000 nanogam/ml), dây đốt sán co lại tức thời và vĩnh viễn. Thuốc cũng gây các hốc khu trú và gây tan rã ở mặt ngoài (da) sán, khu trú ở vùng cổ (là vùng phát triển) của sán. Các đốt sán ở phần trung tâm và phía sau của dây sán không bị tác động.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 80% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; tuy nhiên, do thuốc phải qua chuyển hóa mạnh qua gan bước đầu, nên chỉ một phần nhỏ thuốc vào được tuần hoàn chung dưới dạng không đổi.

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thông thường.

Khoảng 80% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 14 - 20% nồng độ thuốc (thuốc tự do + gắn) trong huyết tương. Thuốc phân bố vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Đào thải: Nửa đời trong huyết thanh khoảng 0,8 - 1,5 giờ ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường. Nửa đời trong huyết thanh của các chất chuyển hóa của thuốc khoảng 4 - 5 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan, thông qua hydroxyl hóa thành các chất chuyển hóa monohydroxyl và polyhydroxyl không biết có hoạt tính không.

Praziquantel và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Sau khi uống một liều duy nhất, khoảng 70 - 80% liều được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa; dưới 0,1% liều thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Tuy bài tiết qua nước tiểu có thể chậm ở người có tổn thương thận, không có tích lũy thuốc dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Sán máng (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni)*, sán lá gan nhỏ (*Clonorchis sinensis)*, sán phổi *Paragonimus,* sán *Opisthorchis*, sán ruột, sán dây, ấu trùng sán ở não.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, bệnh nang sán trong mắt và trong tủy sống.

Thận trọng

Không lái xe, điều khiển máy móc trong khi uống thuốc và cả 24 giờ sau khi uống praziquantel vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Cũng cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử co giật.

Phải thận trọng khi điều trị bệnh ấu trùng sán máng thần kinh, phải cho người bệnh nhập viện trong thời gian điều trị.

Phải thận trọng đối với người có nhịp tim không đều. Trong khi điều trị bằng praziquantel, phải giám sát nhịp tim.

Phải thận trọng với người có gan to do sán máng, chuyển hóa praziquantel ở gan có thể bị giảm làm nồng độ thuốc ở dạng không chuyển hóa tăng cao và kéo dài hơn.

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người trên 65 tuổi vì người cao tuổi có nhiều khả năng có chức năng thận giảm, nguy cơ nhiễm độc thuốc cao hơn.

Thời kỳ mang thai

Praziquantel có thể gây sẩy thai ở chuột với liều gấp 3 lần liều dùng cho người.

Đã có nghiên cứu trên 637 người mang thai cho thấy với 88 người dùng praziquantel, trong đó có 37 người đang mang thai 3 tháng đầu, tất cả đều sinh con đủ tháng và không quan sát thấy sự bất thường nào cả. Không có sự khác nhau về tỷ lệ sinh non hay sảy thai khi so sánh với nhóm chứng.

Tuy nhiên vẫn không nên dùng thuốc cho người mang thai do chưa đủ bằng chứng.

Thời kỳ cho con bú

Praziquantel tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi dùng thuốc và cả sau khi ngừng thuốc 72 giờ. Trong thời gian này, sữa phải được vắt và bỏ đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhưng thường nhẹ và nhanh hết.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt, đau đầu, khó chịu.

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc co cứng bụng, kém ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy lẫn máu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Gan: Tăng enzym gan.

Da: Mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết những người bệnh mắc bệnh ấu trùng sán não dùng praziquantel thường gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh gồm: Đau đầu, sốt cao, co giật, tăng áp lực nội sọ, có thể là do đáp ứng viêm với ký sinh trùng đã và đang chết ở trong hệ thần kinh trung ương. Các nhà lâm sàng khuyên nên dùng corticosteroid cùng với praziquantel đối với những người bệnh này. Cần phải khám mắt để loại trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở não trước khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Praziquantel thường uống trong bữa ăn. Thuốc không được nhai nhưng có thể bẻ làm 2 hoặc 4 để dùng từng liều riêng. Để giảm nguy cơ gây tác dụng có hại trên hệ thần kinh có thể dùng phối hợp praziquantel với dexamethason 6 - 24 mg/ngày hoặc prednisolon 30 - 60 mg/ngày ở những người bệnh mắc ấu trùng sán lợn ở não.

Liều dùng:

Sán máng: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/kg/ngày chia 3 lần hoặc 40 mg/kg/ngày chia 2 lần với khoảng cách 4 - 6 giờ (hoặc liều duy nhất 40 - 60 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 ngày.

Sán lá gan nhỏ *Clonorchis sinensis* và *Opisthorchis viverrini:* Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 75 mg/kg/ngày chia 3 lần (có thể dùng liều duy nhất 40 - 50 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 - 2 ngày.

Sán lá khác: *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai*: 75 mg/kg /ngày, chia 3 lần, cho cả người lớn và trẻ em.

Nanophyetus salmincola: 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần trong ngày cho cả người lớn và trẻ em.

Paragonimus westermani: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 1 - 2 ngày, cho cả người lớn và trẻ em.

P. uterobilateralis: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 2 ngày.

Sán dây:

Giai đoạn trưởng thành và ở trong ruột; sán cá, sán bò, sán chó, sán lợn: 5 – 25 mg/kg, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Sán *Hymenolepis nana*: 25 mg/kg/lần, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Giai đoạn ấu trùng và ở trong mô: Điều trị giai đoạn ấu trùng của sán lợn: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, dùng 15 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn: người lớn và trẻ em dùng liều 50-100mg/kg/ngày, chia làm 3 lần bằng nhau, uống hàng ngày, trong 30 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn ở não: 50 mg/kg/ngày, chia đều 3 lần, trong 14 đến 15 ngày (có thể lên đến 21 ngày đối với một số ít người bệnh).

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa do enzyme gan, do đó dùng đồng thời với thuốc làm tăng hoạt tính isoenzym CYP (ví dụ carbamazepin, dexamethason, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ praziquantel trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời praziquantel với các thuốc làm giảm hoạt tính của isoenzym CYP (như cimetidin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ praziquantel trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời rifampicin với praziquantel: rifampicin là một chất gây cảm ứng mạnh của isoenzym CYP và có thể làm nồng độ thuốc giảm xuống dưới mức điều trị.

Cloroquin: Làm giảm nồng độ praziquantel, cơ chế tương tác chưa rõ.

Nước ép bưởi: Làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của praziquantel. Chưa đánh giá được độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc.

Oxamniquin: Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, praziquantel và oxamniquin có tác dụng hiệp đồng chống sán máng *S. mansoni.*

Độ ổn định và bảo quản

Viên bảo quản trong lọ kín, dưới 30ºC.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông tin về ngộ độc cấp praziquantel. Dùng thuốc nhuận tràng tác dụng nhanh khi uống praziquantel quá liều.

Thông tin quy chế

Praziquantel có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Mã ATC: P01B A03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Primaquin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin.

Primaquin diệt các thể ngoài hồng cầu của *Plasmodium vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thể ngủ trong gan (hypnozoit) của các plasmodia này, là các thể có thể gây cơn sốt rét đầu tiên muộn hoặc tái phát sốt rét. Primaquin cũng diệt thể ngoài hồng cầu (trong tế bào gan) tiên phát của *P. falciparum*, diệt được giao bào của các loại plasmodia, đặc biệt giao bào của *P. falciparum*, nên ngăn chặn truyền bệnh do muỗi. Thuốc không có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của các plasmodia, nên để điều trị tiệt căn bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale,* cần phải phối hợp primaquin với một thuốc diệt thể phân liệt (schizont) như cloroquin, quinin sulfat, doxycyclin hoặc tetracyclin. Primaquin cũng được dùng để dự phòng ngăn chặn cơn đầu tiên muộn hoặc bệnh sốt rét tái phát do *P. vivax* hoặc *P. ovale* cho người đi du lịch trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành (dự phòng cuối cùng). Đôi khi, primaquin cũng được dùng để dự phòng tiên phát sốt rét, kể cả đối với vùng có *P. falciparum* kháng cloroquin, khi không thể dùng được các thuốc thường được khuyến cáo trong dự phòng và sau khi loại trừ người dự phòng không bị thiếu hụt G_6PD.

Primaquin còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*) ở người nhiễm HIV.

Cơ chế chính xác của primaquin chưa hoàn toàn biết rõ, có thể là do thuốc gắn và làm biến đổi ADN của ký sinh trùng sốt rét.

Dược động học

Primaquin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 96%.

Khi uống một liều tương ứng với 15 hoặc 30 mg primaquin base, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 - 3 giờ, và nửa đời thải trừ từ 3,7 đến 7,4 giờ.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể. Không giống dẫn xuất 4-aminoquinolein, primaquin và chất chuyển hóa carboxyprimaquin không tích lũy ở trong hồng cầu.

Primaquin nhanh chóng chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa chính trong huyết tương là carboxyprimaquin. Không rõ chất chuyển hóa này có hoạt tính chống sốt rét hay không. Dưới 2% liều primaquin uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác để điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*.

Dự phòng cuối cùng cho người trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành để ngăn ngừa bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* tái phát.

Dự phòng tiên phát sốt rét cho khách du lịch, đặc biệt ở những vùng mà *P. falciparum* đã kháng lại cloroquin khi không dùng được các thuốc dự phòng thường được khuyến cáo và sau khi loại trừ thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (phối hợp với clindamycin), sau khi không có đáp ứng thỏa đáng với cotrimoxazol, hoặc có chống chỉ định, hoặc không dung nạp cotrimoxazol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với primaquin.

Người có bệnh cấp tính có khuynh hướng bị giảm bạch cầu hạt (như viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ).

Người đang dùng các thuốc có khả năng gây tan máu hoặc ức chế tủy xương.

Người cho con bú (trừ khi đứa trẻ được xác định là không thiếu G_6PD).

Thiếu hụt G_6PD.

Thận trọng

Khi primaquin dùng liều cao, thường gây các tai biến như thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu, nên không được dùng vượt quá liều thông thường và trong khi điều trị, phải đếm tế bào máu định kỳ.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng primaquin cho người đã có phản ứng đặc ứng đối với primaquin (như thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết hoặc giảm bạch cầu), người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình có tiền sử ngộ độc đậu tằm, hoặc người thiếu hụt G_6PD hoặc thiếu hụt NADH methemoglobin reductase. Phải giám sát chặt chẽ người bệnh xem có dung nạp được thuốc không.

Phải ngừng thuốc ngay nếu thấy nước tiểu sẫm màu hoặc giảm mạnh đột ngột huyết cầu tố hoặc giảm bạch cầu.

Phải thận trọng khi dùng primaquin cho người từ 65 tuổi trở lên vì chưa xác định được đáp ứng của người cao tuổi đối với primaquin. Thông thường nên dùng liều thấp nhất. Phải chú ý đến chức năng suy giảm của gan, thận, tim và các bệnh kèm theo của tuổi già.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi dùng primaquin trong thời kỳ mang thai.

Thuốc qua nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai nếu bị thiếu hụt G_6PD. Nhà sản xuất khuyến cáo cần phải cân nhắc lợi/hại cho thai. Tốt nhất là chống chỉ định.

Nếu cần phải dùng để dự phòng sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, có thể uống cloroquin 300 mg/1 lần/1 tuần trong thời kỳ mang thai, và phải hoãn dùng primaquin (để điều trị tiệt căn) cho tới sau khi sinh con và loại trừ mẹ không bị thiếu hụt G_6PD.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng primaquin cho mẹ đang cho con bú, trừ khi xác định được đứa con không bị thiếu hụt G_6PD.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau vùng thượng vị, co cứng cơ bụng nhẹ và vừa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thiếu máu tan huyết cấp, nặng, dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở những người thiếu G_6PD. Mức độ thiếu máu phụ thuộc vào liều dùng và loại enzym di truyền dẫn đến thiếu G_6PD.

Ngoài ra có thể gặp: Thiếu máu nhẹ, tăng hoặc giảm bạch cầu, methemoglobin huyết, đặc biệt trên những người thiếu NADH methemoglobin reductase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn thị giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Da: Ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn đường tiêu hóa có thể giảm bớt bằng cách uống primaquin cùng với bữa ăn.

Các tác dụng không mong muốn về huyết học bao gồm thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu xảy ra khi dùng primaquin liều cao, nên không vượt quá liều thường dùng.

Phải ngừng ngay primaquin nếu có bằng chứng xảy ra thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm rõ rệt hemoglobin hoặc giảm số lượng hồng cầu).

Liều lượng và cách dùng

Primaquin gây hạ huyết áp rõ rệt sau khi tiêm, vì vậy chỉ dùng bằng đường uống. Thường dùng dưới dạng primaquin phosphat.

Liều primaquin phosphat thường được tính theo primaquin base. 26,3 mg primaquin phosphat tương đương với 15 mg primaquin base. Có thể uống primaquin vào bữa ăn hoặc với thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng dạ dày.

Điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do P. vivax và P. ovale:

Phải bắt đầu điều trị một đợt với thuốc diệt thể phân liệt trong máu để diệt ký sinh trùng trong hồng cầu. Sau đó cho uống:

Đối với người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Đối với trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphate) một lần một ngày trong 14 ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày. Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Đối với người lớn có mức mấp mé thiếu hụt G_6PD: 45 mg primaquin (tương đương 79 mg primaquin phosphat)/lần/1 tuần trong 8 tuần. Nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc chuyên khoa.

Điều trị diệt giao tử *P. falciparum* (sau khi đã điều trị diệt thể phân liệt thường quy): người lớn và trẻ em 500 - 750 microgam/kg, uống một liều duy nhất.

Dự phòng tái phát sốt rét hoặc cơn đầu tiên muộn do P. vivax hoặc P. ovale cho người rời khỏi vùng có bệnh sốt rét do P. vivax hoặc P. ovale lưu hành (dự phòng cuối cùng):

Primaquin thường được chỉ định dùng trong 14 ngày sau khi khách du lịch đã dời khỏi vùng có sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành.

Nếu đã dự phòng tiên phát bằng cloroquin, doxycyclin hoặc mefloquin thì primaquin được dùng thêm trong 14 ngày cuối cùng với các thuốc này. Nếu dự phòng tiên phát bằng liều cố định phối hợp atovaquon với proguanil thì primaquin được dùng thêm trong 7 ngày cuối cùng với các thuốc này và thêm 7 ngày nữa, hoặc 14 ngày sau khi đã ngừng các thuốc trên.

Liều dự phòng:

Người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Dự phòng tiên phát sốt rét ở những vùng mà P. falciparum đã kháng lại cloroquin (khi các thuốc khác không thể dùng được):

Primaquin thường được dùng trước khi vào vùng sốt rét 1 - 2 ngày và tiếp tục cho đến khi ra khỏi vùng sốt rét 3 - 7 ngày.

Liều dùng ở người lớn là 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày và ở trẻ em là 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày. Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Phải loại trừ không bị thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (phối hợp với clindamycin).

Người lớn: Uống từ 15 - 30 mg primaquin, ngày 1 lần, trong 21 ngày, phối hợp với clindamycin tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần hoặc uống 300 - 450 mg/lần, ngày dùng 3 - 4 lần, cách nhau 6 - 8 giờ, liên tục trong 21 ngày.

Tương tác thuốc

Quinacrin: Không khuyến cáo dùng đồng thời vì có thể làm tăng độc tính của primaquin.

Mepacrin làm tăng nồng độ primaquin trong huyết tương (nguy cơ độc tính).

Artemethin cùng với lumefantrin: khuyên tránh dùng cùng primaquin.

Không dùng primaquin cùng các thuốc có khả năng gây tan máu khác.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các viên nén primaquin phosphat trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 25ºC, có thể từ 15 đến 30ºC.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều primaquin bao gồm co cứng cơ bụng, nôn, bỏng rát, đau vùng thượng vị, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tim mạch, xanh tím, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu vừa phải hoặc giảm bạch cầu và thiếu máu.

Các triệu chứng nổi bật nhất là giảm tiểu cầu và thiếu máu tan huyết cấp ở những người nhạy cảm. Tan huyết cấp xảy ra, nhưng người bệnh phục hồi hoàn toàn nếu ngừng thuốc.

Thông tin quy chế

Primaquin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

PSEUDOEPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Pseudoephedrine.

Mã ATC: R01B A02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm, chống sung huyết mũi đường toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Pseudoephedrin hydroclorid dạng uống:

Dung dịch 15 mg/5 ml; 30 mg/5 ml; 7,5 mg/0,8 ml;

Viên nén 30 mg, 60 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 120 mg;

Viên nén nhai 15 mg;

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài 240 mg (với nhân 180 mg và 60 mg giải phóng ngay);

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài 120 mg.

Pseudoephedrin hydroclorid dạng kết hợp:

Viên nang giải phóng kéo dài (60 mg với 6 mg brompheniramin maleat hoặc 120 mg với 12 mg brompheniramin maleat);

Viên nang mềm (30 mg với 200 mg ibuprofen);

Dung dịch (15 mg với 1 mg clorpheniramin maleat và 5 mg dextromethorphan hydrobromid)/5 ml;

Viên nén (30 mg với 325 mg acetaminophen; 30 mg với 2 mg clorpheniramin maleat và 200 mg ibuprofen; 30 mg với 200 mg ibuprofen; 60 mg với 2,5 mg triprolidin hydroclorid);

Viên nén giải phóng kéo dài (60 mg với 600 mg guaifenesin; 120 mg với 60 mg fexofenadin hydroclorid; 120 mg với 2,5 mg methscopolamin nitrat; 240 mg với 180 mg fexofenadin hydroclorid).

Pseudoephedrin sulfat dạng kết hợp:

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài (chỉ dùng dạng sulfat): 120 mg với 2,5 mg desloratadin; 120 mg với 6 mg dexbrompheniramin maleat; 120 mg với 5 mg loratadin; 240 mg với 5 mg desloratadin; 240 mg với 10 mg loratadin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pseudoephedrin là một đồng phân lập thể của ephedrin, có tác dụng tương tự như ephedrin nhưng ít gây tăng tần số tim, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn so với ephedrin. Pseudoephedrin có tác dụng trực tiếp đến các thụ thể alpha-adrenergic, một phần lên thụ thể beta và cũng có tác dụng gián tiếp thông qua việc giải phóng norepinephrin từ nơi dự trữ.

Pseudoephedrin kích thích trực tiếp trên thụ thể alpha ở niêm mạc đường hô hấp gây co mạch, làm giảm các triệu chứng sung huyết, phù nề niêm mạc mũi, làm thông thoáng đường thở, tăng dẫn lưu dịch mũi xoang.

Pseudoephedrin cũng có tác dụng trên vòi Eustache, cải thiện và làm thông vòi Eustache, cho phép lập lại cân bằng áp lực tai giữa khi có sự thay đổi áp suất bên ngoài (như khi máy bay hạ cánh, lặn dưới nước hoặc khi thở tăng áp).

Pseudoephedrin cũng có thể làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể beta 2, tuy nhiên tác dụng này ít xảy ra khi uống.

Pseudoephedrin được dùng dưới dạng muối hydroclorid hay sulfat, dùng đơn độc hoặc phối hợp với một số thuốc khác như acetaminophen, clorpheniramin, desloratadin để làm giảm bớt các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi, hắt hơi do dị ứng hay không do dị ứng. Trong lâm sàng, uống 60 mg pseudoephedrin có hiệu quả làm đỡ ngạt mũi. Không giống các thuốc tại chỗ chống ngạt mũi, pseudoephedrin không gây hoặc ít gây hiện tượng ngạt mũi nặng trở lại khi ngừng thuốc. Không dùng pseudoephedrin để điều trị tắc mũi do viêm xoang.

Dược động học

Hấp thu: Pseudoephedrin được hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Không có bằng chứng cho thấy pseudoephedrin có chuyển hóa qua gan bước đầu. Dung dịch uống với liều 60 mg hoặc 120 mg cho nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 180 - 300 hoặc 397 - 422 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 1,39 - 2 giờ hoặc 1,84 - 1,97 giờ theo thứ tự. Dạng giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3,8 - 6,1 giờ. Dùng dung dịch uống pseudoephedrin hydroclorid 30 mg hoặc 60 mg cho trẻ em (6 - 12 tuổi), nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 244 hoặc 492 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 2,1 giờ hoặc 2,4 giờ. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nếu thuốc ở dạng dung dịch nhưng không ảnh hưởng đến hấp thu ở dạng giải phóng kéo dài.

Nồng độ trong huyết tương của pseudoephedrin là 274 nanogam/ml cho tác dụng chống sung huyết mũi khoảng 57,2%. Sau khi uống 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dạng viên nén hoặc dạng dung dịch, tác dụng xuất hiện sau 30 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Tác dụng này có thể tồn tại trong 8 giờ nếu uống 60 mg và 12 giờ nếu uống 120 mg dạng giải phóng kéo dài.

Phân bố: Sau khi uống một liều đơn pseudoephedrin hydroclorid 30 hoặc 60 mg dạng dung dịch cho trẻ em (6 - 12 tuổi), thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định theo thứ tự là 2,6 hoặc 2,4 lít/kg.

Mặc dù còn thiếu thông tin, song pseudoephedrin được cho là qua được nhau thai và dịch não tủy. Pseudoephedrin cũng qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ.

Thải trừ: Pseudoephedrin được chuyển hóa không hoàn toàn (dưới 1%) qua gan bởi N-demethyl hóa tạo thành chất không còn hoạt tính. Pseudoephedrin và chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, 55 - 96% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi. pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến thải trừ của pseudoephedrin, $t_{1/2}$ kéo dài trong môi trường kiềm (pH 8) và rút ngắn trong môi trường acid (pH 5). $t_{1/2}$ thay đổi từ 3 - 6 hoặc 6 - 9 giờ khi pH nước tiểu là 5 hoặc 8 tương ứng. Hệ số thanh thải thận của pseudoephedrin là 7,3 - 7,6 ml/phút/kg ở người lớn. Cho trẻ em 6 - 12 tuổi uống một liều đơn 30 hoặc 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dưới dạng dung dịch, hệ số thanh thải toàn cơ thể nhanh hơn so với ở người lớn, khoảng 10,3 hoặc 9,2 ml/phút/kg theo thứ tự.

Chỉ định

Dùng đường uống để:

Làm giảm tạm thời các triệu chứng sung huyết mũi đi kèm với viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi cấp do cảm lạnh.

Phòng chấn thương màng nhĩ do thay đổi áp suất không khí (khi đi máy bay hoặc khi lặn ở người lớn).

Chống chỉ định

Tăng huyết áp nặng.

Bệnh mạch vành nặng.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu.

Đang dùng hoặc mới dùng (trong vòng 2 tuần) thuốc ức chế MAO.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Cũng như các thuốc giống thần kinh giao cảm khác, pseudoephedrin cần thận trọng với các bệnh nhân ưu năng tuyến giáp, đái tháo đường, tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, phì đại tuyến tiền liệt gây đái khó.

Cần thận trọng khi dùng viên pseudoephedrin dạng giải phóng kéo dài đối với người bệnh có hẹp/tắc nghẽn dạ dày - ruột.

Trừ khi được thầy thuốc hướng dẫn, tất cả những người bệnh tự ý dùng pseudoephedrin được khuyên ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng như dễ cáu gắt, căng thẳng, chóng mặt, mất ngủ, hoặc khi triệu chứng sung huyết mũi vẫn tồn tại quá 7 ngày hoặc kèm theo sốt. Những bệnh nhân dùng viên giải

phóng kéo dài cần ngừng thuốc và tham vấn ý kiến bác sĩ nếu thấy đau bụng hoặc nôn kéo dài.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 2 tuổi và người già trên 60 tuổi vì nguy cơ độc tính cao.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận vừa hoặc nặng.

Phải thận trọng khi dùng pseudoephedrin vì có khả năng sử dụng sai mục đích (làm thuốc kích thích thần kinh và có khả năng lạm dụng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Các amin giống thần kinh giao cảm là những chất có thể gây quái thai ở một số loài động vật, tuy nhiên chưa tìm thấy mối quan hệ rõ ràng giữa khả năng gây dị tật thai với pseudoephedrin cho người. Có thể thấy tật nứt thành bụng bẩm sinh xảy ra ở trẻ sơ sinh khi mẹ dùng thuốc trong 3 tháng đầu nhưng rất hiếm. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pseudoephedrin qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng nồng độ thực tế của pseudoephedrin không đủ cao để có thể gây những cảnh báo đặc biệt cho trẻ bú mẹ, không có những thay đổi đáng kể cho trẻ khi mẹ dùng thuốc. Nhìn chung, pseudoephedrin vẫn dùng được cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạn chế chính của liệu pháp chống sung huyết mũi dùng tại chỗ bằng các thuốc co mạch giống thần kinh giao cảm là gây hiện tượng hồi ứng, làm bệnh trở lại nặng thêm khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, với đường uống, ít gây hiện tượng hồi ứng hơn so với đường dùng tại chỗ, nhưng ít hiệu quả hơn so với thuốc dùng tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhịp tim nhanh, lo lắng, bồn chồn, mất ngủ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ảo giác, ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Glocom góc đóng, bí tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Pseudoephedrin được uống dưới dạng pseudoephedrin hydroclorid hoặc pseudoephedrin sulfat.

Giảm sung huyết mũi và các rối loạn đường hô hấp trên:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Liều tối đa là 240 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 120 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 15 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 60 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không có liều cụ thể được khuyến cáo. Cần tham vấn bác sĩ nhi khoa.

Dạng giải phóng kéo dài chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không được nhai, phải uống cả viên): Liều thường dùng loại viên 120 mg là mỗi lần 1 viên, cứ 12 giờ một lần. Loại 240 mg viên nén có nhân giải phóng kéo dài (180 mg phần nhân và 60 mg giải phóng ngay ở phần vỏ ngoài), mỗi ngày 1 viên. Không nên dùng quá liều chỉ định.

Cần ngừng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng tồn tại quá 7 ngày hoặc có kèm theo sốt.

Viêm tai do chấn thương áp lực:

Phòng ngừa viêm tai do chấn thương áp lực khi đi máy bay hoặc khi lặn.

Chỉ dùng ở người lớn. Liều thường dùng là 120 mg (viên nén giải phóng kéo dài) 30 phút trước khi lên máy bay hoặc 60 mg, 30 phút trước khi lặn.

Tương tác thuốc

Với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác: Cần hết sức thận trọng vì hiệp đồng tác dụng và tăng độc tính, tốt nhất là không nên phối hợp.

Các thuốc ức chế MAO (IMAO): Không dùng cùng hoặc dùng cách ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Với các thuốc khác: Các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic như propranolol có thể làm tăng tác dụng tăng huyết áp của pseudoephedrin. Pseudoephedrin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của reserpin, methyldopa, mecamylamin

hydroclorid.

Độ ổn định và bảo quản

Pseudoephedrin hydroclorid cần bảo quản ở 15 – 30^{o}C, tránh ánh sáng. Dung dịch pseudoephedrin không được để đóng băng.

Pseudoephedrin sulfat dạng viên giải phóng kéo dài nên bảo quản ở 2 - 25^{o}C và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều pseudoephedrin thường thấy bởi các dấu hiệu đặc trưng sau: Đau đầu, giãn đồng tử, nôn, buồn nôn, vã mồ hôi, tăng huyết áp, ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim, kích động, loạn thần và động kinh.

Chảy máu nội sọ, được cho là do tác dụng trực tiếp lên mạch máu não, cũng đã được báo cáo.

Điều trị quá liều pseudoephedrin chủ yếu là loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể (dùng than hoạt) và điều trị hỗ trợ. Không dùng ipeca vì nguy cơ gây co giật và tăng áp lực nội sọ. Rửa dạ dày cũng có thể làm tăng áp lực nội sọ. Nếu có tăng áp nội sọ, trước hết phải điều trị tăng huyết áp (dùng natri nitroprusiat). Nếu tim nhanh, dùng esmolol chẹn beta tác dụng ngắn, hoặc labetalol có tác dụng đối kháng cả hai alpha và beta nhưng beta mạnh hơn. Cũng có thể dùng thuốc chẹn calci và nitrat để điều trị tăng huyết áp. Điều trị vật vã, loạn thần bằng benzodiazepin.

PYRANTEL

Tên chung quốc tế: Pyrantel.

Mã ATC: P02C C01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg.

Hỗn dịch uống 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrantel là một thuốc diệt giun có hiệu quả cao với giun đũa *(Ascaris lumbricoides),* giun kim *(Enterobius vermicularis), Trichostrongylus* spp., giun xoắn *(Trichinella spiralis)* và giun móc *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus*), mặc dù tác dụng trên *Necator americanus* không bằng *Ancylostoma duodenale*. Pyrantel không có tác dụng trên giun tóc *Trichuris trichiura.*

Pyrantel có tác dụng phong bế thần kinh - cơ khử cực trên các loại giun nhạy cảm với thuốc thông qua giải phóng acetylcholin và ức chế cholinesterase, kết quả là kích thích receptor nicotinic ở hạch của giun nhạy cảm, làm giun bị liệt cứng.

Sau đó, giun sẽ bị tống ra ngoài do nhu động ruột.

Pyrantel được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều duy nhất 11 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 50 - 130 nanogam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Thuốc hấp thu vào cơ thể, được chuyển hóa một phần ở gan.

Khoảng trên một nửa liều dùng thấy ở dạng không biến đổi trong phân sau khi uống. Dưới 7% liều dùng được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Pyrantel được dùng cho cả người lớn lẫn trẻ em để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun sau đây: giun đũa, giun móc, giun kim, giun *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyrantel.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn ở lứa tuổi này.

Thận trọng

Cần thận trọng với người bệnh bị tổn thương chức năng gan.

Vệ sinh thật kỹ nơi ở và quần áo để diệt hết trứng giun kim đề phòng tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Việc dùng pyrantel cho người có thai còn chưa được nghiên cứu kỹ. Cho đến nay chưa thấy thông báo về nguy hại cho trẻ sơ sinh khi bà mẹ đã dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên chỉ nên dùng khi thật cần thiết sau 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa với mức độ nào, nhưng do thuốc được hấp thu rất kém nên nồng độ thuốc trong sữa có thể không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng có hại của pyrantel thường nhẹ và thoáng qua. Pyrantel dung nạp tốt và không làm biến màu niêm mạc miệng khi uống, cũng như không làm quần áo bị biến màu khi dính bẩn phân.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn (4%), ỉa chảy (4%), đau bụng (4%), nôn (2%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (3%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt.

Thần kinh trung ương: Tình trạng buồn ngủ, có người lại mất ngủ, chóng mặt, hoa mắt.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng aspartat aminotransferase (AST).

Liều lượng và cách dùng

Pyrantel thường dùng dưới dạng muối pamoat (còn gọi là embonat). Hàm lượng tính theo pyrantel base; 2,9 g pyrantel embonat tương đương với 1 g pyrantel.

Nhiễm giun đũa, giun kim, giun móc, giun *Trichostrongylus:* Dùng liều duy nhất 10 mg (dạng base)/kg. Hiệu quả diệt giun sẽ cao hơn nếu nhắc lại liều trên sau 2 - 4 tuần điều trị.

Nhiễm giun móc: Dùng liều duy nhất 20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày liên tiếp; hoặc 10 mg/kg/ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Nhiễm giun đũa đơn độc: Dùng liều duy nhất 5 mg/kg. Trong chương trình điều trị cho toàn dân chống nhiễm giun đũa: dùng liều duy nhất 2,5 mg/kg, 3 – 4 lần trong 1 năm.

Nhiễm giun xoắn: Dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tiếp.

Tốt nhất là dùng thuốc giữa các bữa ăn, trước và sau khi dùng thuốc không cần phải theo chế độ ăn uống đặc biệt, không nhịn đói và không cần dùng thêm thuốc tẩy.

Tương tác thuốc

Piperazin và pyrantel pamoat có tác dụng đối kháng trên giun nên không dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30ºC, tránh ẩm.

Thời gian bảo hành: 36 tháng.

Thông tin quy chế

Pyrantel có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

RAMIPRIL

Tên chung quốc tế: Ramipril.

Mã ATC: C09A A05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Viên nang: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ramipril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzyme), có tác dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ captopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (pro-drug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của ramipril là do thuốc ức chế ACE làm giảm tốc độ chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh. Do đó thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi gây ra hạ huyết áp. Giảm nồng độ angiotensin II gây giảm tiết aldosteron, dẫn đến tăng thải natri và thải dịch, đồng thời tăng nhẹ kali huyết thanh. Bên cạnh đó, ramipril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn có thể tác động lên hệ thống kallikrein-kinin (làm giảm phân hủy dẫn đến tăng nồng độ bradykinin) và làm tăng tổng hợp prostaglandin cũng là các yếu tố làm giảm huyết áp.

Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức cản mạch ngoại vi, giảm tiền gánh do làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch phổi, cải thiện cung lượng tim và dung nạp gắng sức.

Hiện nay trên thị trường có tới 12 loại thuốc ức chế ACE. Thường các thuốc này khác nhau về dược động học và hiệu quả điều trị. Các thuốc đều có tác dụng chẹn enzym chuyển angiotensin I sang angiotensin II như nhau và có các chỉ định điều trị, tác dụng phụ và chống chỉ định tương tự nhau. Tuy nhiên, việc quan trọng là phải lựa chọn loại thuốc và liều lượng cho phù hợp với người bệnh nhằm đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Ramipril là một thuốc ức chế ACE tác dụng kéo dài. *In vitro,* ramiprilat có tác dụng mạnh hơn captopril và enalapril. Ramipril đã được kiểm nghiệm tốt trong nghiên cứu HOPE (Heart Outcome Preventative Evaluation) về: Suy tim lâm sàng sớm sau nhồi máu cơ tim, bảo vệ thận và dự phòng tim mạch.

Dược động học

Sau khi uống có ít nhất 50 - 60% liều dùng được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng tới mức độ nhưng có thể làm chậm tốc độ hấp thu. Ramipril được chuyển hóa ở gan thành ramiprilat - chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa khác đều bất hoạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Sau khi uống 1 liều, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 1 đến 2 giờ, đạt hiệu quả tối đa 4 - 6,5 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Tuy nhiên, để thuốc phát huy đầy đủ hiệu quả điều trị cần dùng thuốc vài tuần.

Ramiprilat gắn protein huyết tương khoảng 56%. Ramipril được thải trừ qua thận dưới dạng ramiprilat, dạng các chất chuyển hóa khác, và cả dạng không đổi.

Khoảng 40% liều dùng được tìm thấy trong phân, do thuốc thải trừ qua mật và cả do phần không được hấp thu. Nửa đời tích lũy ramiprilat có hiệu quả sau khi dùng nhiều liều ramipril với liều 5 - 10 mg là 13 đến 17 giờ, nhưng sẽ kéo dài hơn nhiều khi dùng liều 1,25 - 5 mg hàng ngày; sự khác biệt này có liên quan đến nửa đời cuối cùng dài kết hợp với quá trình gắn bão hòa với ACE. Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận.

Chỉ định

Tăng huyết áp, nhất là ở người tăng huyết áp có suy tim, sau nhồi máu hoặc có nguy cơ cao bệnh động mạch vành, đái tháo đường, suy thận hoặc tai biến mạch não.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim để giảm nguy cơ tử vong trên các bệnh nhân có huyết động ổn định và có biểu hiện lâm sàng của suy tim trong vòng một vài ngày sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Điều trị triệu chứng, thường cùng với glycosid trợ tim, lợi tiểu, chẹn beta.

Suy tim sung huyết do suy thất trái.

Dự phòng tai biến tim mạch (để giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) trên các bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ tim mạch cao như người có bệnh sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch ngoại biên, đái tháo đường, tăng cholesterol huyết thanh và/hoặc giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol).

Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Phụ nữ mang thai.

Tiền sử phù mạch do sử dụng thuốc ACE.

Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tác dụng trên tim mạch:

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril hiếm khi gây tụt huyết áp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng. Tuy nhiên triệu chứng tụt huyết áp vẫn có thể xảy ra, đặc biệt trên các bệnh nhân mất muối và/hoặc mất nước nặng do sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài, do chế độ ăn giảm muối, do thẩm phân máu, ỉa chảy hoặc nôn. Cần bù muối và/hoặc nước trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Tụt huyết áp mạnh có thể xảy ra trên bệnh nhân suy tim sung huyết (có hoặc không đi kèm với suy thận), gây ra thiểu niệu và/hoặc tăng nitơ máu, thậm chí suy thận cấp và/hoặc tử vong (hiếm gặp). Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân ít nhất 2 tuần khi bắt đầu điều trị bằng ramipril hoặc thuốc lợi tiểu và khi hiệu chỉnh liều một trong hai thuốc.

Tác dụng trên huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận (nhất là trên những bệnh nhân đồng thời mắc kèm các bệnh tạo keo như lupus ban đỏ hệ thống hay xơ cứng bì).

Cần lưu ý giám sát chặt chẽ bạch cầu trên các bệnh nhân này, đặc biệt nếu có suy thận.

Tác dụng trên gan:

Các thuốc ức chế ACE có thể gây ra (hiếm gặp) vàng da do tắc mật, tiến triển thành hoại tử gan - có nguy cơ đe dọa tính mạng. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE (kể cả ramipril), nếu có biểu hiện vàng da hoặc tăng enzym gan rõ cần ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng mẫn cảm như phản ứng kiểu phản vệ và phù mạch là những phản ứng nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Phù mạch ở đầu và cổ liên quan đến phù nề lưỡi, thanh môn hay thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Nếu thấy xuất hiện khò khè ở thanh quản hoặc phù mặt, lưỡi, thanh môn, cần ngừng ngay ramipril và tiến hành các trị liệu thích hợp (ví dụ như dùng epinephrin). Phù mạch ở ruột, thường có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm nôn/buồn nôn), chẩn đoán bằng chụp CT hay siêu âm ổ bụng. Các triệu chứng này thường hết sau khi ngừng các thuốc ức chế enzym chuyển. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù mạch ở ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau vùng bụng khi đang điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển.

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) có thể gây suy giảm chức năng thận và thậm chí (hiếm gặp) gây suy thận và/hoặc tử vong trên các bệnh nhân nhạy cảm (ví dụ bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc nhiều vào hoạt tính hệ RAA như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng).

Suy giảm chức năng thận, biểu hiện bằng tăng tạm thời urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh có thể gặp khi sử dụng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trên các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân một cách chặt chẽ trong một vài tuần đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ảnh hưởng đến kali máu:

Có thể gặp tăng kali máu, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết thanh (lợi tiểu giảm thải kali, bổ sung kali, thuốc có chứa muối kali...).

Ho:

Có thể gặp ho dai dẳng, thường hết sau khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/sử dụng thuốc gây mê:

Tụt huyết áp có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE phải phẫu thuật hoặc trong quá trình gây mê bằng các thuốc có nguy cơ gây tụt huyết áp. Có thể xử trí tình trạng tụt huyết áp trên các bệnh nhân này bằng bù dịch.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không phát hiện được ramipril và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ sau khi người mẹ dùng đơn liều 10 mg ramipril. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều. Do tiềm ẩn nguy cơ tai biến nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, phụ nữ sử dụng ramipril không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp: Ho khan, ho dai dẳng.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Sốt, trầm cảm, ngất.

Tim mạch: Tụt huyết áp, tụt huyết áp thế đứng, đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

Da: Ban da, ngứa.

Khác: Suy thận, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan mật: Ứ mật, vàng da, suy gan.

Phù mạch: Đầu chi, mặt, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

Điện giải: Tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp phù mạch ở lưỡi, thanh môn hay thanh quản cần ngừng ngay thuốc và cho bệnh nhân nhập viện, dùng epinephrin tiêm dưới da (hoặc tiêm tĩnh mạch - hiếm khi cần thiết), dùng diphenhydramin hydroclorid và hydrocortison đường tĩnh mạch.

Khi gặp phù mạch ở mặt hay ở niêm mạc miệng, môi, thường chỉ cần ngừng thuốc, ít khi cần phải có các biện pháp điều trị hỗ trợ khác, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng.

Xử trí một số ADR khác, xem thêm phần thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần. Cứ sau khoảng từ 2 tuần trở lên nếu huyết áp giảm không đạt yêu cầu thì có thể tăng dần liều. Liều thường dùng 2,5 - 5 mg, ngày một lần. Liều tối đa 10 mg, ngày một lần. Nếu huyết áp không đáp ứng khi điều trị ramipril đơn độc, có thể phải phối hợp với 1 thuốc lợi tiểu.

Do các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị, liều đầu tiên nên dùng vào buổi tối trước khi đi ngủ. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên ngừng lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril và có thể dùng lại sau đó nếu cần thiết. Trong suy tim, nếu ngừng lợi tiểu, có nguy cơ phù phổi cấp, phải theo dõi sát.

Suy tim sung huyết: Điều trị bổ trợ liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần, sau đó tăng dần liều. Cứ sau mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa thấy tác dụng và nếu bệnh nhân có thể dung nạp được thì tăng dần liều đến tối đa 10 mg mỗi ngày (liều 2,5 mg hoặc cao hơn có thể uống 1 - 2 lần mỗi ngày).

Trong điều trị suy tim, các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp nặng trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu quai, nhưng nếu ngừng thuốc lợi tiểu lại có nguy cơ gây phù phổi bật ngược. Do đó, khi bắt đầu điều trị ramipril cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nếu bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, cần giảm liều trước khi bắt đầu ramipril.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim: (bắt đầu sử dụng trong bệnh viện 3 - 10 ngày sau nhồi máu): Bắt đầu 2,5 mg/lần, ngày hai lần, 2 ngày sau tăng dần tới 5 mg/lần, ngày hai lần, nếu dung nạp được. Liều duy trì 2,5 - 5 mg/lần, ngày hai lần.

Lưu ý: Nếu bệnh nhân không dung nạp được với liều ban đầu 2,5 mg, dùng liều 1,25 mg/lần, ngày hai lần trong hai ngày, rồi tăng lên thành 2,5 mg/lần, ngày hai lần, sau đó 5 mg/lần, ngày hai lần.

Dự phòng tai biến tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao: Liều ban đầu 2,5 mg ngày một lần, 1 tuần sau tăng liều thành 5 mg ngày một lần, tiếp tục tăng sau mỗi 3 tuần đến liều 10 mg ngày một lần.

Liều lượng trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan thận:

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, liều ban đầu của ramipril không được quá 1,25 mg mỗi ngày. Cần thận trọng khi dùng liều cao hơn trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy thận, liều duy trì

không được quá 5 mg mỗi ngày; trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) liều duy trì không được quá 2,5 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu: Tương tác theo cả cơ chế dược động học và dược lực học, gây tụt huyết áp.

Các thuốc chống viêm không steroid: Tương tác dược lực học, gây giảm chức năng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh: Tương tác dược lực học, gây ra tác dụng cộng hợp làm tăng kali huyết.

Lithi: Tương tác dược động học, làm tăng nồng độ và độc tính trên lâm sàng của lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30$_o$C), trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Thuốc đã hòa với nước (hoặc nước ép) có thể bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ trong tủ lạnh.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều chủ yếu là truyền dịch làm tăng thể tích tuần hoàn khi bệnh nhân có tụt huyết áp và thiết lập quy trình bù nước và cân bằng điện giải.

Thông tin quy chế

Ramipril có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin.

Mã ATC: J04A B02.

Loại thuốc: Kháng sinh đặc trị lao và phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 mg, 300 mg và 150 mg, màu nâu đỏ; lọ 120 ml, nhũ dịch 1% để uống; lọ 600 mg dạng bột đông khô màu đỏ để pha tiêm, kèm ống 10 ml dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rifampicin là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất từ rifamycin B.

Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium.* Ở nồng độ 0,005 - 0,2 microgam/ml, rifampicin ức chế *in vitro* sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis.* Trong số các *Mycobacterium, M. kaesaii,* bị ức chế ở nồng độ 0,25 - 1 microgam/ml. Đa số các chủng *Mycobacterium scrofulaceum,*

Mycobacterium intracellulare và *Mycobacterium avium* bị ức chế ở nồng độ 4 microgam/ml và một số kháng ở nồng độ 16 microgam/ml. *Mycobacterium fortuitum* rất kháng thuốc. Rifampicin làm tăng hoạt tính *in vitro* của streptomycin và isoniazid nhưng không làm tăng hoạt tính của ethambutol, đối với *Mycobacterium tuberculosis.* Rifampicin có tác dụng diệt khuẩn ở trực khuẩn đang tích cực nhân lên cũng như ở pha nghỉ. Rifampicin cũng có tác dụng đều đặn đến *Mycobacterium leprae* và *Mycobacterium bovis*.

Ngoài ra, rifampicin là 1 kháng sinh phổ rộng, *in vitro* có tác dụng tốt đối với đa số vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm như *E. coli, Pseudomonas, Proteus* indol dương tính và indol âm tính và *Klebsiella*. Rifampicin rất tác dụng đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính nồng độ diệt khuẩn từ 3 - 12 nanogam/ml. Thuốc cũng rất tác dụng đối với *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*, nồng độ ức chế tối thiểu: 0,1 - 0,8 microgam/ml. Rifampicin cũng ức chế rất nhiều các chủng *Legionella* ở môi trường nuôi cấy và trên mô hình súc vật. Thuốc ít có tác dụng đối với cầu khuẩn ruột và các *Enterobacteriaceae* kháng thuốc.

Kháng thuốc

Các vi khuẩn, bao gồm cả *Mycobacterium*, có thể phát triển kháng thuốc nhanh *in vitro* trong một quá trình một bậc. Trong đa số trường hợp, kháng thuốc là do đột biến. Do đó thuốc không được dùng đơn trị mà phải phối hợp nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao. Rifampicin đã từng được dùng đơn trị ngắn ngày (không quá 2 ngày) để dự phòng viêm màng não do não mô cầu ở người mang mầm bệnh nhưng đã có một số thất bại do xuất hiện chủng kháng thuốc sau 2 ngày điều trị.

Rifampicin không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng kháng thuốc phát triển rất nhanh đặc biệt khi dùng đơn độc và lạm dụng. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Cơ chế tác dụng của rifampicin: Không giống như các kháng sinh khác.

Rifampicin ức chế hoạt tính enzym tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn *Mycobacterium* và các vi khuẩn khác bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

Dược động học

Rifampicin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Khi uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 microgam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Liên kết với protein huyết tương 80%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố bằng 1,6 ± 0,2 lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn có hoạt tính (25-O-desacetyl-rifampicin). Các chất chuyển hóa

khác đã xác định được là rifampin quinon, desacetyl-rifampin quinon, và 3-formyl-rifampin.

Rifampicin thải trừ qua mật, phân và nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan.

60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% dẫn chất 3- formyl không còn hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ. Nửa đời kéo dài ở người suy gan.

Chỉ định

Điều trị tất cả các thể lao bao gồm cả lao màng não, thường phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin để phòng trực khuẩn đột biến kháng thuốc.

Điều trị phong: Đối với nhóm phong ít vi khuẩn, theo phác đồ kết hợp 2 thuốc, phải phối hợp rifampicin với thuốc trị phong dapson. Đối với nhóm phong nhiều vi khuẩn, theo phác đồ 3 thuốc, phối hợp rifampicin với dapson và clofazimin.

Một số chỉ định khác:

Phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* kể cả các chủng đã kháng methicilin và đa kháng (phối hợp với các thuốc chống tụ cầu).

Nhiễm *Mycobacterium* không điển hình (*M. avium*) ở người bệnh AIDS cũng phải phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác cũng giống như điều trị lao.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rifampicin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở những người nhạy cảm, do một cơ chế có liên quan tới việc gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} ở gan.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp với các thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir (xem tương tác).

Thận trọng

Sau khi nghỉ thuốc một thời gian, nếu muốn cho điều trị lại rifampicin, nên cho liều tăng dần. Ở người lớn có thể bắt đầu cho 150 mg/ngày, liều tăng dần mỗi ngày 150 mg cho tới khi đạt tới liều có ích. Phải theo dõi chức năng thận, huyết học.

Với người suy gan, phải theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa

acid delta-amino levulinic synthetase. Cũng do hệ thống enzym ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh chưa hoàn thiện, nên chỉ dùng rifampicin cho các người bệnh này khi thật cần thiết.

Dùng rifampicin phối hợp với isoniazid và pyrazinamid sẽ làm tăng độc tính với gan. Cần phải cân nhắc giữa nguy cơ gây tai biến và nhu cầu điều trị.

Khi tiêm truyền tĩnh mạch phải cẩn thận, tránh thoát mạch.

Phải báo trước cho người bệnh biết rằng phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc, để tránh lo lắng không cần thiết. Kính sát tròng có thể bắt màu vĩnh viễn.

Thời kỳ mang thai

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể xuất huyết do giảm prothrombin - huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Vì vậy để tránh xuất huyết, dùng thêm vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh.

Các thí nghiệm trên súc vật cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật ở xương. Vì vậy rifampicin chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét cẩn thận các rủi ro và nhu cầu.

Thời kỳ cho con bú

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ, nhưng hầu như không xảy ra nguy cơ với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: Ngủ gà, mất điều hòa, khó tập trung ý nghĩ.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoáng qua.

Mắt: Viêm kết mạc xuất tiết.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Rét run, sốt.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Suy thận nặng.

Cơ: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng miễn dịch toàn thân, như rét run, sốt, hiếm gặp trong thời gian điều trị liên tục. Trong trường hợp có ban hoặc xuất huyết hoặc đột ngột giảm chức năng thận thì phải ngừng rifampicin ngay (hay gặp trong điều trị gián đoạn). Giảm chức năng thận trước khi dùng rifampicin không cản trở việc điều trị, tuy nhiên cần phải giảm liều (các lần uống cách xa nhau). Với người bệnh cao tuổi, người nghiện rượu hoặc bị các bệnh về gan sẽ tăng nguy cơ độc với gan, nhất là khi rifampicin kết hợp với isoniazid.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị lao: Phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, streptomycin, ethambutol theo phác đồ ở chuyên luận pyrazinamid.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em: 10 mg/kg, tối đa 600 mg, ngày 1 lần hoặc 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị phong: Phải phối hợp với các thuốc điều trị phong khác như dapson và clofazimin.

Với nhóm người bệnh nhiều vi khuẩn: Dùng liên tục 24 tháng theo phác đồ sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 100 mg, 1 lần/tháng hoặc 100 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 25 mg, 1 lần/ngày; từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 150 - 200 mg, 1 lần/tháng hoặc 150 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày; với người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 300 mg, 1 lần/tháng hoặc 50 mg/ngày, 1 lần/tuần và dapson 100 mg 1 lần/ngày.

Với nhóm người bệnh ít vi khuẩn, dùng liên tục 6 tháng như sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và dapson 25 mg, 1 lần/ngày; từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày; với người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và dapson 100 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng viêm màng não*:*

Do *Haemophilus influenzae:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 10 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 20 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Do *Neisseria meningitidis:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 5 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 10 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Điều trị tụ cầu vàng kháng methicilin: Vancomycin tiêm tĩnh mạch cứ 12 giờ tiêm 1 gam, kèm theo uống rifampicin 600 mg, 12 giờ/lần và uống natri fusidat 500 mg, 8 giờ/lần. Đợt điều trị từ 2 - 6 tuần, tùy thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn.

Cách dùng:

Uống: Nên uống rifampicin vào lúc đói với 1 cốc nước đầy (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Tuy nhiên nếu bị kích ứng tiêu hóa thì có thể uống sau khi ăn. Uống thuốc duy nhất vào 1 lần trong ngày.

Tiêm: Chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch và tránh thoát mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da.Thuốc tiêm chỉ dành cho những trường hợp Lao nặng hoặc không thể cho thuốc qua đường uống (bệnh nhân hôn mê, nôn) hoặc nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện do tụ cầu vàng, epidermidis, chủng đa kháng, *Enterococcus faecalis* đã thất bại khi điều trị thông thường, hoặc đã kháng với các kháng sinh khác. Cần phải kết hợp với kháng sinh khác.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Hòa 600 mg thuốc vào 10 ml dung môi, rồi pha vào 500 ml dung dịch dextrose 5% (là tốt nhất), hoặc nước muối sinh lý và truyền tĩnh mạch chậm, thời gian truyền trong 3 giờ. Cũng có thể pha thuốc vào 100 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong thời gian 30 phút.

Thuốc tiêm: Liều dùng trong Lao giống như liều uống. Người lớn trẻ em trung bình 10 mg/kg/ngày truyền ngày 1 lần.

Nhiễm khuẩn Gram âm hoặc Gram dương sơ sinh: 15 - 20 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Giống liều người lớn. Người lớn: 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Suy gan: Giảm liều thí dụ 5 mg/kg/ngày/1 lần.

Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin, 30 ml/phút, liều cho thưa ra. Ngày thẩm phân máu: liều như không suy thận.

Tương tác thuốc

Đa số các tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng của 1 số thuốc khi dùng đồng thời.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp rifampicin với:

Thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir: Giảm nồng độ huyết tương và hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan.

Delavirdin: Giảm nhiều nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc delavirdin do tăng chuyển hóa ở gan.

Các thuốc nên tránh dùng phối hợp với rifampicin là isradipin, nifedipin và nimodipin.

Các thuốc sau đây khi phối hợp với rifampicin thì cần phải điều chỉnh liều: Viên uống tránh thai, ciclosporin, diazepam, digitoxin, thuốc chống đông máu dẫn chất dicoumarol, disopyramid, doxycyclin, phenytoin, các glucocorticoid, haloperidol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, cloramphenicol, theophylin, verapamil...

Một số thuốc khi dùng với rifampicin sẽ làm giảm hấp thu của rifampicin như: Các kháng acid, bentonit, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau 8 - 12 giờ.

Ngoài ra isoniazid và các thuốc có độc tính với gan khi dùng phối hợp với rifampicin sẽ làm tăng nguy cơ gây độc tính với gan nhất là người suy gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bột rifampicin để pha tiêm có màu nâu đỏ. Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng. Dung dịch tiêm bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Nhũ dịch 1% để uống bảo quản được 4 tuần ở nhiệt độ phòng hoặc tủ lạnh 2 – $8^{o}C$.

Viên nang nên bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Rifampicin dùng tiêm truyền có thể pha loãng tiếp trong dung dịch dextrose 5% hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%. Không được pha trong các dung dịch khác. Chỉ được tiêm truyền khi dung dịch trong suốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Buồn nôn, nôn, ngủ lịm nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng.

Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid base chưa được rõ.

Xử trí: Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thẩm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

Thông tin quy chế

Rifampicin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

RISPERIDON

Tên chung quốc tế: Risperidone.

Mã ATC: N05A X08.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg.

Dung dịch để uống: 1 mg/ml.

Thuốc tiêm 25 mg, 37,5 mg, 50 mg: dung dịch treo giải phóng kéo dài để tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Risperidon là thuốc chống loạn thần không điển hình loại benzisoxazol (còn gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai). Thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc với thụ thể serotonin typ 2 (5-HT_2) và với thụ thể dopamin typ 2 (D_2). Risperidon cũng gắn với thụ thể adrenergic $alpha_1$, và ở một mức độ ít hơn với thụ thể histamin H_1 và thụ thể adrenergic $alpha_2$. Thuốc không có ái lực với thụ thể cholinergic. Tuy thuốc ít có khuynh hướng gây ra hội chứng Parkinson, nhưng loạn trương lực cơ và chứng đứng ngồi không yên (akathisia) đã xảy ra. Theo giả thuyết truyền thống, thuốc chống loạn thần tác dụng thông qua thuốc ức chế thụ thể dopamin D_2 và tác dụng ngoại tháp có hại cũng do chẹn thụ thể dopamin D_2 ở thể vân (striatum). Giống như clozapin, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể 5-HT_2 và cũng giống như haloperidon, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể D_2 dopamin. Cơ chế chính xác của tác dụng chống loạn thần chưa biết rõ, nhưng tỏ ra phức tạp hơn nhiều so với phần lớn các thuốc chống loạn thần khác. Không rõ tác dụng chống loạn thần của risperidon là do tác dụng đến thụ thể D_2 dopamin hay ở một vị trí khác. Có thể một số tác dụng mạnh khác của risperidon đã bù đắp cho hoạt tính của D_2 để tạo ra tính chất "không điển hình của thuốc". Trong khi các thuốc chống loạn thần điển hình là những chất đối kháng dopamin, thì sự thêm tính đối kháng serotonin (5-HT_2) làm tăng hiệu quả đối với các triệu chứng âm của bệnh tâm thần phân liệt và có thể làm giảm các triệu chứng ngoại tháp. Tuy vậy, nếu liều risperidon vượt quá 6 mg/kg/ngày thường có thể gây ra tác

dụng ngoại tháp. Risperidon có tác dụng an thần, do đó có thể có tương tác với thuốc giảm đau và an thần. Trong nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở người bị tâm thần phân liệt, risperidon uống ít nhất cũng hiệu quả bằng các thuốc chống loạn thần điển hình (như haloperidol) hoặc không điển hình (như olanzapin), nhưng risperidon có hiệu quả hơn haloperidol trong ngăn chặn tái phát ở bệnh nhân ngoại trú sau điều trị ít nhất 1 năm bằng một trong hai thuốc trên. Risperidon đặc biệt hữu ích đối với người bệnh đã dùng các thuốc chống loạn thần điển hình mà bị phản ứng ngoại tháp vì risperidon ít gây ra phản ứng này. Đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ, risperidon làm tăng tai biến mạch não.

Risperidon đã được chấp thuận ở nhiều nước để điều trị tâm thần phân liệt.

Dược động học

Risperidon được hấp thu tốt khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu. Risperidon được chuyển hóa nhiều trong gan qua xúc tác của cytochrom P_{450} II D6 thành một chất chuyển hóa chủ yếu, có hoạt tính là 9-hydroxyrisperidon. Chất này có hiệu lực bằng risperidon về hoạt tính gắn với thụ thể và có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Sau khi uống risperidon, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Sinh khả dụng uống là 66 ± 28% ở người có chuyển hóa mạnh, và cao hơn ở người có chuyển hóa yếu. Mức độ gắn với protein huyết tương là 89% đối với risperidon và 77% đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Thể tích phân bố của risperidon là 1 - 2 lít/kg. Ở người có chuyển hóa mạnh, nửa đời của risperidon là 3,2 ± 0,8 giờ, mức đào thải qua nước tiểu là 3 ± 2% và độ thanh thải là 5,5 ± 2 ml/phút/kg. Chất chuyển hóa có hoạt tính, 9-hydroxyrisperidon có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu và ở một mức độ ít hơn qua phân. Risperidon và chất chuyển hóa 9-hydroxyrisperidon cả hai đều vào sữa mẹ.

Chỉ định

Các bệnh loạn thần, đặc biệt tâm thần phân liệt cấp tính và mạn tính.

Điều trị ngắn ngày các đợt hưng cảm cấp từ vừa đến nặng.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 - 11 tuổi.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, chế phẩm có thuốc phiện hoặc rượu.

Có tiền sử mẫn cảm với chế phẩm.

Thận trọng

Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra hạ huyết áp thế đứng và ngất trong khi điều trị với risperidon bằng cách hạn chế liều ban đầu ở 1 mg, ngày 2 lần, cho người lớn bình thường, và 0,5 mg, ngày 2 lần, cho người cao tuổi hoặc người suy nhược, người có suy giảm chức năng thận hoặc gan, và người dễ bị hoặc có nguy cơ bị hạ huyết áp. Ở người có bệnh tim mạch (xơ cứng động mạch nặng, suy tim, rối

loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, hoặc những trạng thái dễ bị hạ huyết áp (ví dụ, mất nước, giảm lưu lượng máu, liệu pháp chống tăng huyết áp đồng thời), và ở người có tiền sử động kinh, co cứng cơ hoặc hội chứng Parkinson, cần phải dùng liều thấp hơn và bắt đầu điều trị với liều thấp. Vì risperidon có thể làm rối loạn khả năng phán đoán, suy nghĩ và kỹ năng vận động, người bệnh không nên vận hành những máy móc nguy hiểm, kể cả xe gắn động cơ, cho tới khi biết chắc là risperidon không gây tác dụng không mong muốn nêu trên.

Người đái tháo đường hoặc người có nhiều nguy cơ bị đái tháo đường (béo, gia đình có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường…) khi dùng bất cứ một thuốc không điển hình nào bao gồm cả risperidon phải theo dõi sát glucose huyết.

Người bị hội chứng Parkinson hoặc sa sút trí tuệ khi dùng các thuốc chống loạn thần bao gồm cả risperidon có thể tăng nhạy cảm với thuốc chống loạn thần.

Biểu hiện lâm sàng: Lú lẫn, mất thăng bằng dễ ngã, triệu chứng ngoại tháp. Cần theo dõi sát.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người có tiền sử co giật.

Thận trọng khi cho người cao tuổi bị sa sút trí tuệ uống thuốc vì có thể bị sặc hít vào phổi.

Thuốc dùng cho trẻ em, phải theo dõi cân nặng, thuốc làm tăng tiết prolactin.

Nhà sản xuất cho rằng tác dụng lâu dài của risperidon đến sự phát triển và trưởng thành của trẻ chưa được biết đầy đủ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng risperidon cho người trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng risperidon không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn thường gặp trong khi điều trị với risperidon là lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, táo bón, buồn nôn, khó tiêu, viêm mũi, ban và nhịp tim nhanh. Những tác dụng không mong muốn thường gặp khi ngừng thuốc gồm triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, tăng động, ngủ gà và buồn nôn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, tăng kích thích, lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, nhức đầu, hội chứng Parkinson.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, đau bụng, chán ăn, tăng tiết nước bọt, đau răng.

Hô hấp: Viêm mũi, ho, viêm xoang, viêm họng, khó thở.

Da: Ban, da khô, tăng tiết bã nhờn.

Thần kinh - cơ - xương - khớp: Đau khớp.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế.

Mắt: Nhìn mờ.

Khác: Đau lưng, đau ngực, sốt, mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, loạn chức năng sinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: Giảm tập trung, trầm cảm, lãnh đạm, phản ứng tăng trương lực, sảng khoái, tăng dục tình, mất trí nhớ, nói khó, chóng mặt, trạng thái sững sờ, dị cảm, lú lẫn.

Tiêu hóa: Đầy hơi, tiêu chảy, tăng ngon miệng, viêm miệng, phân đen, khó nuốt, trĩ, viêm dạ dày.

Hô hấp: Thở nhanh, co thắt phế quản, viêm phổi, thở rít.

Da: Tăng hoặc giảm ra mồ hôi, trứng cá, rụng tóc lông.

Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, phù, blốc nhĩ - thất, nhồi máu cơ tim.

Mắt: Rối loạn điều tiết, khô mắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng hoặc giảm thể trọng, tăng creatin phosphokinase, khát, đái tháo đường, tiết sữa không thuộc kỳ cữ, mất kinh, đau kinh, to vú đàn ông.

Tiết niệu - sinh dục: Đái dầm, đái ra máu, đái khó, đau vú phụ nữ, chảy máu giữa kỳ kinh nguyệt, chảy máu âm đạo.

Huyết học: Chảy máu cam, ban xuất huyết, thiếu máu.

Khác: Rét run, khó chịu, triệu chứng giống bệnh cúm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy risperidon khác các dẫn chất của phenothiazin về hóa học, risperidon có thể gây ra nhiều ADR của phenothiazin, nhưng không phải tất cả. ADR của risperidon và của phenothiazin có nhiều và có thể liên quan đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tuy các ADR này thường hồi phục được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR có thể không hồi phục và hiếm hơn, có thể tử vong.

Nguyên nhân phần lớn được cho là do ngừng tim hoặc ngừng thở do mất phản xạ hầu, còn một số tử vong không xác định được nguyên nhân được cho là tại thuốc.

Nếu thấy hội chứng an thần kinh ác tính, một phức hợp triệu chứng có thể gây tử vong với những biểu hiện đặc trưng là giảm trương lực cơ, trạng thái sững sờ, sốt, huyết áp không ổn định, myoglobin - huyết xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và điều trị với dantrolen hoặc bromocriptin.

Nếu người bệnh cần điều trị với thuốc chống loạn thần sau khi khỏi hội chứng an thần kinh ác tính, phải xem xét cẩn thận việc dùng lại thuốc. Phải theo dõi cẩn thận, vì hội chứng này có thể tái phát.

Không có liệu pháp đối với loạn động muộn, có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với thuốc chống loạn thần, mặc dù hội chứng này có thể thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn, nếu ngừng dùng thuốc. Nếu dấu hiệu và triệu chứng của loạn động muộn xuất hiện ở người bệnh điều trị với risperidon, cần ngừng thuốc. Tuy vậy, một số người bệnh vẫn có thể cần điều trị với risperidon, mặc dù có hội chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Risperidon uống: Uống làm 1 lần hoặc 2 lần trong ngày. Uống lúc no hay đói, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường tiêu hóa của risperidon. Nếu buồn ngủ nhiều, uống 1 lần vào lúc đi ngủ. Dung dịch treo có thể uống với nước, nước cam, cà phê, sữa. Không được uống với nước ngọt, cola, nước chè.

Risperidon tiêm để tiêm bắp (không được tiêm tĩnh mạch). Dung dịch pha xong phải tiêm ngay. Nếu quá 2 phút, phải lắc kỹ trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào mông cách 2 tuần 1 lần và mỗi lần tiêm cần đổi vị trí tiêm.

Liều lượng:

Tâm thần phân liệt: Liều uống: Liều do nhà sản xuất khuyến cáo: Người lớn, liều đầu tiên ngày thứ nhất: 2 mg uống làm 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ hai: 4 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ ba: 6 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Từ ngày thứ 4 trở đi, liều sẽ duy trì không đổi hoặc điều chỉnh theo người bệnh nếu cần. Liều lượng tối ưu thông thường: 4 - 8 mg/ngày uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm lâm sàng gần đây, cho thấy liều thích hợp hơn để điều trị cho phần lớn người bệnh khỏe mạnh bị tâm thần phân liệt như sau: Liều đầu tiên 1 - 2 mg/ngày, tăng dần liều mỗi ngày tăng 0,5 - 1 mg trong vòng 6 - 7 ngày, nếu dung nạp được, cho tới liều đích 4 mg/ngày.

Vì nồng độ ổn định của 9-hydroxyrisperidon (chất chuyển hóa có hoạt tính) trong huyết tương có thể chưa đạt được trong 7 ngày, nên thường điều chỉnh liều lượng phải thực hiện ít nhất cách nhau 7 ngày. Đối với người trẻ và đối với người điều trị lần đầu, liều đầu tiên có thể thấp hơn (thí dụ 1 mg/ngày) và điều chỉnh liều chậm hơn cho tới liều đích đầu tiên 2mg/ngày; sau đó, liều có thể điều chỉnh tới 4 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng để đạt được liều nhỏ nhất có hiệu quả với phản ứng phụ ít nhất. Những người bệnh này thường có liều tối ưu risperidon từ 1 – 3 mg/ngày. Một số người bệnh điều trị lần đầu bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp một khi liều tăng trên 2 mg/ngày. Phải giảm liều khi bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp.

Nhà sản xuất cho rằng liều vượt quá 6 mg/ngày (chia làm 2 lần uống trong ngày) không hiệu quả hơn mà còn gây nhiều phản ứng phụ. Độ an toàn của liều vượt quá 16 mg/ngày chưa được xác định.

Thời gian điều trị tối ưu bằng risperidon uống hiện nay chưa biết, nhưng điều trị duy trì bằng risperidon uống liều 2 - 8 mg/ngày tỏ ra có hiệu quả tới 2 năm. Người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ để quyết định có tiếp tục điều trị nữa không.

Liều tiêm bắp: Người lớn: 25 mg tiêm bắp sâu, cách 2 tuần/1 lần tiêm. Nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân đầu tiên phải uống risperidon để xác định mức độ dung nạp thuốc trước khi tiêm. Để đảm bảo nồng độ thuốc chống loạn thần trong huyết tương được duy trì trước khi risperidon được giải phóng từ chỗ tiêm, liệu pháp uống risperidon hoặc một thuốc chống loạn thần khác phải cho cùng với mũi tiêm bắp risperidon đầu tiên, và liệu pháp uống phải tiếp tục trong 3 tuần rồi mới ngừng.

Nếu liều 25 mg, dùng 2 tuần/1 lần tiêm mà không đáp ứng, có thể tăng lên 37,5 mg hoặc 50 mg cách 2 tuần tiêm 1 lần. Tuy nhiên, liều không được tăng nhanh hơn mỗi 4 tuần. Tác dụng lâm sàng của liều tăng không thể mong đợi xuất hiện sớm hơn 3 tuần sau mũi tiêm đầu tiên của liều cao hơn. Liều tiêm bắp tối đa không được vượt quá 50 mg mỗi 2 tuần vì liều cao hơn gây nhiều tai biến không mong muốn mà không tăng hiệu quả.

Bệnh lưỡng cực: Điều trị đợt hưng cảm và đợt hỗn hợp của bệnh lưỡng cực: Uống liều đầu tiên 2 - 3 mg uống 1 lần mỗi ngày. Liều có thể tăng hoặc giảm 1 mg/ngày khoảng cách không dưới 24 giờ. Hiệu quả chống hưng cảm (antimanic) ngắn ngày (3 tuần) của risperidon đã được chứng minh với liều lượng từ 1 - 6 mg mỗi ngày. Độ an toàn của liều vượt quá 6 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian tối ưu điều trị bệnh lưỡng cực bằng risperidon chưa biết. Nếu điều trị quá 3 tuần, cần định kỳ đánh giá nguy cơ điều trị kéo dài và lợi ích của thuốc cho từng người bệnh.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 tuổi trở lên: liều đầu tiên uống 0,25 mg/ngày cho trẻ có cân nặng dưới 20 kg và 0,5 mg/ngày cho trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Thuốc có thể cho uống 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày.

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Tối thiểu 4 ngày sau liều đầu tiên, liều có thể tăng tới liều khuyến cáo 0,5 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng < 20 kg và 1 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Sau đó, liều này được duy trì tối thiểu 14 ngày. Đối với bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng, liều có thể tăng cách nhau 2 tuần hoặc hơn, mỗi lần tăng 0,25 mg/ngày đối với bệnh nhân có cân nặng < 20 kg hoặc 0,5 mg/ngày đối với bệnh nhân có cân nặng từ 20 kg trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ < 5 tuổi chưa được xác định. Một khi đã đạt được đáp ứng lâm sàng thỏa đáng, cần cân nhắc giảm liều để đạt được cân bằng giữa hiệu quả và an toàn.

Liều lượng trong suy thận và suy gan, người cao tuổi, hoặc người có nguy cơ bị hạ huyết áp thế đứng

Vì sự đào thải risperidon có thể bị giảm và nguy cơ về tác dụng phụ, đặc biệt là hạ huyết áp thế đứng, tăng lên ở người có suy thận và ở người cao tuổi, nên phải bắt đầu điều trị risperidon với liều giảm bớt, dùng 0,5 mg, ngày 1 hoặc 2 lần và tăng lên khi cần và khi có thể dung nạp được, với lượng gia tăng không quá 0,5 mg, ngày 2 lần; tăng liều quá 1,5 mg, ngày 2 lần, phải được thực hiện ở khoảng cách ít nhất 7 ngày. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo dùng liều đầu tiên 0,25 mg/ngày và tăng dần khi dung nạp được cho người cao tuổi. Không nên duy trì liều vượt quá liều 3 mg/ngày cho người cao tuổi. Cũng cần giảm liều ở người suy gan vì nguy cơ tăng lượng risperidon tự do ở những người bệnh này.

Liều tiêm bắp: Người cao tuổi bị tâm thần phân liệt, 25 mg tiêm bắp sâu cách 2 tuần 1 lần tiêm. Cho uống khi bắt đầu tiêm mũi đầu tiên và tiếp tục cho uống trong 3 tuần rồi ngừng uống.

Tương tác thuốc

Quinidin có thể làm tăng tác dụng blốc nhĩ - thất của risperidon. Risperidon có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chống tăng huyết áp. Risperidon có thể đối kháng với tác dụng của levodopa và thuốc chủ vận dopamin. Việc sử dụng lâu dài carbamazepin cùng với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon.

Việc sử dụng clozapin với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Do những tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương của risperidon, phải dùng liều risperidon thấp hơn khi phối hợp với những thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác và rượu. Trong tất cả những trường hợp này, cần phải điều chỉnh liều lượng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén risperidon ở nhiệt độ 15 - 25^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng và chống ẩm.

Bảo quản dung dịch risperidon uống ở nhiệt độ 15 - 25^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng, không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Nói chung, những dấu hiệu và triệu chứng thường gặp là do sự tăng mạnh những tác dụng dược lý đã biết của thuốc, như buồn ngủ, an thần, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Những tác dụng khác gồm khoảng QT kéo dài, co giật, và ngừng tim - hô hấp.

Điều trị: Thiết lập và duy trì thông khí để đảm bảo cung cấp oxy đầy đủ. Rửa dạ dày (sau khi đặt ống khí quản, nếu người bệnh mất ý thức) và cho than hoạt.

Khả năng ý thức thu hẹp, có cơn động kinh hoặc loạn trương lực cơ ở đầu và cổ sau quá liều có thể gây nguy cơ hít phải chất nôn khi gây nôn. Phải bắt đầu theo dõi tim mạch ngay và theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra. Nếu áp dụng liệu pháp chống loạn nhịp, không dùng disopyramid, procainamid và quinidin, vì cũng gây tác dụng kéo dài QT, cộng hợp với tác dụng của risperidon. Tác dụng chẹn alpha adrenergic của bretylium cũng cộng hợp với tác dụng của risperidon dẫn đến hạ huyết áp. Do đó, nên dùng những thuốc chống loạn nhịp khác ngoài những thuốc kể trên. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với risperidon, cần dùng những biện pháp hỗ trợ thích hợp. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc cho thuốc tác dụng giống giao cảm (không dùng epinephrin và dopamin, vì kích thích beta có thể tăng thêm hạ huyết áp do tác dụng chẹn alpha của risperidon gây nên). Nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng, dùng thuốc kháng cholinergic. Theo dõi chặt chẽ cho tới khi người bệnh hồi phục.

Thông tin quy chế

Risperidon có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

SẮT (II) SULFAT

Tên chung quốc tế: Ferrous sulfate.

Mã ATC: B03A A07, B03A D03.

Loại thuốc: Muối sắt vô cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, viên nang, chứa sắt (II) sulfat khô ($FeSO_4.H_2O$) 160 mg hoặc 200 mg hoặc 325 mg (tương đương theo thứ tự 50 mg, 65 mg hoặc 105 mg sắt nguyên tố) dưới dạng giải phóng chậm (sắt (II) sulfat khô gồm chủ yếu loại muối monohydrat, có lẫn muối tetrahydrat với lượng khác nhau).

Sirô chứa 90 mg sắt (II) sulfat heptahydrat ($FeSO_4.7H_2O$), tương đương 18 mg sắt nguyên tố, trong 5 ml.

Thuốc giọt: Chứa 75 mg sắt (II) sulfat heptahydrat, tương đương 15 mg sắt nguyên tố, trong 0,6 ml, dùng cho trẻ nhỏ.

Sắt (II) sulfat thường được phối hợp với acid folic (khoảng 0,4 mg), hoặc với vitamin C (500 mg), hoặc với vitamin C và hỗn hợp vitamin B, hoặc với vitamin C, hỗn hợp vitamin B và acid folic, hoặc với vitamin C và acid folic. Acid folic được thêm vào để hạn chế sự rối loạn tiêu hóa thường có liên quan với hầu hết các chế phẩm sắt uống và đề phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat.

Vitamin C giúp tăng sự hấp thu sắt và cung cấp vitamin C.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt có ở mọi tế bào và có nhiều chức năng quan trọng cho đời sống. Ion sắt là thành phần của một số enzym cần thiết cho chuyển giao năng lượng (thí dụ như cytochrom oxydase, xanthin oxydase…) và cũng có mặt trong các hợp chất cần thiết cho vận chuyển và sử dụng oxy (thí dụ như hemoglobin, myoglobin).

Cytochrom được dùng làm một chất vận chuyển electron trong tế bào. Hemoglobin là một chất mang oxy từ phổi tới các mô và myoglobin tạo thuận lợi cho cơ sử dụng oxy và dự trữ. Thiếu oxy có thể ngăn cản các chức năng quan trọng cho đời sống đó, và dẫn đến bệnh tật, tử vong.

Có thể dùng các chế phẩm có sắt để điều trị các bất thường về tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không chữa các rối loạn hemoglobin không do thiếu sắt. Ngoài ra, dùng sắt cũng có thể làm giảm nhẹ một số biểu hiện khác của thiếu sắt như đau lưỡi, nuốt khó, loạn dưỡng móng chân, tay, nứt kẽ ở góc môi.

Dược động học:

Hấp thu:

Hấp thu sắt phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm dạng thuốc, liều lượng, dự trữ sắt, mức độ tạo hồng cầu và chế độ ăn. Khi uống, sinh khả dụng của sắt có thể biến thiên từ dưới 1% đến 50%. Yếu tố chính kiểm soát hấp thu sắt ở đường tiêu hóa là số lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa khi dự trữ sắt trong cơ thể thấp và ngược lại. Tăng tạo hồng cầu cũng có thể kích thích hấp thu sắt ở đường tiêu hóa tăng gấp vài lần.

Khoảng 5 - 13% sắt trong chế độ ăn được hấp thu ở người khỏe mạnh và khoảng 10 - 30% ở người thiếu hụt sắt. Ở người lớn, hấp thu sắt từ thức ăn ở nam: khoảng 6; ở nữ khoảng 13%; khi có thai, hấp thu sắt sẽ tăng lên. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng tăng lên ở người thiếu sắt, có thể hấp thu 60% liều điều trị muối sắt; nhưng hấp thu sắt vô cơ có thể giảm khi cho cùng với thức ăn, hoặc cùng với một số thuốc.

Sắt vô cơ được hấp thu gấp tới 2 lần sắt thức ăn. Chưa biết dạng sắt nào được hấp thu tốt, có vẻ sắt (II) được hấp thu tốt nhất. Sinh khả dụng sắt uống cũng phụ thuộc vào thành phần chế độ ăn. Sắt hem có trong thịt, thịt gia cầm và cá, dễ được hấp thu gấp 2 - 3 lần so với sắt không phải hem có ở các thực phẩm tăng cường sắt hoặc sắt trong rau cỏ.

Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng có thể tăng do sắt hem và vitamin C trong chế độ ăn và có thể bị giảm do polyphenol (thí dụ như một số rau), tanin (có trong chè), phytat (ở cám) và calci (sản phẩm sữa).

Sắt có thể được hấp thu suốt theo chiều dài của đường tiêu hóa, nhưng được hấp thu mạnh nhất ở tá tràng và đoạn đầu hỗng tràng.

Phân bố:

Sắt (II) đi qua tế bào niêm mạc đường tiêu hóa vào thẳng máu và gắn ngay vào transferrin. Transferrin vận chuyển sắt tới tủy xương và sắt được sáp nhập vào hemoglobin. Khi sắt đủ để đáp ứng nhu cầu cơ thể, đa số sắt (trên 70%) là sắt chức năng; trên 80% sắt chức năng có ở hemoglobin trong hồng cầu, số còn lại có ở myoglobin và ở enzym hô hấp trong tế bào (thí dụ như cytochrom); dưới 1% sắt toàn cơ thể có trong các enzym. Số sắt còn lại là sắt vận chuyển hay dự trữ.

Một lượng nhỏ dư thừa sắt ở trong các tế bào biểu mô có nhung mao được oxy hóa thành sắt (III), sắt (III) phối hợp với apoferitin để thành feritin và được dự trữ ở các tế bào niêm mạc, các tế bào rụng ra và đào thải qua phân. Feritin là dạng dự trữ chính của sắt (khoảng 70% ở nam và 80% ở nữ), cũng với một số lượng ít hơn dự trữ ở hemosiderin. Feritin và hemosiderin có chủ yếu ở gan, hệ thống lưới nội mô, tủy xương, lách và cơ xương; một lượng nhỏ feritin cũng có trong huyết tương. Khi cân bằng sắt âm tính kéo dài, dự trữ sắt bị cạn kiệt trước khi nồng độ hemoglobin bị giảm hoặc có thiếu hụt sắt.

Khoảng 0,15 - 0,3 mg sắt được phân bố vào sữa mẹ hàng ngày.

Chuyển giao sắt qua nhau thai được coi là một quá trình tích cực vì nó xảy ra ngược với gradient nồng độ.

Đào thải:

Chuyển hóa sắt xảy ra trong một hệ thống hầu như khép kín. Đa số sắt được giải phóng do phá hủy hemoglobin được cơ thể tái sử dụng. Lượng sắt bài tiết hàng ngày ở nam khỏe mạnh chỉ bằng 0,5 - 2 mg. Bài tiết này chủ yếu qua phân và do bong các tế bào như da, niêm mạc đường tiêu hóa, móng và tóc; chỉ một lượng vết sắt được đào thải qua mật và mồ hôi.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt như: Sau cắt dạ dày, hội chứng suy dinh dưỡng và mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sắt (II) sulfat.

Cơ thể thừa sắt: Bệnh mô nhiễm sắt, nhiễm hemosiderin và thiếu máu tan máu.

Hẹp thực quản, túi cùng đường tiêu hóa.

Viên sắt sulfat không được chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi và người cao tuổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có nghi ngờ loét dạ dày, viêm ruột hồi hoặc viêm loét ruột kết mạn.

Viên nén bao phim, giải phóng chậm trong cơ thể, gây độc cho người cao tuổi, hoặc người có chuyển vận ruột chậm.

Không uống thuốc khi nằm.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không dùng viên nén, viên nang. Chỉ dùng thuốc giọt hoặc sirô (hút qua ống).

Thời kỳ mang thai

Sắt (II) sulfat dùng được cho người mang thai khi thiếu máu do thiếu sắt và acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thường xuyên: Một số phản ứng phụ ở đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón. Phân đen (không có ý nghĩa lâm sàng). Răng đen (nếu dùng thuốc nước): nên hút bằng ống hút.

Trong rất ít trường hợp, có thể thấy nổi ban da.

Đã thấy thông báo có nguy cơ ung thư liên quan đến dự trữ quá thừa sắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể hạn chế các ADR không thường xuyên bằng cách uống liều thấp, sau tăng dần, hoặc uống cùng một ít thức ăn (như vậy sẽ giảm hấp thu sắt).

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống lúc đói, nhưng thuốc có khả năng gây kích ứng niêm mạc dạ dày, nên thường uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Uống thuốc với ít nhất nửa cốc nước. Không nhai viên thuốc khi uống.

Đối với người khó dung nạp thuốc, bắt đầu bằng liều nhỏ, chia làm nhiều liều, rồi tăng dần tới liều đích.

Liều sau đây tính theo sắt nguyên tố (đường uống): (sắt (II) sulfat: sắt nguyên tố 200 mg/g; sắt (II) sulfat khô: sắt nguyên tố 300 mg/g)

Điều trị thiếu sắt:

Người lớn: liều điều trị thông thường uống: 50 - 100 mg/lần; 3 lần/ngày. Liều thấp hơn cũng được khuyến cáo: 60 - 120 mg/ngày nếu khó dung nạp thuốc.

Trẻ em: 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Suy thận mạn, phải chạy thận nhân tạo và đang dùng epoetin alfa liệu pháp: liều hàng ngày ít nhất 200 mg sắt nguyên tố đối với người lớn, và 2 - 3 mg/kg chia làm 2 - 3 lần, đối với trẻ em.

Các triệu chứng do thiếu sắt thường được cải thiện trong vài ngày, hồng cầu lưới tăng cao nhất trong 5 - 10 ngày, nồng độ hemoglobin tăng sau 2 - 4 tuần. Trị số bình thường hemoglobin thường đạt trong vòng 2 tháng. Trong thiếu sắt nặng,

phải tiếp tục điều trị khoảng 6 tháng. Nếu điều trị sắt sau 3 tuần mà không thấy chuyển biến, phải xem lại chẩn đoán, hoặc vẫn tiếp tục mất máu; hoặc thiếu máu không phải do thiếu sắt.

Dự phòng thiếu sắt:

Phụ nữ mang thai: bổ sung sắt qua chế độ ăn hàng ngày: 30 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh đủ tháng bình thường không được bú mẹ, hoặc bú mẹ một phần (nên dùng sữa tăng cường sắt): 1 mg/kg/ngày bắt đầu ngay từ khi sinh, tiếp tục trong năm đầu.

Trẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân: 2 - 4 mg/kg bắt đầu ít nhất 2 tháng, nên bắt đầu từ 1 tháng tuổi, liều tối đa không được vượt quá 15 mg/ngày đối với trẻ nhỏ, cân bình thường hay nhẹ cân.

Trẻ em ≥ 10 tuổi (tuổi dậy thì): nam: 2 mg/ngày; nữ: 5 mg/ngày.

Nhu cầu thay thế và chế độ ăn:

Trẻ nhỏ cho tới 6 tháng tuổi: 0,27 mg/ngày.

Trẻ 7 - 12 tháng tuổi: 11 mg/ngày; trẻ 1 - 3 tuổi: 7 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 10 mg/ngày; 9 - 13 tuổi: 8 mg/ngày; 14 - 18 tuổi: nam 11 mg/ngày, nữ 15 mg/ngày.

Nam cho mọi lứa tuổi (19 - 70 và trên 70 tuổi): 8 mg/ngày Nữ 19 - 50 tuổi: 18 mg/ngày; nữ 51 - 70 tuổi, hoặc trên 70 tuổi: 8 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai 14 - 50 tuổi: 27 mg/ngày.

Phụ nữ cho con bú 14 - 18 tuổi: 10 mg/ngày; 19 - 50 tuổi: 9 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sắt với ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin.

Uống đồng thời với các thuốc kháng acid như calci carbonat, natri carbonat và magnesi trisilicat, hoặc với nước chè có thể làm giảm sự hấp thu sắt.

Sắt có thể chelat hóa với các tetracyclin và làm giảm hấp thu của cả hai loại thuốc. Sắt có thể làm giảm hấp thu của penicilamin, carbidopa/levodopa, methyldopa, các quinolon, các hormon tuyến giáp và các muối kẽm.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dạng viên cần được tránh ẩm.

Phải để thuốc ngoài tầm với của trẻ em (nguy cơ ngộ độc).

Quá liều và xử trí

Các chế phẩm sắt vô cơ hầu hết là độc, các muối sắt đều nguy hiểm cho trẻ nhỏ. Liều độc: Dưới 30 mg Fe^{2+}/kg có thể gây độc ở mức trung bình và trên 60 mg Fe^{2+}/kg gây độc nghiêm trọng. Liều gây chết có thể là từ 80 - 250 mg Fe^{2+}/kg. Đã có thông báo một số trường hợp ngộ độc chết người ở trẻ em 1 - 3 tuổi. Liều gây

chết thấp nhất cho trẻ em được thông báo là 650 mg Fe^{2+} tương đương với 3 g sắt (II) sulfat heptahydrat.

Triệu chứng: Đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy kèm ra máu, mất nước, nhiễm acid và sốc kèm ngủ gà. Lúc này có thể có một giai đoạn tưởng như đã bình phục, không có triệu chứng gì, nhưng sau khoảng 6 - 24 giờ, các triệu chứng lại xuất hiện trở lại với các bệnh đông máu và trụy tim mạch (suy tim do thương tổn cơ tim).

Một số biểu hiện như: Sốt cao, giảm glucose huyết, nhiễm độc gan, suy thận, cơn co giật và hôn mê. Dễ có nguy cơ thủng ruột nếu uống liều cao. Trong giai đoạn hồi phục có thể có xơ gan, hẹp môn vị. Cũng có thể bị nhiễm khuẩn huyết do *Yersinia enterocolica.*

Điều trị

Trước tiên: Rửa dạ dày ngay bằng sữa (hoặc dung dịch carbonat). Nếu có thể, định lượng sắt - huyết thanh.

Sau khi rửa sạch dạ dày, bơm dung dịch deferoxamin (5 - 10 g deferoxamin hòa tan trong 50 - 100 ml nước) vào dạ dày qua ống thông.

Trong trường hợp lượng sắt dùng trên 60 mg/kg thể trọng, hoặc khi có triệu chứng nặng, đầu tiên phải cho deferoxamin tiêm truyền tĩnh mạch. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ đến khi hết triệu chứng và tới khi nồng độ Fe^{2+} huyết thanh giảm dưới mức 60 micromol/lít. Cần thiết có thể dùng liều cao hơn.

Nếu cần nâng cao huyết áp, nên dùng dopamin. Thẩm phân nếu có suy thận.

Điều chỉnh cân bằng acid base và điện giải, đồng thời bù nước.

Thông tin quy chế

Sắt sulfat có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

SELEN SULFID

Tên chung quốc tế: Selenium sulfide.

Mã ATC: D01A E13.

Loại thuốc: Thuốc chống bã nhờn và chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc ống tuýp 50 ml, 75 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml và 200 ml

Hỗn dịch, kem hoặc thuốc gội đầu hàm lượng 1%, 2% hoặc 2,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Selen sulfid có tác dụng chống tăng sinh trên các tế bào biểu bì và các biểu mô nang lông, do đó làm giảm sinh sản tế bào sừng. Thuốc cũng có hoạt tính kháng

khuẩn và chống nấm yếu trên một số loại nấm da kể cả *Pityrosporum orbiculare* là nấm gây lang ben. Cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị gầu và viêm da tiết bã nhờn chưa được biết rõ. Thuốc có hoạt tính chống nấm *Pityrosporum ovale* là một loại nấm giống mốc sống bình thường ở da đầu. Tuy có ý kiến cho rằng *P. ovale* có thể sinh ra gầu và viêm da tiết bã nhờn, nhưng mối liên quan nhân quả giữa nấm này với các bệnh đó chưa được xác định. Selen sulfid được hấp thu vào mô biểu bì và chuyển thành ion selen và sulfid. Ion selen chẹn hệ thống enzym liên quan đến sự phát triển mô biểu bì. Selen sulfid có tác dụng kìm tế bào (chống phân bào) làm chậm tốc độ chuyển hóa của tế bào. Chế phẩm selen sulfid được dùng bôi tại chỗ để chống tiết bã nhờn và chống nấm. Thuốc có tính chất kích ứng tại chỗ.

Dược động học

Sau khi dùng tại chỗ, selen sulfid chỉ được hấp thu dưới dạng vết qua da lành, nhưng nếu dùng lâu trên da bị xây xước, trên màng niêm mạc, trên da bị viêm hoặc dùng trên diện tích rộng, sự hấp thu vào cơ thể tăng lên và có thể gây độc.

Chỉ định

Điều trị lang ben, viêm da dầu ở da đầu và điều trị gầu.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm (rất hiếm).

Không dùng khi có viêm hoặc xuất tiết vì sự hấp thu vào cơ thể có thể tăng.

Thận trọng

Không dùng vào chỗ da bị xây xước hoặc vào các vùng bị viêm cấp tính hoặc có xuất tiết.

Không được dùng thuốc 2 ngày trước và sau khi nhuộm tóc hoặc uốn tóc.

Gầu thường là hậu quả của nấm da do *Pityrosporum ovale*. Do đó nếu thuốc không đạt hiệu quả, nên thử dùng ketoconazol tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết selen sulfid có gây hại cho thai khi dùng trên da người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của thuốc đến con còn chưa biết rõ.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Độc tính rất thấp nếu hạn chế được sự hấp thu vào cơ thể. Mức độ nặng theo trình tự giảm dần như sau: Kích ứng da, đôi khi tăng rụng tóc; biến màu tóc (có thể tránh hoặc giảm thiểu bằng cách gội đầu thật kỹ sau điều trị). Có thể xảy ra nhờn hoặc khô tóc và da đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.

Tránh thuốc tiếp xúc vào mắt hoặc với vùng sinh dục và các chỗ da có nếp gấp vì có thể gây kích ứng và nóng bừng. Khi xảy ra, cần rửa kỹ bằng nước.

Selen sulfid có độc tính rất cao khi uống. Vì vậy không được uống, mà chỉ dùng bôi ngoài da.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em dưới 5 tuổi không được dùng.

Điều trị lang ben: Bôi thuốc vào vùng lang ben và xoa với một ít nước. Để 10 phút, sau đó rửa sạch. Tiến hành như trên, mỗi ngày một lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm da dầu nhờn và gầu ở da đầu: Xoa khoảng 5 - 10 ml chế phẩm vào da đầu đã làm ẩm. Để 2 - 3 phút. Gội đầu thật sạch. Lại xoa thuốc rồi lại gội thật sạch. Sau khi điều trị, rửa tay thật sạch. Tiếp tục điều trị như trên theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Thường dùng 2 lần mỗi tuần, trong 2 tuần sẽ khống chế được bệnh. Sau đó có thể dùng thuốc thưa hơn, cụ thể là mỗi tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần, hoặc trong một số trường hợp cứ 3 tuần hoặc 4 tuần 1 lần, không nên dùng số lần quá mức độ cần thiết.

Chú ý:

Thuốc chỉ được dùng ngoài da.

Lắc kỹ thuốc trước khi dùng.

Thuốc có thể làm hư đồ trang sức, vì vậy cần tháo ra trước khi dùng thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30^{o}C. Cần đậy nút thật kín.

Quá liều và xử trí

Bôi tại chỗ: Đã xảy ra nhiễm độc do bôi thuốc lâu dài trên da đầu bị tổn thương hở ở 1 phụ nữ; các triệu chứng gồm có run, ra mồ hôi nhiều, hơi thở mùi tỏi, đau ở bụng dưới, yếu cơ, ngủ lịm, chán ăn, đôi khi nôn. Các triệu chứng hết sau 10 ngày ngừng thuốc.

Lỡ uống phải: Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Xử trí: gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Có thể dùng thuốc tẩy để loại trừ thuốc được nhanh.

SOTALOL

Tên chung quốc tế: Sotalol.

Mã ATC: C07A A07.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim thuộc 2 nhóm: Nhóm III và nhóm II (thuốc chẹn β-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 80 mg, 120 mg, 160 mg hoặc 240 mg sotalol hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sotalol hydroclorid là một thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc. Sotalol ức chế đáp ứng với kích thích adrenergic bằng cách chẹn cạnh tranh thụ thể $beta_2$-adrenergic trong cơ tim và thụ thể $beta_2$-adrenergic trong cơ trơn phế quản và mạch máu. Ngoài ra, giống như propranolol, sotalol có tác dụng chống loạn nhịp đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm II (thí dụ như chẹn thụ thể beta-adrenergic, không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm). Tuy nhiên, không giống propranolol, sotalol không có hoạt tính ổn định màng nhưng như một dẫn chất của methan-sulfonanilid, sotalol biểu thị những tác dụng điện sinh lý đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm III (thí dụ như kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ của tim mà không ảnh hưởng đến dẫn truyền).

Điện sinh lý: Sotalol làm chậm tần số tim, tốc độ dẫn truyền nhĩ - thất (kéo dài khoảng PR) làm tăng thời kỳ trơ chỗ nối nhĩ - thất, kéo dài khoảng QT mà không làm thay đổi khử cực thất (không có thay đổi có ý nghĩa thời gian QRS). Sotalol kéo dài thời kỳ trơ của nhĩ, thất và các đường phụ (theo chiều tiến và lùi).

Huyết động: Do tính chất chẹn beta, sotalol làm giảm lực co bóp của tim.

Ngược lại, đặc tính nhóm III của sotalol có tác dụng co sợi cơ. Tuy sotalol thường dung nạp tốt về phương diện huyết động, vẫn cần phải thận trọng trong trường hợp chức năng thất bị suy giảm. Cũng giống như tất cả các thuốc chẹn beta, sotalol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở người tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh, khi uống sinh khả dụng của sotalol là 90 - 100% và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2,5 đến 4 giờ, đạt nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong vòng 2 - 3 ngày (nghĩa là, sau 5 - 6 liều, dùng 2 lần/ngày). Có một mối tương quan tốt giữa liều uống và nồng độ thuốc trong huyết tương. Sinh khả dụng giảm khoảng 20% khi uống thuốc vào bữa ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố từ 1,2 - 2,4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể, giúp sotalol dễ khuyếch tán vào các mô. Sotalol qua rất ít hàng rào máu - não (nồng độ thuốc trong dịch não tủy < 10% nồng độ trong huyết tương). Sotalol qua hàng rào nhau thai. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu dây nhau/máu mẹ là 1,05/1. Sotalol vào sữa mẹ rất nhiều. Tỷ lệ nồng độ trong sữa mẹ/nồng độ huyết tương là 5/1.

Chuyển hóa: Sotalol không bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương là 10 - 20 giờ ở người có chức năng thận bình thường.

Đào thải: Sotalol đào thải qua thận. 80 - 90% lượng thuốc uống được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Cần phải điều chỉnh liều khi có suy thận. Bản thân tuổi tác không làm thay đổi đáng kể dược động học của sotalol, nhưng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, có thể làm tăng nửa đời thải trừ cuối cùng, dẫn đến tăng tích lũy thuốc. Vì sotalol không chuyển hóa qua gan lần đầu, nên không có thay đổi về độ thanh thải của sotalol ở người bệnh suy gan.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các đợt tái phát của:

Loạn nhịp nhanh thất nặng có đủ chứng cứ đe dọa tính mạng (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài mà thầy thuốc coi là rất nặng). Điều trị phải được tiến hành tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Loạn nhịp nhanh thất có triệu chứng và gây tàn phế nhưng không suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (rung nhĩ, flutter nhĩ) có đủ chứng cứ triệu chứng mà không có suy tim nhưng thấy cần thiết phải điều trị.

Vì sotalol có tiềm năng gây loạn nhịp tim, nên nói chung không nên dùng sotalol cho người có loạn nhịp ít nghiêm trọng, kể cả khi mới có triệu chứng.

Không cần dùng sotalol cho người có ngoại tâm thu không triệu chứng.

Khi bắt đầu điều trị với sotalol hoặc tăng liều, cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị những chứng loạn nhịp tim đe dọa tính mạng, phải tiến hành tại bệnh viện. Sau đó phải đánh giá đáp ứng của người bệnh bằng một phương pháp thích hợp (ví dụ, kích thích điện theo chương trình hoặc theo dõi Holter) trước khi tiếp tục điều trị người bệnh với liệu pháp kéo dài.

Những thuốc chống loạn nhịp không thấy làm tăng được thời gian sống của người bệnh loạn nhịp thất.

Chống chỉ định

Bệnh hen phế quản, nhịp chậm xoang < 50 khi thức, hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome) hoặc blốc nhĩ - thất độ II và độ III (trừ khi có máy tạo nhịp), hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải, khoảng QT lúc khởi điểm điều trị > 450 miligiây (JT ε 330 miligiây nếu QRS > 100 miligiây), sốc do tim, suy tim sung huyết không kiểm soát, và có tiền sử quá mẫn với sotalol. Giảm kali máu (< 4 mEq/lít) ở người bệnh bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ). Không dùng sotalol khi chưa điều trị được giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết ở người bị loạn nhịp thất. Hệ số thanh thải creatinin < 40 ml/phút ở người bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ).

Thận trọng

Sotalol có cùng tác dụng độc tiềm tàng của những thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc khác, và phải tuân thủ những biện pháp thận trọng khi dùng những thuốc này.

Ngoài ra, khác với những thuốc chẹn beta thông thường, sotalol có thể thúc đẩy phát triển xoắn đỉnh.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng và dò liều cẩn thận, nếu dùng thuốc trong hai tuần đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đặc biệt ở những người bệnh có suy chức năng thất rõ rệt.

Không được dùng sotalol cho những người bệnh có giảm kali huyết, hoặc giảm magnesi huyết cho tới khi đã chữa trị được những mất cân bằng này, vì những bất thường về điện giải như vậy có thể làm tăng quá mức sự kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Cần đặc biệt chú ý đến cân bằng điện giải và kiềm - toan ở những người bệnh ỉa chảy nặng và kéo dài, hoặc ở những người bệnh dùng thuốc lợi tiểu đồng thời.

Phải thận trọng khi dùng sotalol đồng thời với những thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT (ví dụ, những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin, astemisol).

Phải dùng sotalol hết sức thận trọng cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang kết hợp với loạn nhịp có triệu chứng, vì thuốc có thể gây chậm xoang, nghỉ xoang hoặc ngừng xoang.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng cho người bệnh có suy chức năng tim.

Sự chẹn beta- bằng sotalol có thể có nguy cơ làm giảm lực co cơ tim và làm suy tim nặng hơn. Mặc dù phải tránh dùng những thuốc chẹn beta-adrenergic ở người có suy tim sung huyết rõ, có thể dùng sotalol một cách thận trọng, nếu cần, cho người suy tim được bù tốt (ví dụ, người được điều trị bằng glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu). Tuy nhiên, cũng cần cân nhắc là cả sotalol và glycosid trợ tim đều làm chậm dẫn truyền nhĩ - thất. Cũng phải thận trọng khi bắt đầu liệu pháp sotalol ở người có bất cứ dấu hiệu nào về rối loạn chức năng thất trái, mặc dù thuốc thường được dung nạp tốt về mặt huyết động học.

Vì thuốc chẹn beta-adrenergic có thể ức chế giãn phế quản gây nên bởi catecholamin nội sinh, không nên dùng những thuốc này cho người có co thắt phế quản (hen). Cũng không nên dùng cho người bệnh có viêm phế quản mạn hoặc khí phế thũng (giãn phế nang).

Sotalol có thể che lấp những dấu hiệu cường giáp (ví dụ, nhịp tim nhanh) và phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang có hoặc nghi ngờ nhiễm độc do tuyến giáp vì việc ngừng đột ngột chẹn beta - adrenergic có thể thúc đẩy phát triển cơn cường giáp.

Vì sotalol cũng có thể che lấp một số dấu hiệu và triệu chứng của giảm glucose huyết cấp, phải dùng thận trọng thuốc này cho người bệnh đái tháo đường, đặc biệt cho những người có bệnh không ổn định hoặc dễ bị hạ glucose huyết. Cũng phải dùng thận trọng sotalol cho người có tiền sử về những cơn hạ glucose huyết tự phát.

Sotalol phải được dùng thận trọng ở người bệnh đại phẫu thuật phải gây mê.

Sự cần thiết phải ngừng điều trị thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật lớn còn đang bàn cãi. Đã có trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng kéo dài và khó làm cho tim đập trở lại hoặc duy trì tim đập ở một số người bệnh dùng thuốc chẹn beta. Nếu người bệnh tiếp tục dùng sotalol trước khi phẫu thuật, cần đặc biệt thận trọng, nếu dùng những thuốc mê gây suy giảm cơ tim (ví dụ, cyclopropan, ether, triclorethylen), và nên dùng liều sotalol thấp nhất có thể được.

Trong khi dùng những thuốc chẹn beta như sotalol, những người bệnh có tiền sử phản vệ đối với những dị nguyên khác nhau có thể có một phản ứng nặng hơn khi cho dùng lặp lại thuốc chẹn beta với mục đích chẩn đoán, điều trị, hoặc do rủi ro, và như vậy có thể không đáp ứng với những liều epinephrin thường dùng để điều trị phản ứng này.

Ngừng đột ngột sotalol có thể làm trầm trọng thêm những triệu chứng đau thắt ngực và/hoặc thúc đẩy phát triển nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất ở người bệnh có bệnh động mạch vành, hoặc có thể thúc đẩy cơn cường giáp ở người bệnh có nhiễm độc giáp.

Trong những thử nghiệm lâm sàng về sotalol, nguy cơ toàn bộ về tử vong do tim tăng theo tuổi.

Nhịp chậm xoang nhẹ xảy ra ở phần lớn trẻ nhỏ và sự mệt mỏi, đòi hỏi phải ngừng thuốc ở một số ít người bệnh, đặc biệt đã xảy ra ở nhiều trẻ em dùng sotalol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng sotalol ở người mang thai, nhưng đã chứng minh thuốc đi vào nhau thai và có trong nước ối. Sotalol có thể gây nhịp tim chậm ở thai và trẻ sơ sinh. Theo nguyên tắc, tránh không dùng sotalol ở ba tháng cuối cùng và khi đẻ, trừ khi có những lý do đặc biệt cần phải sử dụng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Sotalol được phân bố vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa khoảng 2,5 - 5,5 lần nồng độ thuốc trong huyết thanh của mẹ cùng thời gian. Vì sotalol có tiềm năng gây tác dụng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ, cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc mẹ ngừng uống thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất là xoắn đỉnh và những loạn nhịp thất nghiêm trọng mới xuất hiện.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, chóng mặt, lú lẫn, bồn chồn, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Tim mạch: Nhịp tim chậm, đau ngực, đánh trống ngực, suy tim sung huyết, giảm tuần hoàn ngoại biên, phù, điện tâm đồ khác thường, giảm huyết áp, gây loạn nhịp tim, ngất.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, những vấn đề về đường hô hấp trên, hen.

Da: Ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Huyết học: Chảy máu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hiện tượng Raynaud.

Da: Da đỏ, da bong vẩy, hoại tử da nếu thuốc thoát mạch.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Khác: Toát mồ hôi, lạnh chi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sotalol có thể làm cho người bệnh đang điều trị loạn nhịp tim có biểu hiện xấu đi, hoặc gây loạn nhịp mới ở một số người bệnh, vì vậy cần đánh giá lâm sàng và làm điện tâm đồ trước và trong khi điều trị với sotalol để theo dõi sự xuất hiện của loạn nhịp và xác định sự cần thiết tiếp tục điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Tránh để tích lũy quá mức thuốc ở người bệnh suy thận bằng cách điều chỉnh liều cho phù hợp, và như vậy có thể làm giảm nguy cơ gây loạn nhịp.

Vì thuốc có tiềm năng gây loạn nhịp và vì tính chất đe dọa tính mạng của người bệnh loạn nhịp tim, thuốc chỉ được dùng để điều trị tại bệnh viện.

Cũng như với những thuốc chẹn beta-adrenergic khác, có thể làm mất những tác dụng của sotalol bằng cách dùng những thuốc chủ vận beta (ví dụ, dobutamin, isoproterenol).

Cần báo cho người bệnh đang dùng sotalol (đặc biệt những người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim) là không nên dùng gián đoạn hoặc ngừng việc điều trị một cách đột ngột mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.

Trong quá trình điều trị, khi cần giảm liều dùng sotalol, nên giảm dần liều trong 1 - 2 tuần. Nếu cơn đau thắt ngực tăng lên hoặc thiểu năng mạch vành cấp tính

tiến triển sau khi dùng gián đoạn hoặc ngừng điều trị bằng sotalol, phải nhanh chóng điều trị trở lại bằng thuốc này, ít nhất cũng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cũng như đối với các thuốc chống loạn nhịp khác, phải bắt đầu điều trị sotalol từ liều thấp và tăng dần liều (tại bệnh viện có phương tiện theo dõi và đánh giá nhịp tim). Chỉ được dùng sotalol sau khi đã đánh giá lâm sàng đầy đủ, và phải xác định liều lượng sotalol cho từng người bệnh trên cơ sở đáp ứng điều trị và dung nạp. Tác dụng gây loạn nhịp tim có thể xảy ra không những khi bắt đầu điều trị, mà cả mỗi khi tăng liều.

Phải điều chỉnh liều sotalol từng bước, tăng liều cách nhau 2 - 3 ngày để đạt nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định và để theo dõi QT. Điều chỉnh liều từng bước giúp ngăn ngừa sử dụng liều cao hơn mức cần thiết để kiểm soát loạn nhịp tim.

Loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng: Liều bắt đầu được khuyến cáo là 80 mg/lần, ngày 2 lần. Nếu cần thiết, có thể tăng dần liều tới 240 - 320 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ (120 - 160 mg/lần ngày 2 lần) sau khi đã đánh giá hiệu quả lâm sàng (thí dụ kích thích điện theo chương trình PES, Holter) và độ an toàn (thí dụ QT, tần số tim, điện giải đồ) trước khi tăng để tránh nguy cơ gây thêm loạn nhịp.

Cách 3 ngày mới tăng liều để sotalol đạt được nồng độ ổn định. Liều duy trì thông thường ở người lớn: 160 - 320 mg/ngày chia làm 2 lần. Đối với bệnh nhân có loạn nhịp thất kháng trị đe dọa tính mạng, liều có thể tăng tới 480 - 640 mg/ngày chia làm 2 lần. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi hại vì với liều cao, dễ có nguy cơ nhiễm độc nặng.

Loạn nhịp nhanh trên thất: Phải điều chỉnh liều cẩn thận cho từng người bệnh tùy theo chức năng thận và khoảng QT. Điều trị cấp rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài ở người lớn có chức năng thận bình thường (hệ số thanh thải creatinin trên 60 ml/phút) và QT gần bình thường (450 milligiây hoặc dưới): 80 mg/lần ngày 2 lần. Nếu quên uống 1 liều, chỉ được uống liều sau, không được uống gấp đôi liều vì có nguy cơ gây loạn nhịp do sotalol. Không khuyến cáo điều trị cho người bệnh có QT kéo dài lúc khởi điểm điều trị (vượt quá 450 milligiây) vì có thể gây loạn nhịp mới (thí dụ xoắn đỉnh). QT phải được xác định 2 - 4 giờ sau khi uống mỗi liều. Đối với bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, phải ngừng hoặc giảm liều sotalol khi thấy QT bằng hoặc hơn 500 milligiây. QT kéo dài liên quan đến liều dùng.

Nếu người bệnh được kiểm soát tốt, (thí dụ rung nhĩ hoặc flutter nhĩ không tái phát) trong 3 ngày đầu có giám sát với liều 80 mg 2 lần mỗi ngày và QT dưới 500 milligiây thì có thể cho bệnh nhân ra ngoại trú với điều trị hiện tại. Nếu rung nhĩ hoặc flutter nhĩ tái phát trở lại trong thời gian bắt đầu điều trị, có thể tăng dần liều sau khi đánh giá thích hợp cho tới liều 120 hoặc 160 mg ngày 2 lần (liều tối

đa được khuyến cáo). Cách 3 ngày mới cho tăng liều. Không khuyến cáo liều trên 160 mg ngày 2 lần vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Một trong những mục tiệu điều trị rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài, dai dẳng là để phòng huyết khối tắc mạch. Cần phải cho liệu pháp chống đông máu bổ trợ.

Liều duy trì: Khi ra viện, phải định kỳ đo hệ số thanh thải creatinin và khoảng QT. Nếu QT bằng 520 milligiây hoặc dài hơn hoặc nếu khoảng JT bằng 430 milligiây hoặc dài hơn ở người bệnh có khoảng QRS vượt quá 100 milligiây, phải giảm liều sotalol và phải giám sát người bệnh cho tới khi QT < 500 milligiây hoặc JT < 430 milligiây. Nếu QT bằng 520 milligiây hoặc dài hơn ở liều duy trì thấp nhất 80 mg ngày 2 lần, phải ngừng thuốc.

Liều dùng trong suy thận

Vì sotalol được bài xuất chủ yếu qua nước tiểu và vì nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc kéo dài trong suy thận, cần phải thay đổi khoảng cách thời gian dùng thuốc (thời gian giữa hai liều chia nhỏ) khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 60 ml/phút, như sau:

Nếu độ thanh thải creatinin lớn hơn 60 ml/phút thì khoảng cách là 12 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 30 - 59 ml/phút thì khoảng cách là 24 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 10 - 29 ml/phút thì khoảng cách là 36 - 48 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút thì tùy thuộc từng cá nhân người bệnh.

Ở người bệnh suy thận, nửa đời thải trừ cuối cùng của sotalol tăng, nên chỉ thực hiện mỗi lần tăng liều mới sau khi đã dùng nhắc lại liều cũ ít nhất 5 hoặc 6 lần ở khoảng cách thời gian thích hợp đối với mức độ suy thận. Cần thận trọng khi dùng sotalol cho bệnh nhân lọc máu thận nhân tạo vì nửa đời đào thải ở người vô niệu có thể kéo dài (tới 69 giờ). Tuy nhiên, vì thuốc một phần được loại bỏ do lọc máu thận nhân tạo, nên sau khi lọc máu xong, nồng độ sotalol trong huyết tương thường trở lại. Các bệnh nhân này cần phải được giám sát chặt về hiệu quả điều trị loạn nhịp (thay đổi về tần số tim, và/hoặc khoảng QT.)

Thay thuốc đã dùng bằng sotalol

Trước khi bắt đầu dùng sotalol (thuốc mới), thường phải ngừng liệu pháp chống loạn nhịp trước đó (với sự theo dõi cẩn thận) trong thời gian dài ít nhất bằng 2 - 3 lần nửa đời của thuốc cũ trong huyết tương, nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh cho phép.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp tim: Không dùng đồng thời sotalol với những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, như disopyramid, quinidin và procainamid và những thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác (ví dụ, amiodaron), vì những thuốc này có khả năng kéo dài thời kỳ trơ.

Digoxin: Thường gây loạn nhịp tim nhiều hơn ở những người bệnh dùng đồng thời digoxin và sotalol; không rõ đó là một tương tác thuốc hoặc là do liên quan đến suy tim sung huyết, một yếu tố về nguy cơ dễ gây loạn nhịp tim, ở những người bệnh dùng digoxin.

Thuốc chẹn calci: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với thuốc chẹn calci vì có thể có những tác dụng hiệp đồng trên dẫn truyền nhĩ - thất hoặc trên chức năng tâm thất. Hơn nữa, việc sử dụng đồng thời những thuốc này có thể có tác dụng hiệp đồng trên huyết áp, có thể dẫn đến hạ huyết áp.

Thuốc làm mất catecholamin: Sử dụng đồng thời những thuốc làm mất catecholamin, như reserpin và guanethidin, với một thuốc chẹn beta có thể gây giảm quá mức trương lực thần kinh giao cảm lúc nghỉ. Do đó phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được điều trị bằng sotalol đồng thời với một thuốc làm mất catecholamin về biểu hiện hạ huyết áp và/hoặc về nhịp tim chậm mạnh có thể gây ngất.

Insulin và những thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể xảy ra tăng glucose huyết, và cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Triệu chứng hạ glucose huyết có thể bị che lấp.

Thuốc kích thích thụ thể beta$_2$: Có khi phải tăng liều thuốc kích thích beta như: Salbutamol, terbutalin và isoprenalin khi dùng đồng thời với sotalol.

Clonidin: Thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng tăng huyết áp cao trở lại (đôi khi thấy sau khi ngừng clonidin), do đó, cần thận trọng khi ngừng clonidin ở người bệnh dùng đồng thời sotalol.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với những thuốc khác được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin và astemizol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén sotalol được bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 – 30^{o}C).

Quá liều và xử trí

Quá liều cố ý hoặc ngẫu nhiên với sotalol hiếm dẫn đến tử vong.

Dấu hiệu thường gặp nhất của quá liều là: Nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản và hạ glucose huyết. Trong những trường hợp quá liều cố ý, với liều rất lớn (2 - 16 g) sotalol, đã thấy những dấu hiệu lâm sàng sau:

Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tâm thu, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, và ngoại tâm thu thất. Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng điều trị bằng sotalol và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Vì sotalol không liên kết với protein, có thể áp dụng thẩm tách máu để làm giảm nồng độ sotalol trong huyết tương. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh cho đến khi khoảng QT trở về bình thường và tần

số tim trở lại mức trên 50 nhịp đập trong một phút. Ngoài ra, nếu cần, có thể áp dụng những biện pháp điều trị sau đây:

Nhịp tim chậm hoặc suy tâm thu: Atropin, một thuốc kháng cholinergic khác, một thuốc kích thích beta-adrenergic hoặc tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Blốc tim (độ hai và độ ba): Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Hạ huyết áp (phụ thuộc vào những yếu tố kết hợp): isoproterenol hoặc norepinephrin.

Co thắt phế quản: Aminophylin hoặc khí dung thuốc kích thích thụ thể $beta_2$.

Xoắn đỉnh: Tạo nhịp tim qua tĩnh mạch, magnesi sulfat, kali. Isoproterenol (trừ khi bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh).

Thông tin quy chế

Sotalol có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

TAMOXIFEN

Tên chung quốc tế: Tamoxifen.

Mã ATC: L02B A01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg tamoxifen (dưới dạng muối citrat).

Thuốc nước để uống: tamoxifen (dưới dạng muối citrat) 10 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tamoxifen là chất kháng estrogen không steroid. Ở người, tamoxifen tác dụng chủ yếu như thuốc kháng estrogen, ức chế tác dụng của estrogen nội sinh, có lẽ bằng cách gắn với thụ thể oestrogen. Tuy nhiên, kết quả lâm sàng cho thấy thuốc này có hiệu quả ở những khối u không có liên quan với thụ thể oestrogen, điều đó cho thấy còn có một số cơ chế tác dụng khác. Người ta thừa nhận rằng, tamoxifen cũng có một số tác dụng giống oestrogen trên một số bộ phận cơ thể, bao gồm màng trong tử cung, xương và lipid máu.

Tamoxifen được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng liều duy nhất đạt được sau 4 - 7 giờ. Nồng độ tamoxifen trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 - 6 tuần dùng thuốc liên tục (40 mg hàng ngày). Có sự thay đổi rất nhiều giữa những người dùng thuốc về nồng độ tamoxifen trong huyết thanh sau khi dùng liều duy nhất và về trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết thanh (> 99%).

Tamoxifen được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP34A, CYP2C9 và CYP2D6 của cytochrom P_{450}. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen và

thành chất chuyển hóa ít hơn, 4-hydroxytamoxifen. Cả hai chất chuyển hóa này có thể chuyển hóa tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen, vẫn giữ được ái lực cao với thụ thể oestrogen. Thuốc mẹ có nửa đời cuối cùng là 7 ngày, trong khi nửa đời của N-desmethyltamoxifen là 14 ngày. Sau chu trình gan - ruột, glucuronid và những chất chuyển hóa khác bài tiết qua phân; thuốc bài tiết qua nước tiểu rất ít.

Chỉ định

Điều trị nội tiết ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ và được bổ sung thêm hóa trị liệu ở một số trường hợp chọn lọc. Thuốc đã được dùng để điều trị hỗ trợ cho phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát.

Tamoxifen còn được dùng để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn.

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Quá mẫn với tamoxifen.

Loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tăng lipoprotein huyết đã có từ trước.

Bệnh gan.

Bệnh nhi (do tính an toàn và hiệu quả của tamoxifen chưa được xác định ở lứa tuổi này).

Khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh cần theo dõi thận trọng vì thuốc gây phóng noãn.

Tamoxifen gây tăng biến đổi ở nội mạc tử cung (quá sản, polyp, ung thư) và sarcoma tử cung. Cần theo dõi và khám nếu có chảy máu ở âm đạo, kinh nguyệt bất thường, đau căng vùng bụng dưới ở người dùng tamoxifen.

Thời kỳ mang thai

Đã có thông báo về hiện tượng sảy thai tự phát, khuyết tật khi sinh, bào thai bị chết và chảy máu âm đạo khi sử dụng tamoxifen trong thời gian mang thai, vì vậy không được sử dụng tamoxifen cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết tamoxifen có tiết vào sữa người hay không, vì vậy không được sử dụng cho người cho con bú. Cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung tamoxifen được dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn ít hơn nhiều so với estrogen và androgen. Thường gặp nhất là nóng đỏ bừng, buồn nôn và nôn, có thể chiếm tỷ lệ tới 25% người dùng thuốc và hiếm khi nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân, cơn bốc hỏa. Kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo, phù hoặc tiết dịch âm đạo, ngứa âm hộ, mẩn đỏ và khô da. Đau tăng và tái phát đau ở khối u hay xương có thể là dấu hiệu của đáp ứng thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tăng calci huyết, đôi khi nặng, ở người bệnh có di căn xương, chóng mặt, nhức đầu, trầm cảm, lú lẫn, mệt và co cơ. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, chán ăn, rụng tóc, viêm da, tắc mạch huyết khối, tắc mạch phổi, ứ dịch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Nhìn mờ và mất thị lực, viêm giác mạc, bệnh lý võng mạc và đục giác mạc.

Thay đổi lipid huyết, thay đổi nồng độ enzym gan, ứ mật, viêm gan, hoại tử gan, lạc chỗ nội mạc tử cung, u xơ tử cung.

Ở đàn ông dùng tamoxifen: Nhức đầu, buồn nôn, nôn, nổi mẩn da, khô da, đau nhức xương, giảm ham muốn tình dục, rụng tóc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi điều trị bằng tamoxifen cho người bệnh, cần định kỳ:

Đếm công thức máu.

Thử chức năng gan.

Theo dõi triglycerid và cholesterol huyết thanh ở người bệnh có tăng lipoprotein huyết từ trước.

Khi dùng tamoxifen, phụ nữ cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất kỳ biểu hiện nào như kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo không bình thường hoặc đau/tức khung chậu. Cần thẩm tra ngay nguyên nhân của những tác dụng này.

Nếu người bệnh phàn nàn về thị lực không bình thường trong khi điều trị bằng tamoxifen thì cần kiểm tra kỹ về độc tính có thể có đối với mắt.

Liều lượng và cách dùng

Tamoxifen được uống ở dạng citrat. Lượng thuốc được tính theo tamoxifen base.

Điều trị ung thư vú:

Thông thường là 20 mg mỗi ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần. Có thể dùng tới 40 mg mỗi ngày, nhưng không thấy có thêm lợi ích.

Điều trị vô sinh do không phóng noãn:

Ở phụ nữ có kinh nguyệt đều nhưng không phóng noãn: đợt điều trị đầu tiên là 20 mg/ngày, uống vào các ngày thứ 2, 3, 4 và 5 của vòng kinh. Nếu không kết quả (dựa vào theo dõi nhiệt độ cơ bản hoặc ít chất nhày cổ tử cung trước khi phóng noãn) có thể sử dụng tới 40 mg rồi 80 mg/ngày trong các đợt điều trị sau đó.

Ở phụ nữ có kinh không đều, đợt điều trị đầu tiên có thể bắt đầu vào bất kỳ ngày nào. Nếu không có dấu hiệu phóng noãn thì tiếp tục điều trị đợt thứ hai, bắt đầu 45 ngày sau đó, với liều tăng lên như trên. Nếu có đáp ứng, đợt điều trị tiếp theo bắt đầu vào ngày thứ 2 của vòng kinh.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời tamoxifen với chất chống đông loại coumarin vì gây tăng tác dụng chống đông đáng kể.

Bromocriptin làm tăng nồng độ tamoxifen trong huyết thanh

Thuốc loại estrogen có thể làm giảm tác dụng điều trị của tamoxifen.

Alopurinol làm tăng độc tính lên gan của tamoxifen.

Rifampicin, aminoglutethimid làm giảm nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Tamoxifen làm giảm nồng độ letrozol trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, ở nơi mát (20 - 25°C), khô và tránh ánh sáng mạnh.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là độc tính thần kinh cấp với các biểu hiện như run, tăng phản xạ, loạng choạng, mệt, chóng mặt. Những triệu chứng này xảy ra trong vòng 3 - 5 ngày khi bắt đầu dùng thuốc và hết trong vòng 2 - 5 ngày sau khi ngừng thuốc. Điều đó xảy ra ở người bệnh dùng liều tấn công lớn hơn 400 mg/m_2 và sau đó dùng liều duy trì 150 mg/m_2 mỗi lần, uống 2 lần/ngày.

Chưa có điều trị đặc hiệu khi quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Tamoxifen có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir.

Mã ATC: J05A F07.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Tenofovir, emtricitabin: Mỗi

viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Tenofovir, emtricitabin, efavirenz:

Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ I ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào AND sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE_{50}) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT_4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra *in vitro,* và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi cho người bị HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml sau khi uống 300 mg được 1 - 2 giờ.

Sinh khả dụng ở người đói là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ.

Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thẩm phân máu loại bỏ thuốc ra khỏi máu được.

Chỉ định

Nhiễm HIV-1 ở người lớn trên 18 tuổi: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng cho các cán bộ y tế phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viêm gan B mạn tính ở người lớn trên 18 tuổi có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng ALT kéo dài, viêm gan hoạt động và/hoặc có mô xơ gan được chứng minh bằng tổ chức học.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân.

Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về bệnh gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng đối với người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh có thêm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên.

Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng ở người bệnh này.

Phải dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giảm liều.

Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần 1 lần làm xét nghiệm trong năm đầu điều trị, và sau đó cứ 3 tháng 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần, và phải điều chỉnh khoảng cách cho các liều, hoặc phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi các bất thường về xương, vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, phải theo dõi xương ở người có bệnh sỏi bị gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir và emtricitabin phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir, emtricitabin và efavirenz phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tenofovir có vào sữa không. Tuy nhiên, người mẹ dùng tenofovir để điều trị HIV không được cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mỏi cơ, nhức đầu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, chướng hơi, mất cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm phosphat huyết.

Hóa sinh: Làm tăng kết quả xét nghiệm ALT, AST, glucose niệu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc (nhất là khi dùng liều cao).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ).

Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận.

Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên tenofovir disoproxil fumarat hoặc viên kết hợp tenofovir và emtricitabin được uống ngày một lần. Cả hai loại viên nén đều có thể uống vào lúc no hay lúc đói.

Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, efavirenz được uống xa bữa ăn, tốt nhất vào lúc tối trước khi đi ngủ để đỡ chịu tác dụng phụ của efavirenz lên hệ thần kinh trung ương. Nếu dùng viên tenofovir đơn thuần thì không được dùng các loại viên kết hợp có chứa tenofovir.

Nếu dùng đồng thời tenofovir với viên nang didanosin giải phóng chậm thì phải uống các thuốc vào lúc đói hoặc sau bữa ăn nhẹ (không quá 400 kcal, không quá 20% mỡ); ngoài ra phải giảm liều didanosin.

Thuốc phải được uống đúng giờ, các lần uống thuốc cách đều nhau. Nếu quên uống thì phải uống ngay. Nhưng nếu đã đến gần lúc phải uống thuốc thì thôi, không uống gộp 2 liều một lúc hoặc uống thêm liều.

Liều lượng:

Liều lượng tenofovir disoproxil fumarat được tính theo tenofovir dinatri fumarat.

Điều trị nhiễm HIV: Liều tenofovir disoproxil fumarat dùng cho người lớn là 300 mg, ngày 1 lần. Phải dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Phòng nhiễm HIV cho người lớn bị phơi nhiễm với HIV-1: Phải dùng tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thật sớm, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm. Liều tenofovir disoproxil fumarat là 300 mg/ngày và trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.

Ghi chú: Xem các phác đồ điều trị nhiễm HIV. Chưa có số liệu về liều, độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi và ở người cao tuổi trên 65 tuổi.

Viêm gan B mạn tính: Liều khuyến cáo: Uống tenofovir disoproxil fumarat viên 300 mg, ngày uống 1 viên. Thời gian ngừng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ. Có thể ngừng:

Ở người bệnh có AgHBe (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (AgHBe (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng -HBe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát nào muộn.

Ở người bệnh có AgHBe (-), không xơ gan: Điều trị phải kéo dài cho tới khi huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc cho tới khi thấy thuốc không còn tác dụng.

Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại đều đặn để xác định xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh không.

Nếu ngừng tenofovir disoproxil fumarat ở người bệnh bị viêm gan B mạn tính đồng thời có nhiễm HIV, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện tất cả những dấu hiệu nặng lên của viêm gan.

Điều trị phải do thầy thuốc có kinh nghiệm. Nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV cho các người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu

điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat. Thuốc chưa được nghiên cứu cho trẻ em dưới 18 tuổi và người cao tuổi trên 65 tuổi.

Tương tác thuốc

Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.

Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương.

Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương. Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống tenofovir trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau khi uống didanosin 1 giờ.

Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.

Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ tenofovir và làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc kia do tranh chấp đường đào thải.

Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Tương kỵ

Chưa có dữ liệu về tương kỵ thuốc.

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân toan tự sát bằng thuốc.

Thông tin quy chế

Tenofovir có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu dùng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

THAN HOẠT

Tên chung quốc tế: Activated chacoal.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Mã ATC: A07B A01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; viên nén 250 mg, 500 mg.

Dạng lỏng: 12,5 g (60 ml); 25 g (120 ml) với dung môi là nước hoặc sorbitol hoặc propylen glycol.

Bột để pha hỗn dịch: 15 g, 30 g, 40 g, 120 g, 240 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Than hoạt có thể hấp phụ được nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ. Khi dùng đường uống, than hoạt làm giảm sự hấp thu của những chất này, do đó được dùng trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp từ đường uống. Để có hiệu quả cao nhất, sau khi đã uống phải chất độc, cần uống than hoạt càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, than hoạt vẫn có thể có hiệu lực vài giờ sau khi uống phải một số thuốc chậm hấp thu do nhu động của dạ dày giảm hoặc có chu kỳ gan - ruột hoặc ruột - ruột. Khi được uống làm nhiều liều, than hoạt tạo ra và duy trì chênh lệch nồng độ ở thành ống tiêu hóa, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho các chất độc khuếch tán thụ động từ máu vào lòng ruột và được than hấp phụ. Bằng cách này, than hoạt ngăn chu kỳ ruột - gan, ruột - ruột và làm tăng tốc độ đào thải chất độc khỏi cơ thể (thẩm phân dạ dày - ruột). Dùng than hoạt nhắc lại nhiều lần làm tăng thải qua phân những thuốc như glycosid trợ tim, barbiturat, salicylat, theophylin.

Than hoạt không có giá trị trong điều trị ngộ độc acid và kiềm mạnh. Than hoạt cũng không dùng để giải độc muối sắt, cyanid, malathion, dicophan, lithi, một số dung môi hữu cơ như ethanol, methanol hoặc ethylen glycol, vì khả năng hấp phụ quá thấp.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy than hoạt không chống ỉa chảy, không làm thay đổi số lần đi ngoài, không làm thay đổi lượng phân hoặc rút ngắn thời gian ỉa chảy, do vậy không nên dùng than hoạt trong điều trị ỉa chảy cấp cho trẻ em.

Than hoạt không được hấp thu qua đường tiêu hóa và được thải nguyên dạng theo phân.

Chỉ định

Điều trị cấp cứu ngộ độc do thuốc hoặc hóa chất, như paracetamol, aspirin, atropin, các barbiturat, dextropropoxyphen, digoxin, nấm độc, acid oxalic, phenol, phenylpropanolamin, phenytoin, strychnin và thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng.

Hấp phụ các chất độc do vi khuẩn bài tiết ra ở đường tiêu hóa trong bệnh nhiễm khuẩn.

Than hoạt còn được dùng trong chẩn đoán rò đại tràng, tử cung.

Phối hợp với một số thuốc khác chữa đầy hơi, khó tiêu, trướng bụng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng than hoạt khi đã dùng thuốc chống độc đặc hiệu, ví dụ như methionin.

Không dùng khi bị ngộ độc muối kim loại (sắt, lithi…), chất gây loét, rượu, clofenotan (DDT, dicophan), malathion, các chế phẩm từ dầu mỏ.

Chống chỉ định đối với người chuẩn bị được nội soi, người bị tắc ruột, người hay bị sặc.

Thận trọng

Than hoạt có thể hấp phụ và giữ lại các thuốc được dùng thêm cho những trường hợp trầm trọng.

Thức ăn có thể hạn chế khả năng hấp phụ của than.

Không dùng than hoạt phối hợp với sorbitol cho người bệnh không dung nạp fructose và cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Tránh dùng khi có giảm nhu động ruột, có nguy cơ bị tắc, chảy máu, thủng ở đường tiêu hóa, bệnh nhân mới bị mổ.

Thận trọng với người có rối loạn điện giải hay mất nước, huyết áp thấp.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Than hoạt không bài tiết qua sữa mẹ, có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Than hoạt nói chung ít độc.

Thường gặp: Nôn, táo bón, phân đen.

Hiếm gặp: Hít hoặc trào ngược than hoạt vào phổi ở người nửa tỉnh nửa mê, đặc biệt khi rút ống thông hoặc khi dùng chất gây nôn, hoặc đặt nhầm ống thông.

Trường hợp này gây biến chứng phổi nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Tắc ruột chỉ xảy ra khi dùng nhiều liều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hướng dẫn người bệnh uống thuốc chậm vì uống nhanh sẽ tăng gây nôn.

Khi có nôn, có thể cho dùng than hoạt bằng truyền nhỏ giọt liên tục vào ruột với liều 15 - 25 g/giờ.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngộ độc cấp: phải dùng sau khi ngộ độc càng sớm càng tốt

Người lớn, trẻ trên 13 tuổi: Liều một lần trung bình khoảng 50 g (25 - 100 g).

Khuấy trong 250 ml nước, lắc kỹ trước khi uống. Có thể dùng ống thông vào dạ dày. Nếu nhiễm độc nặng (hoặc biết chậm), thì nhắc lại nhiều lần từ 25 - 50 g, cách nhau từ 4 - 6 giờ. Có thể phải kéo dài tới 48 giờ.

Trẻ em: Liều lượng căn cứ vào khả năng chứa của dạ dày. Trên thực tế, thường là 0,5 - 1 g/kg. Liều không được quá 3 g/kg. Trường hợp nặng hoặc biết chậm có thể lặp lại 4 - 6 giờ sau. Để dễ uống, có thể pha thêm saccarin, đường hoặc sorbitol. Trẻ nhỏ dùng than hoạt cần được bác sĩ theo dõi cân bằng nước và điện giải.

Tương tác thuốc

Than hoạt làm giảm hấp thu của nhiều thuốc từ đường tiêu hóa và do vậy tránh dùng đồng thời thuốc điều trị đường uống. Trong xử lý ngộ độc cấp, nên dùng các thuốc phối hợp theo đường tiêm. Than hoạt làm giảm tác dụng của các thuốc gây nôn. Nếu có chỉ định, phải gây nôn trước khi dùng than hoạt.

Độ ổn định và bảo quản

Than hoạt có thể hấp phụ không khí nên cần bảo quản trong bao bì thật kín.

Thông tin quy chế

Than hoạt có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

THIOPENTAL

Tên chung quốc tế: Thiopental.

Mã ATC: N01A F03, N05C A19.

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc chai 0,5 g; 1 g; 2,5 g; 5 g bột đông khô màu vàng, kèm một ống hoặc chai nước cất vô khuẩn (20 ml, 40 ml, 100 ml hoặc 200 ml) để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiopental là một thiobarbiturat tiêm tĩnh mạch có tác dụng gây mê rất ngắn.

Thuốc gây mê nhưng không có tác dụng giảm đau. Mê xảy ra sau khoảng 30 – 40 giây. Nếu dùng liều thấp một lần thì tỉnh lại sau 30 phút. Tiêm nhiều lần, thời gian mê dài hơn do thuốc tích lũy. Thuốc có tác dụng ức chế hô hấp và tuần hoàn, nên dễ gây thở kém và tụt huyết áp.

Dược động học

Mặc dù gắn nhiều với protein (85%), nhưng thiopental nhanh chóng qua được hàng rào máu - não. Sau một liều gây mê tĩnh mạch duy nhất, mê xảy ra sau 10 -

20 giây (đó là thời gian để thuốc đi từ cánh tay lên đến não). Mức độ mê có thể còn tăng cho đến 40 giây, sau đó giảm dần và sau 20 - 30 phút thì tỉnh lại. Khi dùng liều quá lớn hoặc tiêm nhắc lại thì cần phải sau nhiều giờ mới tỉnh lại. Thể tích phân bố là 2,3 lít/kg.

Thiopental chuyển hóa chậm thành hydroxy - thiopental ở gan rồi sau đó xảy ra các phản ứng liên hợp. Chỉ 0,3% thải trừ dưới dạng không bị biến đổi qua nước tiểu. Mỗi giờ có khoảng 11 - 15% liều dùng bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 9 giờ. Độ thanh thải là 3,9 ml/phút/kg.

Chỉ định

Để khởi mê hoặc gây mê thời gian ngắn có hoặc không dùng thêm thuốc giãn cơ.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh (với điều kiện đảm bảo thông khí hô hấp tốt).

Để khống chế trạng thái co giật, có thể thụt vào hậu môn để khởi mê ở trẻ em.

Phụ trợ cho thôi miên (bệnh tâm thần).

Chống chỉ định

Có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng hoặc rõ rệt, là chống chỉ định tuyệt đối với bất kỳ barbiturat nào.

Chống chỉ định tương đối: Không dùng thiopental cho các trường hợp như khó thở rõ rệt, hen, hạ huyết áp rõ rệt, suy tim, bệnh cơ tim, bệnh đường hô hấp, đau thắt ngực hoặc nhiễm khuẩn.

Quá mẫn cảm với các barbiturat.

Thận trọng

Cần hết sức chú ý đối với các người bệnh có các bệnh chứng sau:

Giảm lưu lượng máu, mất nước, xuất huyết nặng, bỏng, thiếu máu nặng.

Các bệnh tim mạch, cơn hen, bệnh gan nặng.

Nhược cơ nặng, loạn dưỡng cơ.

Suy tuyến vỏ thượng thận, suy mòn.

Nhiễm độc huyết, tăng áp lực nội sọ, tăng urê huyết, tăng kali huyết.

Các rối loạn chuyển hóa (nhiễm độc giáp, đái tháo đường, béo phì, phù niêm).

Thương tổn viêm nhiễm ở miệng họng.

Người cao tuổi, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Đã có những bằng chứng dịch tễ và lâm sàng về tính an toàn của các barbiturat ở phụ nữ mang thai kể cả thiopental, mặc dù thuốc qua nhau thai dễ dàng. Liều dùng cho phụ nữ mang thai không nên quá 250 mg.

Thời kỳ cho con bú

Thiopental xâm nhập được vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy rõ nguy cơ tác hại cho trẻ bú khi dùng ở liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viêm tĩnh mạch huyết khối có thể gặp khi dùng dung dịch 5%. Chú ý: thuốc ra ngoài mạch thì có thể gây nhiều phản ứng tại chỗ, từ đau, cứng tới co thắt tĩnh mạch, lở loét, hoại tử ở mô quanh bị ngấm thuốc. Nếu thuốc vào động mạch (do vô tình) sẽ gây co thắt động mạch, đau dữ dội dọc theo động mạch có thuốc dẫn đến hoại tử, hoại thư.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: An thần và kéo dài thời gian phục hồi sau khi mê.

Hô hấp: Suy hô hấp, co thắt phế quản, co thắt thanh quản, ho.

Tác dụng khác: Hắt hơi, run rẩy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản vệ, sốt, yếu mệt.

Da: Ban da.

Tim mạch: Phù, phù mạch, trụy tim, sốc

Khớp: Đau khớp.

Nôn sau khi mổ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng mới pha thành dung dịch bằng nước cất tiêm. Dung dịch nước của thiopental natri có tính kiềm mạnh; dung dịch 2,5% có pH khoảng 10,5. Dung dịch pha ra phải dùng trong vòng 24 giờ, nếu quá phải bỏ đi.

Đánh giá độ mê tốt nhất là qua mức độ thở sâu. Thuốc này không nên dùng để duy trì mê khi phải gây mê thời gian dài. Khi cần, phải phối hợp bằng cách chọn một thuốc mê đường hô hấp hay một thuốc khác.

Cần dùng liều thấp hơn ở người cao tuổi hoặc những người bệnh được tiền mê bằng thuốc giảm đau liều cao hoặc bằng thuốc ức chế thần kinh.

Phải để người bệnh luôn luôn ở tư thế nằm để tránh thiếu máu não.

Khi dùng thuốc tiêm thiopental, phải luôn có sẵn các phương tiện để đặt ống nội khí quản và sử dụng oxygen.

Tiêm vào động mạch sẽ gây co thắt mạnh động mạch kèm theo đau và nóng bừng ở tay và ngón tay. Đôi khi người bệnh còn kịp báo cho người gây mê biết

trước khi mất hết nhận thức. Để tránh tai biến tiêm vào động mạch, cần bắt mạch chọn vị trí tiêm cẩn thận và sau khi luồn kim hoặc đặt cathete vào mạch xong, cần rút một ít máu vào bơm tiêm để quan sát màu của máu. Nếu tai biến này xảy ra, cần đắp khăn thấm nước nóng và tiêm procain hydroclorid 1% hoặc xylocain trực tiếp vào động mạch đó và tiến hành phong bế hạch sao. Nên có liệu pháp chống đông sớm.

Liều lượng và cách dùng

Để khởi mê và duy trì mê: Hòa tan lọ thuốc bột bằng cách thêm nước cất hoặc dung dịch nước muối sinh lý cho đến nồng độ 2,5 - 5%. Bản hướng dẫn chi tiết cách hòa tan và chuẩn bị tiêm thường có ở hộp đựng thuốc. Nên dùng dung dịch từ 1% đến 2,5% cho tất cả các người bệnh cao tuổi và người bệnh có nguy cơ, nhưng đôi khi cũng dùng dung dịch 5%. Có thể tiêm vào bất kỳ tĩnh mạch nào ở nông.

Không thể quy định liều nhất định cho mọi trường hợp. Phải quan sát đáp ứng của mỗi người bệnh và điều chỉnh liều dựa vào lúc bắt đầu mê.

Sau khi tiêm được 2 - 3 ml dung dịch 2,5% với tốc độ không quá 1 ml/10 giây, cần phải quan sát trước khi tiêm nốt số thuốc còn lại. Trong khoảng 30 giây đến 1 phút, cần quan sát phản ứng của người bệnh. Nếu người bệnh còn phản ứng, nên tiếp tục tiêm thuốc với tốc độ bình thường, cho đến khi đạt được mức độ mê mong muốn thì ngừng thuốc.

Hầu hết người bệnh cần không quá 0,5 g. Nếu dùng liều cao hơn, thời gian thoát mê sẽ kéo dài và có thể gặp tai biến. Đa số các thầy thuốc có kinh nghiệm cho rằng bình thường liều không quá 1 g và liều tối đa là 2 g. Tuy nhiên trong những trường hợp rất hãn hữu có thể cần liều cao hơn mức bình thường. Người có thể tích máu tăng hoặc thể tích máu bình thường có khả năng chịu đựng liều cao hơn.

Những trường hợp kháng thuốc thường là người nghiện rượu, người trước đây đã dùng hoặc đang dùng barbiturat hoặc người nghiện barbiturat. Thuốc tiêm thiopental dùng cho trẻ em cũng tương tự như người lớn. Liều thường dùng là 2 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch.

Trong mọi trường hợp, người bệnh nên được tiền mê bằng atropin và nếu cần bằng một thuốc giảm đau hoặc an thần, mặc dù dùng thuốc giảm đau hoặc an thần sẽ làm thời gian hồi phục kéo dài. Nếu tiền mê bằng clorpromazin hoặc promethazin, lượng thiopental cần gây mê sẽ giảm.

Nếu dùng thiopental cho khoa răng cần đặt dụng cụ mở miệng vào trước khi tiêm thuốc. Họng phải được nhét gạc vào để tránh đờm dãi, máu trào vào thanh quản, và liều dùng không nên quá 0,25 g.

Liều khuyên dùng trong điều trị cơn động kinh: Liều người lớn là 75 - 125 mg tiêm tĩnh mạch trong 10 phút; tiêm sớm ngay khi cơn động kinh vừa xuất hiện;

chú ý hỗ trợ hô hấp. Với động kinh có co giật, cứng cơ, kháng các thuốc chống co giật thông thường: dùng thiopenthal kết hợp với hỗ trợ hô hấp. Liều khuyên dùng: liều nạp là 5 mg/kg; sau đó 30 phút truyền tĩnh mạch 1 - 3 mg/kg mỗi giờ trong ít nhất là 12 giờ sau khi cơn động kinh đã giảm. Liều khuyên dùng ở trẻ em: liều nạp là 1 mg/kg; sau đó truyền tĩnh mạch 10 - 120 microgam/kg/phút.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh có đặt nội khí quản và thở máy: liều khuyên dùng ở người lớn là 1,5 - 3,5 mg/kg truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Nếu bệnh nhân có áp lực nội sọ cao kèm theo thương tổn nặng ở đầu: truyền tĩnh mạch thiopental liều thấp (0,3 - 3 mg/kg/giờ) kèm theo các thuốc điều trị khác (dihydroergotamin, metoprolol, clonidin).

Để làm giảm áp lực nội sọ do chấn thương ở trẻ từ 3 tháng tuổi đến 15 tuổi: liều ban đầu là 5 - 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch; sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 4 mg/kg/giờ.

Có thể truyền tĩnh mạch nhanh liều 7 - 12 mg/kg/giờ trong 8 - 10 ngày.

Dùng trong điều trị rối loạn tâm thần: phải cho bệnh nhân dùng một thuốc kháng cholinergic trước. Thiopental được tiêm tĩnh mạch với liều 100 mg/phút (4 ml/phút dung dịch thiopenthal 2,5%) trong lúc bệnh nhân đếm ngược từ 100. Ngừng tiêm ngay sau khi bệnh nhân bắt đầu đếm nhầm, trước khi ngủ.

Tương tác thuốc

Thiopental cũng giống như các barbiturat khác là một chất gây cảm ứng cho sự chuyển hóa của nhiều thuốc như clorpromazin, doxorubicin, estradiol và phenytonin.

Các barbiturat kể cả thiopental cũng như hút thuốc lá có thể làm tăng chuyển hóa ở gan của các thuốc chống trầm cảm vì thuốc gây cảm ứng hệ enzym ở microsom gan.

Các sulfonamid làm tăng tác dụng của thiopental vì làm giảm mức gắn thiopental với protein huyết tương.

Sufentanil làm giảm liều barbiturat cần để gây mê. Liều sufentanil càng cao thì liều barbiturat cần càng giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở dưới 30ºC. Tránh ánh sáng và chống ẩm.

Tương kỵ

Dung dịch thiopental tương kỵ với các acid, các muối acid và các chất oxy hóa.

Các dung dịch thiopental bị phân hủy khi để lâu, trở thành đục, có kết tủa hoặc kết tinh. Không được dùng các dung dịch như vậy.

Quá liều và xử trí

Suy hô hấp trong khi gây mê bằng thiopental phải được điều trị bằng hô hấp nhân tạo có oxygen, vì thiếu oxygen mô hoặc tăng carbon dioxyd huyết sẽ gây ra loạn nhịp tim.

Ngừng thở hoặc suy hô hấp nặng phải được điều trị bằng hô hấp có điều khiển với oxygen.

Hạ huyết áp thường xảy ra lúc ban đầu, còn khi quá liều sẽ dẫn đến suy tuần hoàn.

Trụy tim mạch cần phải ngay lập tức để nằm đầu thấp. Nếu huyết áp tiếp tục giảm, phải dùng thuốc tăng huyết áp như dopamin, mephentermin, hoặc truyền dịch thay thế huyết tương (dextran, polyvidon...). Nếu ngừng tim, cần tiến hành ép tim ngoài lồng ngực ngay lập tức.

Thông tin quy chế

Thiopental natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

THUỐC CHỐNG ACID CHỨA MAGNESI (HOẶC MAGNESI ANTACID)

Tên chung quốc tế: Magnesium antacids.

Mã ATC: Magnesi carbonat: A02A A01, A06A D01,

Magnesi hydroxyd: A02A A04, G04B X01,

Magnesi oxyd: A02A A02, A06A D02,

Magnesi trisilicat: A02A A05.

Loại thuốc: Kháng acid (cả 4 chất); nhuận tràng (trừ magnesi trisilicat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Magnesi hydroxyd: Hỗn dịch 40 mg/ml, 800 mg/ml, 1,2 g/ml; viên nén 300 mg, 600 mg.

Magnesi oxyd: Nang 140 mg; viên nén 400 mg, 420 mg.

Magnesi trisilicat: Bột.

Magnesi carbonat: Bột.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các muối magnesi (magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, magnesi oxyd, magnesi trisilicat) được dùng làm thuốc chống acid (antacid) dịch vị, thuốc nhuận tràng và thuốc cung cấp magnesi cho cơ thể khi cơ thể thiếu (magnesi là cation nhiều đứng hàng thứ nhì trong nội tế bào, có một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của cơ thể). Tác dụng chống acid dịch vị của thuốc phụ thuộc

vào tốc độ hòa tan của dạng bào chế, tính phản ứng với acid, tác dụng sinh lý của cation, mức độ hòa tan trong nước, có hoặc không có thức ăn trong dạ dày. Magnesi hydroxyd không hòa tan trong nước nhiều. Vì tính hòa tan của magnesi hydroxyd thấp, nên tất cả lượng magnesi hydroxyd đã hòa tan trong nước sẽ phân ly. Do sự phân ly này hoàn toàn nên magnesi hydroxyd được coi là một chất kiềm (base) mạnh. Magnesi hydroxyd được hấp thụ chậm nên tác dụng trung hòa acid dịch vị kéo dài. Riêng sự hiện diện thức ăn trong dạ dày cũng đã nâng pH dịch vị lên khoảng 5 trong khoảng 1 giờ và kéo dài tác dụng trung hòa acid của thuốc trong khoảng 2 giờ. pH > 4 ức chế hoạt tính trên protein của pepsin. Sự kiềm hóa các chất chứa trong dạ dày làm tăng nhu động dạ dày thông qua tác dụng của gastrin.

Muối magnesi còn làm tăng áp lực thẩm thấu trong ruột, kích thích giải phóng cholecystokin nên ngăn ruột hấp thu để giữ nước và điện giải, kích thích nhu động ruột. Chính vì tác dụng này nên muối magnesi thường được kết hợp với muối nhôm trong thuốc chống acid dịch vị để điều chỉnh nhu động ruột, làm giảm bớt táo bón gây ra do cation nhôm.

Dược động học

Thuốc bắt đầu tác dụng ngay khi đói, thuốc tác dụng kéo dài trong khoảng 30 ± 10 phút. Nếu uống vào bữa ăn, hoặc trong vòng 1 giờ sau khi ăn, tác dụng kéo dài trong khoảng 1 - 3 giờ. Khoảng 30% magnesi được hấp thu. Magnesi ít hòa tan trong nước, hấp thu kém so với natri bicarbonat nên không sợ gây ra nhiễm kiềm. Ở người có chức năng thận bình thường, tích lũy một lượng khiêm tốn Mg không thành vấn đề, nhưng ở người có suy thận, cần phải thận trọng (làm tăng magnesi huyết).

Do làm thay đổi pH dịch vị và nước tiểu, thuốc chống acid có thể làm thay đổi tốc độ hòa tan và hấp thu, sinh khả dụng và đào thải qua thận của một số thuốc; muối Mg cũng còn có khuynh hướng hấp phụ thuốc và tạo ra một phức hợp không hòa tan nên không được hấp thu vào cơ thể. Magnesi đào thải qua thận khi chức năng thận bình thường. Phần không được hấp thu thải qua phân.

Chỉ định

Các thuốc chống acid chứa magnesi được dùng bổ trợ cho các biện pháp khác để giảm đau do loét dạ dày - tá tràng và để thúc đẩy liền loét. Thuốc cũng được dùng để giảm đầy bụng do tăng acid, ợ nóng, khó tiêu và ợ chua (trào ngược dạ dày - thực quản).

Chống chỉ định

Suy chức năng thận nặng (nguy cơ tăng magnesi máu).

Các trường hợp mẫn cảm với các antacid chứa magnesi.

Trẻ nhỏ (nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc trẻ bị suy thận).

Thận trọng

Các antacid chứa magnesi thường gây nhuận tràng nên hầu như không dùng một mình; khi dùng liều nhắc lại sẽ gây ỉa chảy nên thường gây mất thăng bằng thể dịch và điện giải.

Ở người bệnh suy thận nặng, đã gặp chứng tăng magnesi máu (gây hạ huyết áp, suy giảm tâm thần, hôn mê), vì vậy không được dùng các magnesi antacid cho người suy thận. Khi dùng các chế phẩm antacid có chứa hơn 50 mEq magnesi mỗi ngày, cần được theo dõi rất cẩn thận về cân bằng điện giải, chức năng thận. Dùng magnesi trisilicat lâu dài có thể gây sỏi thận silic.

Không nên dùng thuốc kéo dài liên tục trên 2 tuần nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Nhìn chung các thuốc magnesi antacid được coi là an toàn, miễn là không dùng lâu dài và liều cao.

Đã có thông báo tác dụng phụ như tăng hoặc giảm magnesi máu, tăng phản xạ gân ở bào thai và trẻ sơ sinh, khi người mẹ dùng thuốc magnesi antacid lâu dài và đặc biệt với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Chưa tài liệu nào ghi nhận tác dụng phụ của thuốc, tuy thuốc có thải trừ qua sữa nhưng chưa đủ để gây tác dụng phụ cho trẻ em bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Miệng đắng chát. Ỉa chảy (khi dùng quá liều).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nôn hoặc buồn nôn. Cứng bụng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc chống acid được dùng theo đường uống, viên thuốc phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Đối với bệnh loét dạ dày tá tràng, liều thuốc thường cho theo kinh nghiệm và nhiều liều khác nhau đã được dùng. Ở người loét dạ dày hoặc tá tràng không có biến chứng, cho uống thuốc 1 - 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ. Một đợt dùng thuốc trong khoảng từ 4 - 6 tuần hoặc tới khi vết loét liền.

Ở người bệnh bị trào ngược dạ dày thực quản, ở người bệnh có chảy máu dạ dày hoặc loét do stress, thuốc được dùng mỗi giờ một lần. Với người bệnh chảy máu dạ dày, phải điều chỉnh liều antacid để duy trì được pH dạ dày bằng 3,5.

Để giảm nguy cơ hít phải acid dạ dày trong quá trình gây mê, thuốc antacid được dùng trước khi gây mê 30 phút.

Chế phẩm kháng acid phối hợp nhôm và/hoặc calci với magnesi có thể có lợi về cân bằng tác dụng gây táo bón của nhôm và/hoặc calci và tác dụng nhuận tràng của magnesi.

Ở liều chống acid, thuốc chỉ có tác dụng tẩy nhẹ. Với magnesi carbonat khi trung hòa sẽ tạo ra carbon dioxyd, gây hiện tượng đầy hơi.

Liều lượng:

Magnesi hydroxyd: Để chống acid: Từ 300 - 600 mg cho 1 ngày; tác dụng tẩy nhẹ: 2 - 4 g.

Magnesi trisilicat: Từ 1 - 6 g mỗi ngày, thông thường 1 g/lần · 4 lần/ngày.

Magnesi oxyd: Tác dụng chống acid: Từ 250 mg - 4 g/ngày, liều thường dùng là 250 mg · 4 lần/ngày.

Magnesi carbonat: Từ 500 mg - 2 g/liều, dùng 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu các thuốc khác, khi dùng phối hợp, hoặc do làm thay đổi thời gian thuốc ở trong ống tiêu hóa, hoặc do có sự gắn kết với chúng. Magnesi hydroxyd hoặc magnesi trisilicat có khả năng gắn vào thuốc mạnh nhất.

Giảm tác dụng của các tetracyclin, digoxin, indomethacin, hoặc các muối sắt vì sự hấp thu của những thuốc này bị giảm.

Dùng magnesi oxyd với naproxen làm giảm tốc độ hấp thu của naproxen.

Các thuốc bị tăng tác dụng: Amphetamin, quinidin (do chúng bị giảm thải trừ).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 35$_0$C.

Tương kỵ

Sữa magnesi (Milk of magnesi, một biệt dược có magnesi hydroxyd) có tính kiềm nên có những tương kỵ của phản ứng kiềm.

Quá liều và xử trí

Gây ỉa chảy do tác dụng của muối magnesi hòa tan trên đường ruột.

Thông tin quy chế

Magnesi hydroxyd có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005. Magnesi hydroxyd và magnesi carbonat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

THUỐC PHIỆN - THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

Tên chung quốc tế: Opium, Opioid analgesics

Mã ATC

Thuốc phiện: A07D A02; N02A A02

Thuốc giảm đau Opioid: N02A; R05D A04; N01A H01; N02A B03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau Opioid. Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thiên nhiên bào chế: Bột thuốc phiện màu nâu nhạt hoặc vàng nâu chứa 10 - 10,5% morphin khan; bột Pantopon: Hỗn hợp hydroclorid của các alcaloid toàn phần của thuốc phiện, chứa 50% morphin; cao thuốc phiện: 20% morphin khan; cồn thuốc phiện (Laudanum), cồn Paregoric; viên nén Opizoic (5 mg cao thuốc phiện).

Dạng bán tổng hợp và tổng hợp: Xem chuyên luận riêng: Morphin, Codein, Fentanyl, Naloxon, Pethidin, Tramadol…

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thuốc phiện là dịch rỉ giống như sữa để khô ngoài không khí, thu được bằng cách rạch quả nang chưa chín của cây anh túc (*Papaver somniferum* Liune hoặc *album* De Candelle). Thuốc phiện chứa morphin, codein, thebain và một số hỗn hợp các alcaloid khác bao gồm noscapin và papaverin. Nhựa thuốc phiện được làm khô, chuyển thành bột mịn thuốc phiện, chứa một số alcaloid. Chỉ một số ít alcaloid như morphin, codein và papaverin có lợi ích trong lâm sàng. Các alcaloid trong thuốc phiện có thể chia thành 2 nhóm khác nhau: Phenanthren và benzylisoquinolin. Các phenantren chính gồm có: Morphin, codein và thebain. Các benzylisoquinolin chính gồm có papaverin (chất này làm giãn cơ trơn) và noscapin.

Ngoài morphin, codein và các dẫn chất bán tổng hợp của alcaloid thuốc phiện tự nhiên (gọi là các opiat) còn có một số thuốc có cấu trúc hóa học khác hẳn nhưng lại có tác dụng dược lý tương tự morphin (gọi chung là opioid).

Các *opiat* là các chất thành phần hoặc dẫn xuất của chúng có trong thuốc phiện (*opium*) Các opiat chính, có hoạt tính trong thuốc phiện là morphin, codein, thebain. Từ các chất này, người ta bán tổng hợp được các opioid như heroin, oxycodon, hydrocodon. Như vậy, thuật ngữ *opiat* - theo nghĩa chính thống – dùng để chỉ các alkaloid tự nhiên có trong nhựa cây thuốc phiện (*Papaver somniferum).*

Các opioid được phân thành:

Các opiat tự nhiên: Các alkaloid có trong nhựa thuốc phiện, chủ yếu là morphin, codein, thebain. Chú ý là papaverin và noscapin là những alkaloid của thuốc phiện không được xếp vào đây vì chúng có cơ chế tác dụng khác.

Các opioid bán tổng hợp: Là những chất được tạo ra từ các opiat tự nhiên như hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, oxymorphon, desomorphin, diacetylmorphin (heroin), nicomorphin, dipropanoylmorphin, benzylmorphin, ethylmorphin, buprenorphin.

Các opioid hoàn toàn do tổng hợp: Fentanyl, pethidin, methadone, tramadol, dextropropoxyphen, các anilidopiperidin, phenylpiperidin, các dẫn chất diphenyl-propylamin, các dẫn chất benzomorphan, dẫn chất oripavin, dẫn chất morpinan.

Các opioid nội sinh do cơ thể sinh ra: Các endorphin, enkephalin, dynorphin, endomorphin.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện của các chế phẩm thuốc phiện chủ yếu là do lượng morphin chứa trong thuốc phiện. Thuốc phiện tác dụng chậm hơn morphin vì hấp thu chậm hơn, tác dụng giãn cơ trơn đối với cơ ruột của papaverin và noscapin chứa trong thuốc phiện làm táo bón nhiều hơn morphin.

Dùng opioid kéo dài dẫn đến nghiện thuốc và nếu bị cắt thuốc đột ngột sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc. Các opioid còn có thể gây ra trạng thái hưng cảm khiến cho một số người dùng chúng vào mục đích gây cảm giác hưng phấn và bị nghiện.

Về mặt dược lý, nói chung các thuốc giảm đau opioid tương tự nhau. Các khác biệt về chất và lượng có thể do phụ thuộc vào tương tác của thuốc với các thụ thể opioid. Có một số typ thụ thể opioid được phân bố suốt hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Có 3 typ chính thụ thể opioid ở hệ thần kinh trung ương lúc đầu gọi là μ, k và δ, gần đây được phân loại thành OP_3, OP_2, OP_1 theo thứ tự. Khi các thụ thể này được kích thích, sẽ cho các tác dụng sau:

μ (OP_3): Giảm đau (chủ yếu ở vị trí trên tủy sống), ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm nhu động ruột - dạ dày, gây sảng khoái, nghiện (μ_1 nằm ở phần trên tủy sống: giảm đau và μ_2 ức chế hô hấp và giảm nhu động ruột).

k (OP_2): Giảm đau (chủ yếu ở tủy sống), ít co đồng tử, ít ức chế hô hấp hơn, bồn chồn khó chịu và tác dụng gây giống bệnh tâm thần.

δ (OP_1): Ít rõ ràng ở người, nhưng có thể giảm đau, có tính chọn lọc đối với enkephalin.

Các thụ thể khác bao gồm σ (sigma) và ε (epsilon).

Các opioid tác động lên một hoặc nhiều thụ thể kể trên như một thuốc chủ vận hoàn toàn, hoặc như một thuốc hỗn hợp, vừa chủ vận, vừa đối kháng hoặc như một thuốc đối kháng hoàn toàn. Morphin và các thuốc opioid chủ vận tương tự (đôi khi được gọi là thuốc chủ vận μ) được coi là tác động chủ yếu lên thụ thể μ và có thể cả thụ thể k và δ. Các thuốc opioid chủ vận đối kháng (hỗn hợp) như pentazocin tỏ ra tác động như các thuốc chủ vận k và thuốc đối kháng μ, trong

khi đó bupremorphin là thuốc chủ vận một phần ở thụ thể μ và đối kháng ở thụ thể k.

Thuốc opioid đối kháng naloxon tác động ở cả 3 thụ thể μ, k và δ.

Ngoài ái lực đối với các thụ thể khác nhau, mức độ hoạt hóa của thuốc khi gắn vào thụ thể cũng khác nhau. Morphin là thuốc chủ vận cho tác dụng tối đa ở thụ thể μ và tác dụng này tăng lên khi tăng liều, trong khi đó, các thuốc chủ vận một phần và hỗn hợp chủ vận - đối kháng có thể có "tác dụng trần" (ceiling effect) nghĩa là tác dụng chỉ tăng đến một mức nào đó mặc dù tăng liều.

Sự khác nhau giữa các thuốc giảm đau opioid còn liên quan đến mức độ hòa tan trong mỡ và dược động học. Thuốc tác dụng nhanh hay chậm và thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến sự lựa chọn thuốc (xem các chuyên luận riêng).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, morphin được hấp thu khác nhau từ đường tiêu hóa.

Thuốc được chuyển hóa nhanh chóng sau khi uống, tuy nhiên, nồng độ morphin không liên hợp trong huyết tương thấp hơn so với khi tiêm. Sau khi tiêm alcaloid thuốc phiện đậm đặc (hiện nay không dùng) tác dụng tương tự như tiêm morphin, giảm đau tối đa vào khoảng 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp. Giảm đau duy trì tới 7 giờ. Sau khi đặt hậu môn thuốc đạn thuốc phiện, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 15 - 30 phút và duy trì trong 3 - 5 giờ.

Các thuốc giảm đau opioid (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Chỉ định

Dạng thiên nhiên đã bào chế: Hầu như không còn dùng để giảm đau. Codein còn được dùng để giảm đau hoặc giảm ho cho người lớn. Cồn paregoric, cồn thuốc phiện, viên nén opizoic: Hầu như không còn được dùng để điều trị tiêu chảy.

Thuốc giảm đau opioid: Chủ yếu giảm đau vừa và nặng, đặc biệt là các đau do ung thư giai đoạn cuối. (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể)

Tác dụng không mong muốn của opioid:

Các tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn, nôn, ngủ gà, ngứa, khô miệng, co đồng tử và táo bón. Các tác dụng phụ ít gặp hơn ở người dùng opioid để giảm đau là: Hô hấp bị ức chế (phụ thuộc liều dùng), lú lẫn, hoang tưởng, sảng, nổi mày đay, giảm thân nhiệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm, giảm huyết áp thế đứng, ù tai, nhức đầu, ứ nước tiểu, cơn co thắt niệu quản hoặc ống mật, cứng cơ, rung cơ (khi dùng liều cao), cơn bốc hỏa (do làm giải phóng histamin; trừ các thuốc fentanyl, remifentanil). Dùng opioid để điều trị hay dùng dài ngày có thể làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể do làm giảm các tế bào gốc tạo ra đại thực bào và tế bào lympho, ảnh hưởng đến sự biệt hóa lympho, ngăn cản bạch cầu di

chuyển. Ở một số bệnh nhân bị mắc ung thư giai đoạn cuối dùng opioid để giảm đau lại có hiện tượng tăng đau. Hiện tượng này thường do tăng liều quá nhanh. Cơ chế còn chưa rõ. Nếu xảy ra, cần thay đổi, luân chuyển sử dụng các opioid khác nhau để không làm tăng hiện tượng này. Nam giới dùng dài ngày các liều opioid vừa và cao có nồng độ testosteron thấp, có thể dẫn đến loãng xương, nhược cơ nếu không được điều trị. Tùy theo tác dụng phụ mà có thuốc đặc hiệu và cách xử lý riêng. Nói chung, các tác dụng (tốt cũng như xấu) của opioid đều có thể đảo ngược được nhờ các thuốc đối kháng với opioid như naloxon, naltrexon, nalmefene.

Các thông tin về chống chỉ định, thận trọng; thời kỳ mang thai; thời kỳ cho con bú; liều lượng: Xem thông tin chi tiết trong các chuyên luận thuốc riêng.

THUỐC TƯƠNG TỰ HORMON GIẢI PHÓNG GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế và mã ATC

Buserelin: L02A E01Leuprorelin: L02A E02.

Goserelin: L02A E03Triptorelin: L02A E04.

Nafarelin: H01C A02Histrelin: H01C A03.

Gonadorelin: H01C A01, V04C M01 (xem chuyên luận Gonadorelin).

Loại thuốc: Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Buserelin (Suprefact): Thuốc tiêm 1 mg (dạng acetat)/ml và phun mũi (dạng acetat): 100 microgam/liều xịt đã định trước.

Leuprorelin acetat (Prostap SR, Lucrin, Enantone LP.): Bột pha tiêm: 3,75 mg + dung môi 1 hoặc 2 ml hoặc bột pha tiêm 5 mg/ml.

Goserelin (Zoladex): 3,6 mg (base); 10,8 mg (base), chứa trong 1 bơm tiêm chuyên dụng cấy dưới da 1 lần.

Triptorelin (Decapeptyl SR): 0,1 mg/ml; 3,75 mg + dung môi 2 ml.

Nafarelin (Synarel): Thuốc xịt mũi: 1 xịt = 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của hạ đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH) Gonadorelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên.

Những thuốc tổng hợp tương tự GnRH có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn, và hiệu lực mạnh hơn so với GnRH tự nhiên.

Bảng so sánh hiệu lực tương đối và dạng thuốc:

Thuốc Hiệu lực Dạng thuốc

GnRH (gonadorelin) 1 Tiêm tĩnh mạch

Leuprolid 15 Tiêm dưới da, tiêm bắp

Buserelin 20 Tiêm dưới da, xịt mũi

Nafarelin 150 Tiêm dưới da, xịt mũi

Histrelin 150 Tiêm dưới da

Goserelin 100 Cấy dưới da

Deslorelin 150 Tiêm dưới da, tiêm bắp

Khi dùng thuốc tương tự GnRH theo kiểu bơm ngắt quãng theo nhịp, thuốc sẽ kích thích tiết gonadotropin, trái lại, khi dùng theo kiểu bơm liên tục, thuốc sẽ ức chế tiết gonadotropin.

Khi bắt đầu dùng ở nam giới, thuốc tương tự GnRH (thí dụ goserelin) gây tăng nồng độ testosteron trong huyết thanh. Khi điều trị ung thư tuyến tiền liệt, cần ngăn chặn sự tăng testosteron ban đầu nhất thời này bằng các thuốc kháng androgen, thí dụ cyproteron, nếu không, sẽ có nguy cơ tăng phát triển ung thư khi bắt đầu điều trị. Dùng dài hạn và liên tục, thuốc tương tự GnRH có tác dụng ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên, và do đó sau 2 đến 4 tuần điều trị nồng độ testosteron trong huyết thanh giảm tới mức như ở nam giới bị hoạn (nghĩa là dưới 50 nanogam/dl). Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosteron để duy trì trở thành không hoạt động. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị.

Ở đa số phụ nữ trước tuổi mãn kinh dùng thuốc tương tự GnRH kéo dài liên tục, gây thoái triển khối u đáp ứng với estrogen. Nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự như ở người sau mãn kinh trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc steroid tuyến sinh dục (estrogen) để duy trì hoạt động, trở thành không hoạt động. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ estradiol, FSH và LH trong huyết thanh thường trở lại mức trước khi điều trị. Trong thực nghiệm lâm sàng với goserelin, khoảng 10% phụ nữ tăng riêng biệt estradiol. Ngoài ra, 1 số phụ nữ dùng goserelin không thấy giảm kéo dài LH và FSH.

Ở trẻ em dạy thì sớm do nguyên nhân trung tâm dùng liên tục thuốc tương tự GnRH (nafarelin), nồng độ LH, testosteron và estradiol trong huyết thanh trở lại mức tiền dạy thì, làm mất các đặc tính sinh dục phụ và làm giảm tốc độ phát triển chiều cao và trưởng thành của xương. Sau khi ngừng thuốc, các tác dụng này thường phục hồi.

Thuốc tương tự GnRH được dùng trong điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng vô sinh, thiếu máu do u xơ tử cung (kèm theo bổ sung sắt), ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, dạy thì sớm. Một số được dùng trong vô sinh.

Dược động học

Buserelin: Hoàn toàn hấp thu sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau 1 liều dùng. Thuốc tích lũy ở gan và thận cũng như thùy trước tuyến yên. Thuốc chuyển hóa do peptidase mô và bài tiết vào nước tiểu và mật dưới dạng thuốc không biến đổi và chất chuyển hóa. Nửa đời sau tiêm: Khoảng 80 phút.

Goserelin: Khi cấy dưới da mảnh cấy chứa 3,6 mg goserelin (tính theo base), goserelin được giải phóng khỏi mảnh cấy với tốc độ chậm trong 8 ngày đầu, sau đó giải phóng liên tục nhanh hơn trong thời gian còn lại của 28 ngày dùng thuốc. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh là 12 - 15 ngày. Nồng độ đỉnh huyết thanh: 2,5 nanogam/ml. Thể tích phân bố là 13,7 lít. Nửa đời là 4,2 giờ; tăng nhẹ trong suy thận. Hơn 90% liều tiêm dưới da dung dịch thuốc tương tự GnRH được bài tiết trong nước tiểu. Khoảng 20% liều trong nước tiểu là thuốc tương tự GnRH không biến đổi. Ở người suy thận và suy gan, không cần phải điều chỉnh liều khi dùng dạng viên cấy.

Leuprorelin: Không tác dụng khi uống. Tiêm dưới da, tiêm bắp: Hấp thu tốt.

Nửa đời thải trừ khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin. Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn.

Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ tiền mãn kinh và quanh mãn kinh. Bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ trơn tử cung.

Các chỉ định của các thuốc tương tự hormon giải phóng Gonadotropin (GnRH)

Tất cả những thuốc này đều là decapeptid tổng hợp tương tự GnRH.

Tên thuốc	Chỉ định
Goserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Ung thư tử cung giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Ung thư vú giai đoạn muộn
Triptorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn
Nafarelin	Lạc nội mạc tử cung Dạy thì sớm ở trẻ em (nữ trước 8 tuổi, nam trước 9 tuổi)
Buserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Thuốc phối hợp trong điều trị vô sinh ở nữ
Gonadorelin	Chẩn đoán rối loạn chức năng trục dưới đồi tuyến yên - tuyến sinh dục

	Gây rụng trứng để điều trị vô kinh và vô sinh do nguyên nhân dưới đồi
Leuprorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn
	Lạc nội mạc tử cung
	Dạy thì sớm ở trẻ em
Histrelin	Dạy thì sớm ở trẻ em
	Ung thư tuyến tiền liệt

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đang mang thai hoặc có thể mang thai.

Đang cho con bú.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc tương tự GnRH cho phụ nữ đang tuổi mang thai, phải loại trừ mang thai, vì thuốc có thể gây độc cho bào thai. Phải tránh mang thai trong khi dùng thuốc và dùng biện pháp tránh thai không dùng nội tiết tố. Phải tránh mang thai cho tới khi kinh nguyệt trở lại hoặc ít nhất 12 tuần sau khi cấy dưới da lần cuối liều 3,6 mg goserelin.

Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú, lúc đầu các thuốc tương tự GnRH làm tăng nhất thời testosteron hoặc estrogen huyết thanh, là nguy cơ kích thích phát triển ung thư. Điều trị đồng thời với 1 thuốc kháng androgen (như bicalutamid, flutamid, nilutamid) 1 tuần trước và trong 1 vài tuần đầu của liệu pháp thuốc tương tự GnRH để giảm thiểu các triệu chứng của bệnh.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị chèn ép cột tủy sống hoặc làm tắc niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt phải được điều trị thích hợp trước khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH.

Phải theo dõi calci - máu khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH ở người bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú.

Khi điều trị dạy thì sớm, phải theo dõi tuổi xương và tốc độ phát triển của trẻ trong vòng 3 - 6 tháng từ khi bắt đầu liệu pháp, sau đó định kỳ kiểm tra lại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc tương tự GnRH trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ xảy thai hoặc gây dị dạng cho thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai không hormon trong khi điều trị với thuốc chủ vận GnRH.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc tương tự GnRH có thể gây độc hại nghiêm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, người mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Một ADR thường gặp trong điều trị dài hạn với thuốc tương tự GnRH ở người lớn là giảm năng tuyến sinh dục triệu chứng. ADR thường gặp khác gồm bốc hỏa (cũng như khô và teo âm đạo ở phụ nữ), cân bằng Ca^{2+} âm tính với nguy cơ mất chất xương, loãng xương và thay đổi trong chuyển hóa dịch. Do đó, phần lớn liệu pháp dùng thuốc tương tự GnRH để ngăn cản tiết gonadotropin thường giới hạn trong 6 tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: To vú đàn ông, triệu chứng sau mãn kinh, loạn năng sinh dục, mất tình dục, bốc hỏa.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, giảm cương, khí hư, chảy máu.

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Tim mạch: Phù.

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chèn ép tủy sống, ngủ lịm, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Nổi ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, ỉa chảy, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Căng/to vú.

Thần kinh - cơ và xương: Mất chất xương, đau xương tăng lên.

Khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị triệu chứng đau xương kèm theo vùng da đỏ nhất thời với thuốc giảm đau. Nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy giảm chức năng thận do xuất hiện tắc niệu quản, cần điều trị những biến chứng này theo liệu pháp quy định. Trong trường hợp có ADR nặng ở người mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cần tiến hành ngay cắt bỏ tinh hoàn. Nếu xảy ra tăng calci huyết, thực hiện những biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn:

Goserelin: cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần hoặc cấy dưới da 10,8 mg cách nhau 12 tuần. Đối với chỉ định này, goserelin được chủ tâm dùng lâu dài trừ khi lâm sàng không thích hợp.

Nếu phối hợp với xạ trị ở giai đoạn III (c), thường bắt đầu cho goserelin vào ngày đầu xạ trị hoặc trong tuần cuối của xạ trị. Liều cấy dưới da 3,6 mg, 4 tuần/lần.

Nếu phối hợp với flutamid ở giai đoạn T2b - T4 (B2 - C), điều trị các thuốc phải bắt đầu 8 tuần trước và tiếp tục trong thời gian xạ trị. Liều cấy dưới da goserelin: 3,6 mg 8 tuần trước liệu pháp xạ trị và tiếp theo cấy dưới da 10,8 mg goserelin vào ngày 28 (4 tuần sau liều đầu tiên 3,6 mg). Một cách khác, goserelin cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần (bắt đầu 8 tuần trước liệu pháp xạ trị), cho tổng liều là 4 liều.

Triptorelin pamoat được biểu thị dưới dạng base:

Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp 3,75 mg cách nhau 28 ngày (công thức 1 tháng); hoặc tiêm bắp 11,25 mg cách nhau 84 ngày (12 tuần) (công thức 3 tháng).

Buserelin acetat được biểu thị dưới dạng base:

105 microgam buserelin acetat tương đương khoảng 100 microgam buserelin.

Liều tiêm dưới da 500 microgam cách nhau 8 giờ, dùng trong 7 ngày. Vào ngày thứ 8, chuyển sang dùng đường mũi: xịt 100 microgam vào mỗi lỗ mũi, 6 lần/ngày (thường trước và sau khi ăn).

Leuprorelin acetat:

Liều tiêm dưới da thông thường: 1 liều duy nhất 1 mg mỗi ngày.

Ngoài ra, thuốc có thể cấy dưới da hoặc trong bắp: liều lượng và đường dùng thuốc thay đổi tùy theo mỗi nước.

Histrelin acetat: Liều 50 mg cấy dưới da (để giải phóng histrelin acetat 50 – 60 microgam/ngày trong 12 tháng)

Ung thư vú giai đoạn muộn (ở phụ nữ trước mãn kinh và chu mãn kinh)

Goserelin: Liều thông thường cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng ở phụ nữ không có nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức mãn kinh sau 8 tuần điều trị goserelin, liều goserelin đã tăng lên 7,2 mg (cấy 3,6 mg ở 2 vị trí khác nhau) cách nhau 4 tuần.

Bệnh lạc nội mạc tử cung: (nữ từ 18 tuổi trở lên)

Goserelin: Liều cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần trong 6 tháng liên tiếp.

Không khuyến cáo điều trị thêm vì nguy cơ tiềm tàng đối với mật độ xương.

Buserelin acetat: Liều 150 microgam xịt vào mỗi lỗ mũi ngày 3 lần, trong 6 tháng, không được vượt quá liều trên.

Nafarelin acetat: Liều dùng: 1 xịt (200 microgam) vào mỗi lỗ mũi mỗi buổi sáng và 1 xịt (200 microgam) vào mỗi mũi mỗi buổi chiều (tổng liều 1 ngày 400 microgam) trong 6 tháng liên tiếp. Điều trị có thể bắt đầu vào giữa ngày 2 - 4 của

chu kỳ kinh nguyệt. Nếu sau 2 tháng điều trị mà kinh nguyệt vẫn đều, liều nafarelin có thể tăng thêm 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 mg) vào sáng và 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 microgam) vào buổi chiều (tổng liều mỗi ngày 4 xịt = 800 microgam).

Leuprorelin acetat: Liều 3,75 mg/1 tháng cấy dưới da hoặc trong bắp. Một cách khác, 11,25 mg cấy trong bắp cách nhau 3 tháng. Điều trị bắt đầu trong vòng 5 ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt, và có thể tiếp tục tới 6 tháng. Để chuẩn bị phẫu thuật tử cung (cắt bỏ nội mạc): cấy 1 liều 3,75 mg 5 - 6 tuần trước khi làm thủ thuật, hoặc hàng tháng trong 3 - 4 tháng trước khi phẫu thuật u xơ tử cung.

Dạy thì sớm trung tâm

Leuprorelin acetat: Liều 300 microgam/kg cách nhau 4 tuần, cấy trong bắp.

Liều điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Nafarelin acetat: Liều thông thường: 2 xịt vào mỗi mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi sáng và 2 xịt vào mỗi mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi chiều (tổng liều hàng ngày 8 xịt = 1600 microgam). Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng, có thể tăng liều tới 1800 microgam mỗi ngày; cho luân phiên mỗi lỗ mũi 3 xịt (600 microgam) 3 lần mỗi ngày (9 xịt mỗi ngày). Nếu dung nạp được thuốc, tiếp tục điều trị cho tới khi kết quả mong muốn.

Histrelin acetat:

Liều thông thường: 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da. Một cách khác, cấy dưới da histrelin liều 50 mg để giải phóng histrelin acetat 65 microgam/ngày trong 12 tháng. Không khuyến cáo cấy cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Trong vô sinh, giải mẫn cảm tuyến yên trước khi kích thích phóng noãn bằng gonadotropin:

Buserelin acetat: Liều 150 microgam (1 xịt vào 1 lỗ mũi), 4 lần mỗi ngày, bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 21 của chu kỳ kinh. Hoặc tiêm dưới da 200 – 500 microgam/ngày. Tiếp tục điều trị cho tới khi tuyến yên điều hòa âm (khoảng 2 – 3 tuần). Nếu cần, có thể cho 300 microgam vào mũi ngày 4 lần hoặc tiên dưới da 500 microgam 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều trị gonadotropin được thêm vào liệu pháp buserelin cho tới giai đoạn thích hợp của phát triển nang trứng, lúc đó ngừng 2 thuốc và cho gonadotropin nhau thai để kích thích phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có tương tác thuốc giữa thuốc tương tự GnRH và các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Mảnh cấy thuốc tương tự GnRH được bảo quản dưới 25^{o}C.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

Goserelin acetat có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

TRIAMCINOLON

Tên chung quốc tế: Triamcinolone.

Mã ATC: A01A C01, D07A B09, D07X B02, H02A B08, R01A D11, R03B A06, S01B A05.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi, mỡ, bột nhão: 0,1%; lọ tiêm: 5 mg/ml, 25 mg/ml, 40 mg/ml; nhũ dịch: 10 mg/ml; ống tiêm: 3 mg/ml (5 ml), 10 mg/ml (5 ml), 40 mg/ml (1,5 và 10 ml); siro: 2 mg/5 ml, 4 mg/ml (120 ml); viên nén: 1, 2, 4, 8 mg.

Bình xịt mũi định lượng 55 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Bình xịt qua miệng có định lượng liều: 100 microgam triamcinolon acetat/1 xịt và 200 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triamcinolon là glucocorticoid tổng hợp có fluor. Được dùng dưới dạng alcol hoặc este, để uống, tiêm bắp hoặc tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi ngoài để điều trị các rối loạn cần dùng corticoid: Chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng. Vì thuốc gần như không có tác dụng của các corticoid điều hòa chất khoáng nên thuốc không dùng đơn độc để điều trị suy thượng thận.

Tác dụng giữ muối và nước yếu nhưng tác dụng khác của glucocorticoid mạnh và kéo dài hơn prednisolon. Số liệu dưới đây so sánh tác dụng chống viêm và tác dụng giữ Na^+ của vài loại corticosteroid. Nếu của cortisol là 1 và 1 thì của prednisolon là 4 và 0,8 và của triamcinolon là 5 và 0. Khoảng thời gian tác dụng tính theo giờ và liều tương đương (mg) của cortisol là 12 giờ và 20 mg, của prednisolon là 24 - 36 giờ và 5 mg, của triamcinolon là 24 - 36 giờ và 4 mg.

Với liều cao, dùng toàn thân, triamcinolon có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), vỏ thượng thận ngừng tiết corticosteroid gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Thời gian tác dụng chống viêm tương đương thời gian ức chế trục HPA (dưới đồi - tuyến yên - thượng thận).

Sau một liều uống 40 mg, thời gian đó là 2,25 ngày. Sau khi tiêm bắp 1 liều 40 mg, thời gian đó là 2 - 4 tuần.

Dược động *học*

Triamcinolon được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa. Cũng được hấp thụ tốt khi tiêm tại chỗ hoặc dùng ngoài, đặc biệt khi băng kín hay da bị tổn thương, hoặc xông, phun sương qua mũi miệng, thuốc có thể được hấp thu tốt, gây tác dụng toàn thân. Dạng triamcinolon tan trong nước để tiêm tĩnh mạch có tác dụng nhanh, dạng tan trong dầu để tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn.

Triamcinolon được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể (cơ, gan, da, ruột, thận...). Thuốc qua được hàng rào nhau - thai và tiết vào sữa một lượng nhỏ.

Triamcinolon chuyển hóa chủ yếu ở gan, một phần ở thận, và bài xuất qua nước tiểu, nửa đời huyết tương là 2 - 5 giờ. Liên kết được với albumin huyết tương.

Khi cần dùng triamcinolon kéo dài, nên dùng liều nhỏ nhất có thể, và thường chỉ dùng như là thuốc phối hợp thêm. Người bệnh nên được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều như là bệnh thuyên giảm hay nặng lên, các stress (phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương).

Ngừng thuốc ở liều điều trị phải dần dần cho đến khi chức năng trục HAP phục hồi.

Chỉ định

Dạng hít: Dùng trong hen phế quản và các tình trạng co thắt phế quản.

Toàn thân: Dạng uống và tiêm dùng trong bệnh suy thượng thận cùng với một mineralocorticoid khác, nhưng thường ưa dùng hydrocortison cùng với fludrocortison hơn, thấp khớp (viêm đa khớp mạn tính tiến triển), dị ứng, các bệnh về đường hô hấp có yêu cầu dùng corticosteroid (hen) Tiêm tại chỗ (trong khớp, sẹo lồi).

Dùng ngoài: Các bệnh ngoài da đáp ứng với steroid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc; nhiễm nấm toàn thân; nhiễm khuẩn nặng cấp tính chưa khống chế được bằng kháng sinh thích hợp; điều trị ngay từ đầu trạng thái hen, bệnh zona, thuỷ đậu, loét dạ dày tá tràng.

Thận trọng

Đã có những người bệnh hen khi chuyển dùng thuốc toàn thân sang dạng hít đã bị suy thượng thận và bị tử vong. Phải cần vài tháng mới hết hội chứng suy thượng thận. Trong thời kỳ này, corticoid dùng dạng hít không cung cấp đủ nhu cầu toàn thân để điều trị cho người bệnh bị chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật.

Tránh dùng liều cao hơn liều quy định. Phải tuyệt đối vô trùng vì dễ có tai biến nhiễm khuẩn.

Phải dùng thuốc thận trọng ở người bệnh thiểu năng tuyến giáp, xơ gan, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, người có nguy cơ loét dạ dày. Không băng kín vết

thương chảy dịch đang dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng cho những người bệnh có tuần hoàn da suy giảm.

Tránh dùng trên mặt.

Cần thận trọng dùng thuốc dạng toàn thân cho người cao tuổi: Vì nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cao, nên dùng liều thấp nhất với thời gian ngắn nhất có thể. Triamcinolon dạng hít có liều định lượng, kèm theo một buồng hít có thể phù hợp hơn với người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Triamcinolon bài tiết qua sữa, cần theo dõi các dấu hiệu suy thượng thận của trẻ nhỏ. Người mẹ dùng triamcinolon cần được ghi chép lại để giúp cho chỉ định thuốc của trẻ sau này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR là do tác dụng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, bao gồm tăng huyết áp, phù, tim to, suy tim sung huyết, thiếu hụt K^+, nhiễm kiềm, giảm kali huyết.

Khi dùng ngoài trên diện rộng, nhất là khi da tổn thương, có thể gây tác dụng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Giảm K^+ huyết, giữ Na^+, phù, tăng huyết áp.

Cơ xương: Yếu cơ, teo cơ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Huyết khối.

Thần kinh: Rối loạn tâm thần kèm theo các triệu chứng cảm xúc.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, triệu chứng giả Cushing, cân bằng protein giảm, trẻ chậm lớn, đái tháo đường, khả năng đề kháng giảm, bộc phát các bệnh tiềm tàng như bệnh lao, đái tháo đường.

Cơ xương: Loãng xương, teo da và cơ, khó liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục nhân mắt dưới bao phía sau (nếu dùng kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Các ADR khác: Viêm mạch hoại tử, viêm tắc tĩnh mạch, tình trạng nhiễm trùng nặng thêm, mất ngủ, ngất, choáng phản vệ.

Dùng thuốc ở liều điều trị gây ức chế bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận ở tuyến yên gây teo tuyến thượng thận. Ngừng hoặc giảm liều đột ngột, hoặc tăng nhu cầu corticosteroid do stress, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật có thể thúc đẩy suy thượng thận cấp. Triệu chứng suy thượng thận là: Khó chịu, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ, khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, hạ đường huyết, hạ huyết áp, mất nước, dẫn đến chết nếu ngừng thuốc đột ngột.

Một số trường hợp, ngừng thuốc lại kích thích bệnh cũ tái phát. Một số tác dụng khác như: Tăng áp lực nội sọ lành tính kèm theo nôn, đau đầu, phù gai thị do phù não. Viêm mũi hoặc eczema tiềm tàng có thể bộc phát.

Thời gian và liều dùng thuốc là các yếu tố quan trọng trong ức chế đáp ứng tuyến yên - thượng thận đối với stress do ngừng thuốc. Cơ địa của từng cá thể cũng rất quan trọng. Do vậy luôn phải ngừng thuốc từ từ tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi, viêm kết mạc, đau ngứa ngoài da, sút cân.

Ngừng hoặc giảm liều quá nhanh sau điều trị dài ngày có thể gây suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết.

Nếu có các dấu hiệu này cần dùng ngay 1 liều corticosteroid tác dụng nhanh (đưa vào đường tĩnh mạch), sau đó giảm liều dần.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng thuốc và liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh và đáp ứng của người bệnh. Tiêm bắp dành cho người bệnh không uống được. Với trẻ em, liều không phụ thuộc vào tuổi, trọng lượng cơ thể mà vào mức độ bệnh và đáp ứng với thuốc. Sau khi kết quả mong muốn đạt được, nên giảm liều dần dần đến mức thấp nhất và ngừng thuốc càng sớm càng tốt. Người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều khi cần thiết như bệnh tăng lên hoặc nhẹ đi, các stress như chấn thương, phẫu thuật nhiễm trùng. Nếu liệu pháp triamcinolon dài ngày là cần thiết, có thể dùng thuốc cách 1 ngày. Sau khi dùng thời gian dài nên ngừng thuốc từ từ.

Nhìn chung, liều tiêm bắp 1 lần gấp 4 - 7 lần liều uống sẽ khống chế được bệnh từ 4 - 7 ngày lên tới 3 - 4 tuần.

Liều uống:

Người lớn: Liều từ 4 - 48 mg/ngày, tùy theo từng loại bệnh, nhưng liều trên 32 mg/ngày rất ít khi được chỉ định. Thí dụ:

Do dị ứng: 8 - 16 mg/ngày có thể kiểm soát được bệnh trong vòng 24 - 48 giờ.

Viêm khớp dạng thấp: Liều ban đầu: 8 - 16 mg/ngày trong 2 - 7 ngày. Liều duy trì: 2 - 16 mg/ngày.

Viêm mũi dị ứng nặng theo mùa: Liều ban đầu: 8 - 12 mg/ngày. Liều duy trì: 2 - 6 mg/ngày.

Luput ban đỏ rải rác: Liều ban đầu: 20 - 30 mg/ngày. Liều duy trì: 3 - 30 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống: 0,12 mg/kg (hoặc 3,3 mg/m_2 diện tích da) uống làm 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Trong ung thư (thí dụ như trong bệnh bạch cầu cấp) liều uống ban đầu: 1 - 2 mg/kg/ngày; sau đó dựa vào đáp ứng của người bệnh để điều chỉnh liều.

Liều tiêm:

Người lớn:

Tiêm bắp: Triamcinolon acetonid hoặc diacetat được dùng dưới dạng hỗn dịch để cho tác dụng toàn thân kéo dài.

Triamcinolon acetonid: 40 mg tiêm bắp sâu, vào cơ mông. Có thể lặp lại nếu triệu chứng trở lại. Liều tối đa 1 lần 100 mg.

Triamcinolon diacetat: 40 mg tiêm cách nhau 1 tuần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp (triamcinolon acetonid hoặc hexacetonid): 0,03 - 0,2 mg/kg cách 1 ngày hoặc 7 ngày/1 lần.

Tiêm trong khớp: Tùy theo khớp to hay nhỏ, liều sẽ thay đổi:

Người lớn: Triamcinolon acetonid: 2,5 - 40 mg.

Triamcinolon diacetat: 3 - 48 mg

Triamcinolon hexacetonid: 2 - 30 mg.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 2,5 - 15 mg

Tiêm trong vùng tổn thương, trong da (sẹo lồi): Dạng diacetat hoặc acetonid nồng độ 10 mg/ml. Tiêm từ 1 đến 3 mg cho mỗi vị trí, không được vượt quá 5 mg cho mỗi vị trí. Nếu tiêm nhiều vị trí, các vị trí tiêm phải cách nhau trên 1 cm. Tổng liều tối đa không được vượt quá 30 mg.

Dùng tại chỗ: Bôi 1 lớp mỏng, ngày 2 - 3 lần (dùng kem, lotio, thuốc mỡ chứa 0,1% tùy nồng độ có thể từ 0,025 đến 0,5%).

Dùng để hít:

Hít qua miệng (trong hen): Liều thông thường 200 microgam đã định trước: 1 - 2 lần xịt, ngày 3 - 4 lần; liều không được vượt quá 1600 microgam/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam (1 hoặc 2 xịt đã định lượng) 3 – 4 lần/ngày hoặc 200 - 400 microgam (2 - 4 lần xịt định lượng) 2 lần/ngày, không quá 12 lần xịt/ngày.

Hít qua mũi (trong viêm mũi dị ứng): Liều thông thường 2 xịt (110 microgam) vào mỗi bên mũi, ngày 1 lần (triamcinolon acetonid).

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 55 microgam (1 xịt) vào mỗi bên mũi, ngày 1 lần.

Tương tác thuốc

Barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, primidon và amino-glutethimid làm tăng chuyển hóa, thanh thải corticoid, gây giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết (gồm cả insulin), thuốc hạ huyết áp và lợi tiểu. Tác dụng giảm kali huyết của các thuốc sau đây tăng lên: Acetazolamid, lợi tiểu thiazid, carbenoxolon.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu cumarin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Cần kiểm tra thời gian đông máu hoặc thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.

Corticoid làm tăng sự thanh thải salicylat, ngừng corticoid có thể gây nhiễm độc salicylat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 – 30^{o}C).

Thông tin quy chế

Triamcinolon có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

VẮC XIN BẠCH HẦU - HO GÀ - UỐN VÁN HẤP PHỤ (VẮC XIN DPT)

Tên chung quốc tế: Vaccinum diphtheriae pertussis tetani adsorbatum.

Loại thuốc: Vắc xin tạo miễn dịch (chủ động).

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin DTP (Bạch hầu, uốn ván, vi khuẩn ho gà toàn tế bào hấp phụ).

Vắc xin DTaP (Bạch hầu, uốn ván, vi khuẩn ho gà không tế bào hấp phụ) gồm có 1 số biệt dược sau:

Tripedia: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố bạch hầu 6,7 Lf đv Giải độc tố uốn ván 5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 46,8 microgam.

Có vết thimerosal.

Daptacel: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố bạch hầu 15 Lf đv, giải độc tố uốn ván 5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 23 microgam.

Không có thimerosal.

Infanrix: 0,5 ml có giải độc tố bạch hầu 25 Lf đv, giải độc tố uốn ván 10 Lf đv, vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 58 microgam. Không có thimerosal.

Vắc xin Tdap (giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu rút bớt, và vắc xin ho gà không tế bào) gồm có biệt dược sau:

Adacel: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố uốn ván 5 Lf đv, giải độc tố bạch hầu 2 Lf đv, vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 15,5 microgam.

Boostrix: 0,5 ml có giải độc tố uốn ván 5 Lf đv, giải độc tố bạch hầu 2,5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 18,5 microgam.

Không có thimerosal.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà hấp phụ (DTP, DtaP, Tdap) kích thích cơ thể tạo miễn dịch chủ động để phòng ngừa các bệnh bạch hầu, uốn ván và ho gà bằng cách sản xuất ra các kháng thể đặc hiệu kháng các độc tố.

Giải độc tố bạch hầu hấp phụ bảo vệ chống lại ngoại độc tố của *Corynebacterium diphtheriae*. Miễn dịch cơ bản làm giảm nguy cơ mắc bệnh và làm bệnh nhẹ đi nhưng không ngăn được mang mầm bệnh *C. diphtherium* ở họng, mũi hoặc trên da người được tiêm phòng. Nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (được xác định ít nhất bằng 0,1 đvqt/ml) đạt được trên 95% ở người đã tiêm phòng đủ lần đầu. Sau khi hoàn thành tiêm phòng lần đầu, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu có thể kéo dài khoảng 10 năm, rồi sau đó giảm dần theo thời gian và dưới mức tối ưu 10 năm sau mũi tiêm phòng cuối cùng ở nhiều người.

Giải độc tố uốn ván hấp phụ tạo kháng thể kháng độc tố đặc hiệu để trung hòa ngoại độc tố của *Clostridium tetani*. Khi tiêm phòng đủ liều lần đầu, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố uốn ván có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều cho cách nhau ít nhất 4 tuần mới có thể phòng được bệnh uốn ván, còn 1 liều duy nhất ít tác dụng.

Nồng độ bảo vệ của kháng độc tố uốn ván trước đây được xác định ít nhất là 0,01 đvqt/ml bằng xét nghiệm trung hòa độc tố *in vivo*, nhưng hiện nay được xác định ít nhất bằng 0,1 đvqt/ml bằng xét nghiệm ELISA hoặc bằng phương pháp khác. Tuy có 1 số người được bảo vệ suốt đời sau khi hoàn thành tiêm phòng uốn ván lần đầu, nồng độ kháng độc tố giảm dần theo thời gian và thấp hơn nồng độ tối ưu 10 năm sau liều vắc xin cuối cùng ở đa số người đã tiêm phòng.

Vắc xin DTP (có vi khuẩn ho gà toàn tế bào) có nhiều kháng nguyên vi khuẩn ho gà hơn so với vắc xin DTaP (không có tế bào vi khuẩn ho gà) như vậy vắc xin DTaP có ít nội độc tố so với vắc xin DTP và tuy ít sinh miễn dịch hơn nhưng ít gây phản ứng hơn. Hiện nay nhiều nước không dùng loại vắc xin DTP này nữa vì có nhiều phản ứng phụ.

Thành phần vắc xin ho gà không tế bào có 1 số kháng nguyên vi khuẩn ho gà (số lượng kháng nguyên khác nhau tùy theo biệt dược) đã tạo ra kháng thể đặc hiệu kháng vi khuẩn ho gà; tuy nhiên, cơ chế bảo vệ chống lại bệnh chưa được xác định đầy đủ. Thời gian miễn dịch sau khi hoàn thành tiêm phòng đầu tiên ước khoảng từ 5 đến 10 năm hoặc lâu hơn. Nhưng khả năng bảo vệ giảm dần theo thời gian và người đã tiêm phòng có thể lại bị mắc ho gà tuy bệnh có thể diễn biến nhẹ hơn.

Do các chế phẩm vắc xin DTaP khác nhau về thành phần, nên cố gắng dùng cùng 1 chế phẩm để hoàn thành tiêm phòng lần đầu và tăng cường, vì dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả hoặc tính sinh miễn dịch của 3 chế phẩm khác nhau đó còn hạn chế khi dùng thay đổi lẫn nhau.

Vắc xin Tdap: Đáp ứng miễn dịch đã được đánh giá khi tiêm 1 liều tăng cường của Tdap (Adacel) cho lứa tuổi từ 11 - 64 chưa tiêm phòng vắc xin có chứa giải độc tố uốn ván và bạch hầu trong vòng 5 năm qua. Một tháng sau liều tăng cường, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên uốn ván và bạch hầu ở người tiêm Tdap tương tự như ở người tiêm Td (giải độc tố uốn ván và giảm giải độc tố bạch hầu) liều người lớn. Ngoài ra, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên ho gà ở người tiêm Tdap cũng tương tự như ở trẻ nhỏ tiêm phòng lần đầu 3 liều bằng vắc xin DTaP (Daptacel).

Chỉ định

Vắc xin DTaP hấp phụ (ít dùng DTP hấp phụ vì nhiều tác dụng phụ) chỉ được dùng để tạo miễn dịch cơ bản và tăng cường miễn dịch phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, và ho gà cho tất cả các trẻ em từ 6 tuần tuổi đến suốt 6 tuổi, trừ khi có chống chỉ định đối với một thành phần nào của vắc xin. Trẻ đẻ non (ngay cả khi còn nằm trong bệnh viện), nếu không có chống chỉ định, cũng phải tiêm phòng cơ bản với liều thông thường và vào đúng lịch tiêm chủng thông thường.

Người suy giảm miễn dịch, nếu có chỉ định, có thể tiêm phòng DTaP (suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh bạch cầu, lymphoma, thiếu máu giảm sản, ung thư, hoặc điều trị bằng các thuốc alkyl hóa, kháng chất chuyển hóa, xạ trị, corticosteroid, bệnh nhân không lách, suy thận hoặc đái tháo đường).

Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi để tạo miễn dịch tăng cường (1 liều duy nhất) vào lúc 11 - 12 tuổi cho tất cả những người từ 11 đến 18 tuổi đã hoàn thành tiêm phòng đầu tiên bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Nếu có chống chỉ định, dùng Td người lớn thay thế.

Vắc xin Tdap cũng được dùng để tạo miễn dịch cơ bản cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi tuy độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định (1 liều duy nhất Tdap).

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ một thành phần nào của vắc xin, đã từng có những phản ứng dị ứng nặng (thí dụ phản vệ) sau 1 liều trước đây của DtaP hoặc của bất cứ vắc xin nào có kháng nguyên uốn ván, bạch hầu, ho gà.

Người đã từng bị các biểu hiện về não (hôn mê, bất tỉnh, co giật kéo dài) xảy ra trong vòng 7 ngày do trước đó đã dùng 1 vắc xin chứa kháng nguyên ho gà, ngoài ra không tìm được nguyên nhân nào khác. Vắc xin DTaP và Tdap cũng có chống chỉ định đối với người mắc các chứng thần kinh tiến triển (chứng co thắt trẻ em, động kinh không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển).

Những người bị giảm tiểu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào không cho phép tiêm bắp. Cần cân nhắc lợi hại khi chỉ định.

Sốt vừa hoặc cao (trên 40,5^{o}C): hoãn lại cho tới khi hết sốt.

Thận trọng

Vắc xin ho gà toàn tế bào hay gây tác dụng phụ hơn các thuốc tiêm chủng khác nên DTaP, ít gây tác dụng phụ, thường được ưa dùng cho trẻ em 6 tuần đến 6 tuổi.

Trước khi tiêm DTaP hoặc DTP liều tiếp sau, cần phải hỏi bố mẹ đứa trẻ xem có tác dụng phụ nào sau khi tiêm liều trước không. Nếu bệnh não (tổn thương nặng tri giác hoặc co giật toàn thân hoặc khu trú kéo dài vài giờ mà không hồi phục trong vòng 24 giờ) xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm chủng, phải dùng giải độc tố bạch hầu - uốn ván (DT) để hoàn tất tiêm chủng cho trẻ, nhưng tốt nhất là phải hoãn tiêm DT trong vài tháng để có thể làm rõ tình trạng thần kinh của trẻ.

Để giảm nguy cơ co giật do sốt cao, có thể dùng paracetamol (15 mg/kg) vào lúc tiêm và 4 giờ sau khi tiêm DTP.

Cần thận trọng khi tiêm liều tăng cường thứ 4 và 5 vì có thể có phản ứng tăng so với 3 lần tiêm trước (toàn bộ đùi vùng tiêm sưng to nhưng thường tự hết), cần phải phân biệt với các bệnh khác như viêm mô tế bào Cần hết sức thận trọng khi xảy ra hội chứng Guillain Barré trong vòng 6 tuần sau khi tiêm phòng vắc xin chứa giải độc tố uốn ván. Quyết định cho liều tiếp theo DTaP, Tdap hoặc bất cứ 1 vắc xin nào chứa giải độc tố uốn ván cũng phải được cân nhắc kỹ lợi hại

Thời kỳ mang thai

Không dùng vắc xin DPT cho người đang mang thai. Nhà sản xuất cho rằng chỉ dùng Tdap trong khi mang thai khi thật cần thiết. Mang thai thường không coi là một chống chỉ định đối với Tdap khi cần để phòng ho gà. Khi dùng, nên tiêm vào 3 tháng thứ 2 hoặc thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Không biết vắc xin Tdap có phân bố vào sữa mẹ hay không, nhà sản xuất cho rằng phải thận trọng khi dùng cho bà mẹ đang cho con bú. Hội đồng tư vấn về thực hành tiêm phòng (ACIP) cho rằng mẹ cho con bú không phải chống chỉ

định dùng Tdap và các phụ nữ, bao gồm cả người cho con bú, phải tiêm 1 liều duy nhất Tdap ngay trong thời kỳ hậu sản nếu trước đây họ chưa tiêm phòng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Ápxe hoặc phản ứng tại chỗ: Sờ nắn đau, ban đỏ, rắn tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Sốt 39 - 40$_o$C, thường kéo dài tới 48 giờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hạch cổ, phản ứng phản vệ; co giật có sốt hoặc không, thường xảy ra trong vòng 3 ngày sau khi tiêm phòng; kêu khóc kéo dài, không dỗ được thường xảy ra trong vòng 48 giờ và lâu khoảng 3 giờ hoặc hơn; bệnh não xảy ra trong vòng 7 ngày; sốt 40,5ºC hoặc cao hơn xảy ra trong vòng 48 giờ. Triệu chứng bệnh não cấp (kích thích, ngủ quá mức hoặc nôn nặng liên tục).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin DTaP và Tdap chỉ tiêm bắp sâu, không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ lớn và người lớn, thường tiêm vào cơ delta còn trẻ nhỏ thường vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm vào cơ mông vì ở đó có giây thần kinh lớn.

Lắc kỹ trước khi dùng. Không trộn với bất cứ một vắc xin hoặc dung dịch nào khác.

Ngất có thể xảy ra khi tiêm, nên cần phải theo dõi người tiêm khoảng 15 phút sau khi tiêm.

DTaP hoặc Tdap có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch uốn ván (TIG) nhưng phải dùng bơm tiêm riêng và tiêm ở vị trí khác.

Liều lượng:

Vắc xin DTaP chỉ được dùng cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 năm tuổi.

Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi.

Tiêm chủng bị gián đoạn không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối cùng, bất luận khoảng cách giữa các liều. Không cần phải tiêm thêm liều hoặc phải tiêm lại từ đầu.

Đối với trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa liều DTaP thứ nhất, thứ hai và thứ ba là 4 tuần; khoảng cách tối thiểu giữa liều thứ 3, thứ 4, thứ 5 là 6 tháng.

Đối với thiếu niên và người lớn, thường khuyến cáo một khoảng cách ít nhất là 5 năm giữa Tdap và liều cuối cùng của bất cứ vắc xin nào chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, hoặc ho gà.

Liều lượng vắc xin DtaP: 0,5 mg/1 liều tiêm bắp sâu.

Tạo miễn dịch cơ bản cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đế 6 tuổi: 3 liều cơ bản và 1 hoặc 2 liều tăng cường. Ba liều đầu DTaP cho cách nhau từ 4 đến 8 tuần (thường vào 2, 4 và 6 tháng tuổi) và liều thứ 4 thường cho vào quãng 6 - 12 tháng sau liều thứ 3. Một số nhà sản xuất khuyến cáo liều thứ 4 nên cho vào lúc 15 - 18 tháng tuổi, một số khác lại cho là nên cho vào lúc 15 - 20 tháng tuổi. Liều thứ 4 có thể cho sớm vào lúc 12 tháng tuổi, miễn là ít nhất phải qua 6 tháng kể từ liều thứ 3.

Lúc 4 - 6 tuổi (thường ngay trước khi đi học), nếu trẻ đã tiêm liều thứ 4 DTaP trước 4 tuổi, phải cho liều thứ 5. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 đã cho lúc 4 hoặc hơn 4 tuổi.

Trường hợp trẻ em 4 tháng đến 6 tuổi chưa được tiêm phòng DTaP theo lịch: liều thứ nhất DTaP cho vào lúc khám đầu tiên, liều thứ 2 và 3 cho cách nhau 4 tuần sau liều thứ nhất. Liều thứ 4 và thứ 5 DTaP phải cho cách nhau 6 tháng sau liều thứ 3. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 cho vào lúc 4 tuổi hoặc hơn.

Chương trình tiêm chủng mở rộng của Việt Nam đã triển khai lịch tiêm DPT cho trẻ em từ 2 đến 4 tháng tuổi để gây miễn dịch cơ bản như sau:

Từ 2 tháng tuổi 1 liều; 3 tháng tuổi 1 liều; 4 tháng tuổi 1 liều.

Liều lượng vắc xin Tdap: 0,5 ml/1 liều tiêm bắp sâu.

Khi Tdap dùng để tăng cường miễn dịch, phải cách ít nhất 5 năm sau liều cuối cùng vắc xin chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, ho gà, như vậy để giảm bớt phản ứng tại chỗ và toàn thân.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 11 - 18 tuổi: Tất cả những người đã được miễn dịch cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, lúc 11 - 12 tuổi, được tiêm 1 liều tăng cường chế phẩm chứa giải độc tố bạch hầu, uốn ván và cứ 10 năm lại tiêm tăng cường thường quy Td dùng cho người lớn để duy trì miễn dịch thoả đáng phòng bạch hầu và ho gà. Hiện nay, Uỷ ban tư vấn thực hành tiêm phòng Mỹ (ACIP), Viện hàn lâm nhi khoa Mỹ (AAP), viện hàn lâm thầy thuốc gia đình Mỹ (AAFP) khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn để tăng cường miễn dịch cho lứa tuổi 11 - 18 tuổi, trừ khi thành phần ho gà có chống chỉ định.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 19 - 64: ACIP cũng khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn khi cần 1 liều tăng cường cho lứa tuổi 19 - 64, trừ khi có chống chỉ định dùng thành phần ho gà. Liều tăng cường Tdap này chỉ được dùng cho người lớn 19 - 64 tuổi trước đây chưa tiêm Tdap.

Tạo miễn dịch cơ bản cho lứa tuổi 11 - 64 trước đây chưa tiêm phòng: Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Tuy nhiên, ACIP khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Sau đó, cho 1 liều Td dùng cho người lớn cách ít nhất 4 tuần sau liều Tdap. Liều thứ nhì Td cho 6 - 12 tháng sau liều Td thứ nhất.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế miễn dịch và liệu pháp phóng xạ, tùy theo liều lượng, có thể tương tác với DPT. Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế, dùng các chất ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp phóng xạ đồng thời với DPT có thể làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với DPT hoặc có thể dẫn đến những đáp ứng sai lệch đối với quy trình tiêm chủng. Sự thận trọng này không áp dụng cho trường hợp dùng liệu pháp corticosteroid ngắn hạn (dưới 2 tuần) đường toàn thân hoặc các đường sử dụng khác mà không gây ức chế miễn dịch. Nếu ngừng ngắn hạn liệu pháp ức chế miễn dịch, thì việc tiêm chủng DPT phải hoãn lại 1 tháng sau khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch. Nếu liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn tiếp tục, thì vẫn phải tiêm chủng theo thường quy.

DPT có thể dùng đồng thời với các vắc xin liên hợp *Haemophilus B*, vắc xin bại liệt bất hoạt, vắc xin bại liệt sống dùng đường uống, vắc xin viêm gan B, vắc xin virus sởi sống, vắc xin quai bị sống, và vắc xin rubella sống.

Trước đây khuyến cáo không dùng đồng thời vắc xin cúm trong vòng 3 ngày sau khi tiêm chủng DPT vì lo ngại các phản ứng sốt đối với các vắc xin này có thể cộng hợp. Nhưng vì phản ứng sốt không phải là vấn đề lớn trong sử dụng vắc xin cúm hiện nay ở phần lớn trẻ em, nên để đơn giản hóa các Chương trình tiêm chủng cho trẻ em, có thể tiêm vắc xin cúm đồng thời với DPT (nhưng ở vị trí khác).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8$_{o}$C. Không để đông băng vắc xin.

Thông tin quy chế

Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

VẮC XIN TẢ

Tên chung quốc tế: Vaccinum cholerae inactivatum**.**

Mã ATC: J07A E01.

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch chủ động (vắc xin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS gồm có toàn bộ vi khuẩn *V. cholerae O1* bị diệt cùng với đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả tái tổ hợp (rBS). Vắc xin này được Công ty SBL của Thụy Điển sản xuất (Dukoral) và ở Việt Nam do Công ty văcxin và sinh phẩm số 1 sản xuất.

Vắc xin tả uống của Việt Nam được mô phỏng một phần dựa trên vắc xin của Thụy Điển gồm có toàn bộ vi khuẩn *V. cholerae* O1 và O139 bị diệt nhưng không có đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả tái tổ hợp (rBS).

Vắc xin CVD 103-HgR (Biệt dược Orochol): Vắc xin uống gồm có chủng *V. cholera* O1 bị biến đổi gen (CVD 103-HgR) sống nhưng giảm độc lực do Hãng Bema Biotek (Thụy Sỹ) sản xuất.

Dạng tiêm:

Thuốc tiêm dạng hỗn dịch.

Vắc xin phòng bệnh tả là một hỗn dịch chứa vi khuẩn tả *Vibrio cholerae* bất hoạt trong dung dịch đệm natri clorid dùng để tiêm. Vắc xin chứa những phần bằng nhau các chủng Ogawa và Inaba của vi khuẩn tả *Vibrio cholerae* nhóm 01 được tách chiết từ môi trường nuôi cấy có dung dịch đệm là natri clorid và làm bất hoạt vi khuẩn bằng phenol. Vắc xin phòng tả chứa 8 đơn vị của mỗi chủng vi khuẩn *V. cholerae* (4 tỷ tế bào) trong 1 ml.

Các thành phần khác: Vắc xin có chứa một chất kháng khuẩn thích hợp và chất bảo quản là phenol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả ở người có nguy cơ cao tiếp xúc với bệnh này. Vi khuẩn tả *V. cholerae* bất hoạt có trong vắc xin thúc đẩy sản sinh kháng thể diệt khuẩn và nếu vắc xin có rBS thì sẽ tạo kháng thể chống độc tố vi khuẩn tả. Các kháng thể kháng khuẩn ở ruột ngăn các vi khuẩn bám dính vào thành ruột, như vậy làm vi khuẩn *V. cholerae* O1 không tụ tập được. Các kháng thể kháng độc ở ruột ngăn chặn độc tố vi khuẩn bám vào niêm mạc ruột, như vậy tránh được ỉa chảy do độc tố vi khuẩn tả gây ra. Độc tố không chịu nhiệt (LT) của *E. coli* gây nhiễm độc ruột (ETC) tương tự với độc tố vi khuẩn tả về mặt cấu trúc, chức năng và miễn dịch học. Về miễn dịch học, có phản ứng chéo giữa 2 độc tố đó.

Hiệu quả phòng bệnh tả:

Dạng uống: Vắc xin WC/rBS (Biệt dược Dukoral) uống 2 liều cách nhau từ 1 đến 6 tuần cho trẻ từ 2 tuổi trở lên. Thuốc đã được thử nghiệm ở Bangladesh, Peru, đã cho hiệu quả bảo vệ cho người uống phòng tới 85% trong 6 tháng đầu theo dõi.

Thời gian bảo vệ của vắc xin thay đổi tùy theo tuổi và kéo dài 6 tháng ở trẻ em và 2 năm ở người lớn. Hiệu quả bảo vệ giảm nhanh sau 6 tháng ở trẻ nhỏ nhưng vẫn còn khoảng 60% ở trẻ lớn và người lớn sau 2 năm. Thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc dùng an toàn.

Vắc xin tả uống sản xuất tại Việt Nam chứa toàn tế bào vi khuẩn tả *V. cholera* O1 và O139 bị diệt, nhưng không có đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả (rBS).

Công ty văcxin và sinh phẩm số 1 cùng với Viện vắc xin quốc tế (IVI) đã sản xuất theo công thức mới dựa trên nồng độ kháng nguyên đặc hiệu (LPS). Hiệu quả bảo vệ tương tự như vắc xin WC/rBS nhưng có ưu điểm dùng được cho cả trẻ nhỏ từ 1 năm tuổi và giá thành rẻ hơn nhiều so với các vắc xin khác.

Vắc xin CVD 103-HgR: Vắc xin sống giảm độc lực uống một liều duy nhất (Biệt dược Orokol) do Bema Biotek (Thụy Sỹ) sản xuất. Thuốc đã được thử nghiệm trên người lớn tình nguyện uống 1 liều duy nhất ở Mỹ cho thấy hiệu quả bảo vệ cao (95%) chống lại *V. cholerae* cổ điển và 65% bảo vệ chống được *V. cholerae* El Tor 3 tháng sau khi uống phòng. Một thử nghiệm rộng lớn ở Indonesia không chứng minh một cách thuyết phục hiệu quả bảo vệ cho quần thể phơi nhiễm lâu với bệnh tả sau khi uống phòng. Tuy vậy, một phân tích hậu cứu trong một chiến dịch uống phòng trong cộng đồng do Chính phủ Indonesia thực hiện đã chứng tỏ có hiệu quả bảo vệ khi vắc xin được dùng để kiểm soát dịch đang bùng nổ trong điều kiện của thực địa kèm theo các biện pháp kiểm soát thông thường.

Hiệu quả bảo vệ xuất hiện 8 ngày sau khi uống 1 liều duy nhất, cho nên có thể uống 1 liều khi dịch bắt đầu bùng nổ.

Dạng tiêm: Hiện nay ít dùng vì hiệu quả bảo vệ thấp và có nhiều tác dụng phụ.

Chỉ định

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người sinh sống và làm việc trong vùng tả lưu hành có điều kiện vệ sinh kém, cho nhân viên y tế hoặc xét nghiệm viên thường xuyên tiếp xúc với người bệnh hoặc đang vận hành xử lý vi khuẩn *V. cholerae*.

Vắc xin tả còn được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người đi du lịch tới những vùng có bệnh tả đang lưu hành hay thành dịch, và điều kiện để nhập cảnh đòi hỏi phải có chứng chỉ tiêm chủng quốc tế phòng tả.

Có thể chỉ định dùng vắc xin uống hiệu lực cao cho những trường hợp khẩn cấp như vùng xảy ra lũ lụt, thiên tai, ô nhiễm môi trường, nguồn nước. Uống 2 liều cách nhau 2 tuần, đến tuần thứ 3 mới bắt đầu sinh kháng thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với 1 thành phần nào của vắc xin.

Hoãn uống hoặc tiêm khi có ỉa chảy cấp hoặc sốt.

Thận trọng

Đối với vắc xin WC/rBS (Dukoral), còn ít dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch đối với trẻ nhỏ từ 1 đến 2 tuổi và hiệu quả bảo vệ ở lứa tuổi này chưa được nghiên cứu. Nên không khuyến cáo dùng vắc xin loại này cho lứa tuổi 1 - 2 tuổi. Thông tin về tác dụng phòng bệnh của vắc xin WC/rBS cũng còn ít đối với người 65 tuổi trở lên.

Chưa có số liệu lâm sàng về hiệu quả bảo vệ của Dukoral chống lại bệnh tả sau khi uống liều nhắc lại (liều tăng cường).

Dukoral bảo vệ đặc hiệu chống lại *V. cholerae* nhóm huyết thanh O1 nhưng không bảo vệ chống được *V. cholerae* nhóm huyết thanh O139 hoặc các chủng vibrion khác.

Các dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch của vắc xin đối với người nhiễm HIV còn ít.

Tất cả các loại vắc xin hiện có không thể thay thế được các biện pháp bảo vệ thông thường.

Thời kỳ mang thai

Hiện không có các dữ liệu riêng của vắc xin tả dùng cho người đang mang thai. Cũng như các loại vắc xin vi khuẩn bất hoạt khác, nói chung vắc xin tả không chống chỉ định trong khi mang thai, trừ khi cá nhân đó đã từng bị phản ứng toàn thân hoặc dị ứng sau liều tiêm vắc xin tả trước đây; tuy nhiên, vắc xin chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin tả có phân bố vào sữa mẹ hay không và vắc xin tả truyền sang trẻ đang bú mẹ có gây ra rủi ro bất thường nào không. Mặc dù chưa có dữ liệu chuyên biệt về vấn đề này nhưng nuôi con bằng sữa mẹ không được xem là chống chỉ định đối với các loại vắc xin bất hoạt, bởi vì các vi khuẩn bất hoạt có trong các vắc xin này không thể nhân lên được trong cơ thể và do đó không đặt ra bất cứ một vấn đề nào cho người mẹ và đứa con đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây miễn dịch cơ bản bằng tiêm vắc xin tả chỉ có tác dụng bảo vệ vừa phải và ngắn hạn. Các vắc xin tả uống cho kết quả hứa hẹn hơn cả. Các kết quả thể hiện có cải thiện rõ rệt so với các kết quả thu được trước đây đối với loại vắc xin tiêm.

Vắc xin tả tiêm hiện vẫn còn được dùng trên thế giới, nhưng không được khuyến cáo. Vắc xin này là hỗn dịch gồm các chủng Inaba và Ogawa của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae*, Serovar 01 đã bị giết chết bằng nhiệt và bảo quản bằng phenol.

Các số liệu thu thập được cho thấy tần suất của các tác dụng không mong muốn (đau tại nơi tiêm, buồn nôn, tiêu chảy) là thấp. Khoảng 1% số người tiêm vắc xin bị tổn thương ngoài da nhẹ, như đau nhất thời tại nơi tiêm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm, với các biểu hiện ban đỏ, sưng đau, cứng và rất ít khi gây loét. Các phản ứng thường hơn là các phản ứng dị ứng như sốt nhẹ, đau đầu và khó chịu.

Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm phòng tả (hoặc phối hợp) rất hiếm gặp, và mối quan hệ nhân quả luôn luôn đáng ngờ, song khi biến chứng xảy ra thì chống chỉ định cho các lần tiêm vắc xin tả sau đó.

Vắc xin uống WC/rBS:

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ỉa chảy, đau bụng, co thắt cơ bụng, sôi bụng, đầy bụng và nhức đầu.

Hiếm gặp, 1/10 000 < ADR < 1/1000

Sốt, khó chịu, buồn nôn, nôn, chán ăn, biểu hiện hô hấp như viêm mũi, ho và chóng mặt.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Mệt mỏi, buồn ngủ, đầy bụng, rét run, đau khớp, đau họng, mất vị giác, ra mồ hôi, cơ thể mất nước, bất tỉnh và phát ban ở da.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS (Dukoral), trước khi uống, dung dịch treo vắc xin phải hòa vào dung dịch natri bicarbonat dưới dạng hạt sủi phải hòa tan trong khoảng 150 ml nước mát và uống trong vòng 2 giờ sau khi pha. Phải tránh uống hoặc ăn hoặc uống thuốc 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin.

Uống phòng lần đầu: Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau ít nhất 1 tuần, nếu quá 6 tuần phải uống lại từ đầu. Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi:

uống 3 liều, cách nhau như trên. Uống phòng phải hoàn thành ít nhất 1 tuần trước khi phơi nhiễm với vi khuẩn tả.

Liều lặp lại (liều tăng cường): Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: uống 1 liều sau 2 năm. Trẻ em từ 2 - 6 tuổi, uống 1 liều sau 6 tháng. Chưa có số liệu về hiệu quả lâm sàng khi uống liều tăng cường. Nếu thời gian uống phòng quá 2 năm kể từ lần uống cuối cùng, phải uống lại từ đầu.

Vắc xin phòng tả mới của Việt Nam: Người lớn và trẻ nhỏ từ 1 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau 1 tuần.

Vắc xin CVD 103-HgR uống 1 liều duy nhất, chủ yếu dùng cho du khách đi vào vùng có bệnh tả lưu hành hay có dịch.

Dạng tiêm:

Hiện nay hầu như không dùng. Tổ chức y tế thế giới cũng không khuyến cáo dùng.

Vắc xin tả tiêm thường tiêm bắp hoặc dưới da. Không được tiêm bắp cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc có bất cứ một rối loạn đông máu nào có chống chỉ định tiêm bắp. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin tả.

Trước khi rút dung dịch vắc xin ra khỏi lọ phải lắc lọ thật kỹ. Nút cao su lọ vắc xin và vùng da tiêm cần sát khuẩn bằng các dung dịch sát khuẩn thích hợp.

Đối với người lớn và trẻ từ 3 tuổi trở lên, vị trí tiêm thích hợp nhất là tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vào vùng cơ delta của cánh tay. Với trẻ dưới 3 tuổi nên tiêm

bắp hoặc dưới da, nơi tiêm thích hợp nhất tương ứng với phần trên hoặc mặt ngoài đùi. Ở những trẻ từ 5 tuổi trở lên, tiêm vắc xin dưới da tốt hơn cả là ở mặt trong cẳng tay.

Không được tiêm vắc xin tả vào mạch máu hoặc vùng gần các mạch máu.

Để tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tả cần thực hiện 2 liều tiêm cách nhau từ 1 tuần đến 1 tháng hoặc hơn. Khi tiêm bắp hay dưới da vắc xin tả, liều thường dùng cho người lớn và trẻ trên 10 tuổi là 0,5 ml, cho trẻ từ 5 - 10 tuổi là 0,3 ml, và cho trẻ từ 6 tháng đến 4 tuổi là 0,2 ml.

Các liều củng cố nên tiêm 6 tháng một lần nếu tiếp tục có nguy cơ tiếp xúc bệnh tả. Tại những vùng bệnh tả xảy ra theo mùa kéo dài 2 - 3 tháng, sẽ có kết quả bảo vệ tối ưu nếu tiêm liều củng cố vào đầu mùa dịch bệnh.

Tương tác thuốc

Với vắc xin sốt vàng:

Dùng đồng thời 2 loại vắc xin tả dạng tiêm và vắc xin sốt vàng có ảnh hưởng tới việc đáp ứng miễn dịch của mỗi loại vắc xin. Mặc dù các hàm lượng kháng thể trong huyết thanh giảm vào thời gian đầu khi dùng đồng thời cả 2 loại vắc xin trong vòng 3 tuần, so với tiêm vắc xin cách nhau trên 3 tuần, nhưng các tỷ lệ chuyển đổi trong huyết thanh không bị ảnh hưởng và tầm quan trọng về lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ. Vắc xin dạng uống không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin phòng bệnh sốt vàng

Với các loại vắc xin khác:

Nói chung có thể tiêm tại các vị trí khác nhau vắc xin tả và các loại vắc xin khác đồng thời (tức là trong cùng một ngày) hay vào bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau một loại vắc xin bất hoạt khác mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin ấy.

Cần tránh uống thuốc, kể cả các loại vắc xin uống khác, 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin tả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C. Tránh ánh sáng. Không làm đông băng vắc xin.

Thông tin quy chế

Vắc xin tả có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

VASOPRESSIN (CÁC VASOPRESSIN)

Tên chung quốc tế: Vasopressins.

Mã ATC:

Vasopressin: H01B A01.

Desmopressin (Deamino-1-D-arginin-8-vasopressin): H01B A02 (xem Desmopressin).

Lypressin (Lysin-8-vasopressin): H01B A03.

Argipressin (D-arginin-8-vasopressin): H01B A06.

Loại thuốc: Hormon chống bài niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vasopressin: 20 đvqt/1 ml (thuốc tiêm, nhỏ mũi)

Lypressin: Thuốc xịt mũi

Desmopressin: Ống 4 microgam/1 ml (thuốc tiêm); dung dịch nhỏ mũi 100 microgam/ml

Thuốc xịt mũi 10 microgam/xịt định lượng (60 liều xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vasopressin là một hormon polypeptid do vùng các neuron của nhân trên bắt chéo thị giác và cận não thất của vùng dưới đồi tiết ra và lưu trữ ở thùy sau tuyến yên, có tác dụng trực tiếp chống lợi tiểu, nên được gọi là hormon chống bài niệu (ADH). Vai trò sinh lý chủ yếu của vasopressin là duy trì độ thẩm thấu của huyết thanh trong phạm vi bình thường. Vasopressin làm cho nước tiểu cô đặc tương đối bằng cách tăng tái hấp thu nước ở ống thận. Tại ống thận, vasopressin kích thích hoạt tính của adenylcyclase, dẫn đến tăng adenosin monophosphat (AMP) vòng.

AMP vòng làm tăng tính thấm nước ở bề mặt lòng ống lượn xa và ống góp, kết quả là tăng độ thẩm thấu của nước tiểu và giảm lưu lượng nước tiểu. Tác dụng chống bài niệu của vasopressin có thể giữ lại tới 90% lượng nước lẽ ra được bài xuất qua nước tiểu. Vasopressin cũng tăng tái hấp thu urê ở ống góp, tăng tái hấp thu natri và giảm tái hấp thu kali, nhưng không gây phù.

Vasopressin có tác dụng co mạch tương đối ít ở người có huyết động bình thường, nhưng khi huyết động bị đe dọa (giảm mạnh thể tích máu, tụt huyết áp), vasopressin nội sinh trở thành 1 chất co mạch mạnh, được tăng tiết để ngăn chặn trụy tim mạch trong thời gian mất máu nặng và/hoặc giảm mạnh huyết áp.

Vasopressin tỏ ra có hiệu quả tương tự như epinephrin ở người bị ngừng tim do rung thất hoặc do phân ly điện - cơ tim. Vasopressin đặc biệt giúp ích khi thời gian ngừng tim kéo dài vì tác dụng co mạch của vasopressin, không giống như epinephrin, không bị giảm do nhiễm toan nặng. Epinephrin tiêu thụ oxygen trong khi vasopressin làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cung cấp oxygen cho cơ tim. Do đó, vasopressin được dùng trong hồi sức tim mạch.

Vasopressin gây co mạch, đặc biệt ở các mao mạch và tiểu động mạch, nên làm giảm lưu lượng máu đến nội tạng, động mạch vành, đường tiêu hóa, tụy, da và cơ. Khi tiêm vào động mạch tạng hoặc động mạch mạc treo ruột trên,

vasopressin làm co các động mạch dạ dày - tá tràng, dạ dày trái, mạc treo ruột trên và lách; tuy nhiên, các động mạch không co lại, mà lại tăng lưu lượng máu đến gan.

Ở đường ruột, vasopressin làm tăng nhu động ruột, đặc biệt đại tràng.

Vasopressin cũng làm tăng áp lực ở cơ thắt ở đường tiêu hóa và làm giảm bài tiết dịch dạ dày nhưng không có tác dụng đến nồng độ acid dạ dày. Thuốc cũng gây co cơ trơn túi mật và bàng quang.

Khi dùng liều cao, vasopressin có thể kích thích tử cung co bóp.

Ngoài ra, vasopressin còn gây ra giải phóng corticotropin hormon tăng trưởng, hormon kích nang noãn và một số yếu tố đông máu.

Có nhiều loại vasopressin: Loại tác dụng qua trung gian thụ thể V_1 gây co cơ trơn đường tiêu hóa và mạch máu như argipressin hoặc lypressin, và loại tác dụng qua trung gian V_2 như desmopressin gây giữ nước và giải phóng 1 số yếu tố đông máu.

Dược động học

Vasopressin bị trypsin phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm hoặc nhỏ mũi. Hấp thu vasopressin qua niêm mạc mũi tương đối kém. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch vasopressin trong nước, thời gian tác dụng chống bài niệu thay đổi, nhưng thường duy trì được 2 - 8 giờ. Tính đẳng trương của nước tiểu vẫn duy trì được khi nồng độ vasopressin trong huyết tương khoảng 1 phần triệu đvqt trong 1 ml, trái lại nồng độ vasopressin trong huyết tương từ 4,5 đến 6 phần triệu đvqt trong 1 ml sẽ làm cô đặc nước tiểu ở mức tối đa.

Vasopressin được phân bố khắp dịch ngoài tế bào, chưa có bằng chứng về sự liên kết với protein huyết tương. Phần lớn vasopressin bị phá hủy nhanh ở gan và thận. Vasopressin có nửa đời trong huyết tương khoảng 10 - 20 phút. Khoảng 5% liều vasopressin tiêm dưới da thải qua nước tiểu sau 4 giờ dưới dạng không biến đổi; sau khi tiêm tĩnh mạch, 5 - 15% tổng liều vasopressin thấy ở nước tiểu.

Chỉ định

Đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên hoặc do chấn thương sọ não, hoặc sau phẫu thuật thần kinh để phòng và kiểm soát đái nhiều, uống nhiều, tình trạng mất nước.

Hồi sức tim mạch trong ngừng tim do rung thất, nhịp nhanh thất không mạch, vô tâm thu hoặc phân ly điện - cơ tim.

Dùng để chẩn đoán (test kích thích tuyến yên để giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin).

Xuất huyết đường tiêu hóa: Thuốc bổ trợ trong điều trị tạm thời xuất huyết ồ ạt, cấp tính do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, loét dạ dày tá tràng, để làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa và tăng đông máu và cầm máu, nhưng không loại bỏ được các

biện pháp khác (như truyền máu, ép thực quản, liệu pháp làm xơ cứng, hoặc phẫu thuật cấp cứu).

Sốc do giãn mạch (trong sốc nhiễm khuẩn) khi các thuốc adrenergic thông thường không tác dụng.

Bệnh hemophilia A, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình.

Chống chỉ định

Chứng uống nhiều do tâm thần hoặc do thói quen, suy tim mất bù và các trường hợp khác cần dùng thuốc lợi niệu. Nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực mới xảy ra. Viêm thận mạn kèm tăng urê - huyết.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng desmopressin và lypressin khi điều trị cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (vì đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của vasopressin), người bệnh rối loạn cân bằng nước và điện giải và người bệnh có nguy cơ tăng áp suất nội sọ hoặc tăng huyết áp. Nên tránh dùng vasopressin hoặc phải dùng rất thận trọng, với liều nhỏ, cho người bị bệnh về mạch máu, đặc biệt bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai

Vasopressin làm giảm tưới máu tử cung. Vì số người mang thai dùng thuốc còn ít, do đó kinh nghiệm lâm sàng về mặt an toàn trong khi mang thai còn hạn chế. Những nghiên cứu thực nghiệm trên động vật không thấy xảy ra sinh quái thai. Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít, thuốc chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa có tài liệu khoa học về mức độ tiết vasopressin vào sữa mẹ.

Tuy nhiên không chắc thuốc có thể được hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, ợ hơi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, co cứng cơ.

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy.

Ở phụ nữ có thể gây co cơ tử cung.

Điều trị thuốc mà không hạn chế uống nước có thể dẫn đến ứ nước trong cơ thể, gây quá tải cho hệ tim mạch.

Trong điều trị xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản, tác dụng gây co mạch toàn thân có thể gây ra tác hại như nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở mạc treo ruột, ở chi và tai biến mạch máu não.

Khi dùng thuốc dạng xịt (niêm mạc mũi) có thể gây sung huyết, kích thích và loét niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể xử trí tác dụng chống bài niệu gây ra ứ nước và mất cân bằng natri bằng cách hạn chế uống nước và tạm thời ngừng dùng vasopressin. Ở những trường hợp nặng, có thể phải dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu. Dùng liều cao, phải theo dõi các tai biến về tim mạch, theo dõi đái tháo đường khi truyền vasopressin. Ở người có bệnh động mạch vành, ngay cả với liều thấp, cũng có thể gây cơn đau ngực. Nếu xảy ra, dùng amyl nitrit hoặc nitroglycerin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Vasopressin có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, hoặc bôi tại chỗ (thuốc xịt mũi). Thuốc cũng có thể tiêm tĩnh mạch, vào trong tủy xương (trong hồi sức cấp cứu tim mạch) truyền tĩnh mạch hoặc động mạch (động mạch mạc treo ruột trên) trong xuất huyết đường tiêu hóa (giãn tĩnh mạch thực quản).

Điều trị đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên:

Vasopressin: Liều thông thường ở người lớn, tiêm bắp hoặc dưới da: 5 – 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày, nếu cần, liều giao động từ 5 - 60 đvqt/ngày. Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 2,5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày. Có thể dùng vasopressin qua đường mũi.

Liều giảm dần, cách nhau 24 giờ, để bài niệu nhẹ và tránh ngộ độc nước.

Desmopressin thường là thuốc được lựa chọn để điều trị đái tháo nhạt trung tâm (xem desmopressin).

Cũng có thể dùng lypressin xịt mũi, nhưng thời gian tác dụng ngắn (4 - 6 giờ) nên không thuận lợi bằng desmopressin. 8-arginin vasopressin ít được dùng để điều trị lâu dài vì tác dụng ngắn và có nhiều tai biến phụ hơn.

Hồi sức tim mạch:

Người lớn liều khuyến cáo, vasopressin 1 liều duy nhất 40 đvqt tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm trong tủy xương.

Theo kinh nghiệm nhiều nước Châu Âu, thường cần thiết phải dùng 2 liều vasopressin, bổ sung thêm 1 liều adrenalin: Đầu tiên, cho vasopressin 1 liều 40 đvqt; 30 phút sau nếu tuần hoàn chưa tự phát trở lại, cho thêm liều thứ 2 vasopressin 40 đvqt. Nếu tuần hoàn tự phát vẫn chưa hồi phục sau liều vasopressin thứ 2, tiêm tĩnh mạch adrenalin (epinephrin) 1 mg.

Dùng để chẩn đoán:

Test kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin: Tiêm bắp 10 đvqt cho người lớn và 0,3 đvqt/kg cho trẻ em. Lấy máu để làm xét nghiệm 2 hormon đó;

Test thăm dò chức năng thận (chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt trung tâm hay do thận): Người bệnh đi tiểu hết lúc bắt đầu tiêm desmopressin và hạn chế uống tới 500 ml từ 1 giờ trước cho tới 8 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da desmopressin. Người lớn và trẻ em: 2 microgam; trẻ bú mẹ 400 nanogam (hạn chế 50% dịch đưa vào cơ thể ở 2 bữa ăn sau).

Sau 1 liều tiêm bắp 2 microgam hoặc xịt vào mũi 20 microgam; kèm theo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, nếu thận phục hồi được khả năng cô đặc nước tiểu thì đái tháo nhạt là do thùy sau tuyến yên.

Xuất huyết đường tiêu hóa:

Để tiêm truyền tĩnh mạch hoặc trong động mạch, vasopressin thường pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để có nồng độ 0,1 - 1 đvqt/ml.

Liều lượng vasopessin cho theo kinh nghiệm và phụ thuộc từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả vì nhiều tai biến phụ. Liều bắt đầu thường là truyền với tốc độ 0,2 - 0,4 đvqt/phút và tăng dần tới 0,9 đvqt/phút nếu cần. Tiêm truyền trong động mạch đòi hỏi chuyên khoa cao. Sau 24 giờ, tốc độ truyền phải giảm dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Vasopressin đã từng được dùng trong 3 ngày tới 2 tuần.

Sốc do giãn mạch (sốc nhiễm khuẩn):

Chưa xác định được liều tối ưu. Truyền tĩnh mạch liên tục 0,02 - 0,1 đvqt/phút.

Bệnh hemophilia, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình: Xem Desmopressin.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây giải phóng hormon chống bài niệu như thuốc chống trầm cảm ba vòng, clorpromazin và carbamazepin, khi phối hợp với vasopressin, sẽ làm tăng tác dụng chống bài niệu, gây nguy cơ ứ nước trong cơ thể và làm tăng gánh nặng thêm cho hệ tim mạch, có thể gây ra tác dụng có hại cho người bệnh bị suy tim, đau thắt ngực và các bệnh tim mạch khác.

Độ ổn định và bảo quản

Không được để đông lạnh thuốc tiêm vasopressin; cần bảo quản ở 2 - 8ºC, nhưng cũng có thể ở 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra ngộ độc do ứ nước, không được dùng thêm các dịch. Trong trường hợp nặng, có thể dùng một lượng nhỏ dung dịch natri clorid ưu trương. Trường hợp phù não, truyền urê và manitol có thể có ích. Nếu người bệnh bị đau thắt ngực, cho ngửi amyl nitrit hoặc đặt dưới lưỡi glyceryl trinitrat.

Thông tin quy chế

Vasopressin, desmopresin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

VENLAFAXIN

Tên chung quốc tế: Venlafaxine.

Mã ATC: N06A X16.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 37,5 mg; 50 mg; 75 mg và 100 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 37,5 mg; 75 mg và 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Venlafaxin là một thuốc chống trầm cảm dẫn xuất từ phenylethylamin thuộc loại ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được đánh giá một cách đầy đủ nhưng venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính là O-desmethylvenlafaxin có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin mạnh và yếu hơn một chút đối với noradrenalin, thuốc ít ức chế tái hấp thu dopamin. Venlafaxin ức chế tái hấp thu setoronin không mạnh bằng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu setoronin. Thuốc không có ái lực đặc hiệu trên thụ thể histamin, muscarin và adrenalin-⟨ hoặc β. Venlafaxin không ức chế MAO.

Venlafaxin không có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dược động học

Venlafaxin hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sau khi uống, thuốc bị chuyển hóa bước một ở gan qua trung gian CYP 2D6 và CYP 3A4 chủ yếu tạo thành O-desmethylvenlafaxin (ODV) còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa khác bao gồm: N- desmethylvenlafaxin và N, O-didesmethylvenlafaxin. Nồng độ đỉnh của venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc theo thứ tự là 2 giờ và 4 giờ.

Venlafaxin giải phóng từ viên nang giải phóng kéo dài phụ thuộc vào màng bao, không phụ thuộc vào pH. Tuy tốc độ hấp thu chậm hơn và nồng độ tối đa venlafaxin thấp hơn, nhưng mức độ hấp thu tương tự như viên thông thường.

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin liên kết với protein huyết tương thấp (theo thứ tự là 27% và 30%). Nửa đời thải trừ tương ứng là 5 giờ và 11 giờ. Ở người xơ gan, venlafaxin thanh thải ở gan giảm khoảng 50% và của ODV giảm khoảng 30%. Venlafaxin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ 2% thải trừ qua phân. Ở người xơ gan, nửa đời đào thải tăng

khoảng 30% đối với venlafaxin và khoảng 60% đối với ODV. Ở người suy thận, nửa đời đào thải tăng khoảng 50% đối với venlafaxin, khoảng 40% đối với ODV.

Ở người làm thẩm phân, nửa đời đào thải venlafaxin tăng gấp 1,5 lần so với người bệnh có chức năng thận bình thường.

Venlafaxin phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.

Bệnh lo âu toàn thể, bệnh lo sợ tiếp xúc xã hội.

Ngoài ra, các bệnh lo âu khác: Bệnh ám ảnh - xung lực, chứng hoảng sợ, stress sau chấn thương.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Các trường hợp có nguy cơ cao về loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được.

Dùng đồng thời với IMAO.

Phụ nữ mang thai.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng venlafaxin cho người bệnh suy gan, suy thận vừa và nặng. Cần phải giảm liều dùng.

Thận trọng với người bệnh bị bệnh tim như: Mới bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim không ổn định hoặc những trường hợp bệnh có thể nặng lên do tăng nhịp tim.

Do nguy cơ tăng huyết áp phụ thuộc liều dùng nên cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị khi dùng liều quá 200 mg/ngày. Định lượng nồng độ cholesterol huyết nếu bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh, người bệnh tăng áp lực nội nhãn hoặc glôcôm góc đóng, người bệnh có hưng cảm hoặc bệnh nhân rối loạn xuất huyết.

Bệnh nhân bị phát ban, mày đay hoặc dị ứng phải đến thầy thuốc khám để có hướng xử trí.

Vì người bệnh trầm cảm có nguy cơ tự sát cao nên cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị cho tới khi trầm cảm đỡ.

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, venlafaxin có thể gây chóng mặt, hạ huyết áp thế đứng nhất là ở người cao tuổi, vì vậy không nên lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Khi đang điều trị bằng venlafaxin mà ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột có thể gây các triệu chứng mệt mỏi, ngủ gà, nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, tiêu chảy, kích động, lo âu, căng thẳng, lú lẫn, hưng cảm nhẹ, cảm giác bất thường, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, venlafaxin được khuyến cáo trước khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần ít nhất trong một tuần sau đợt điều trị kéo dài trên một tuần. Đồng thời phải giám sát người bệnh để làm giảm phản ứng khi ngừng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các bà mẹ mang thai dùng venlafaxin gần ngày sinh có thể gặp các phản ứng ngừng thuốc ở trẻ sau khi sinh. Một nghiên cứu ở 150 người dùng venlafaxin vào 3 tháng đầu của thai kỳ thấy 25 người xảy thai và thai chết, 2 người có thai dị dạng. Mặc dù tỷ lệ này cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm chứng nhưng các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng venlafaxin cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin bài tiết vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn trên trẻ bú mẹ. Không dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, chóng mặt, suy nhược, lo âu, căng thẳng, kích động, ác mộng, hoang mang.

Tim mạch: Run rẩy, giãn mạch, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón. Ngoài ra còn gặp buồn nôn, nôn, chán ăn, ăn không tiêu, đau bụng, tiêu chảy.

Chuyển hóa và nội tiết: Tăng hoặc giảm cân, tăng cholesterol máu, rối loạn chức năng sinh dục.

Dị ứng: Ngứa, phát ban, khó thở.

Khác: Cảm giác lạnh và sốt, tăng tiết mồ hôi, đi tiểu nhiều, rối loạn thị lực, đau cơ, đau khớp, ù tai.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, ngất, loạn nhịp tim, tim đập nhanh.

Thần kinh trung ương và tâm thần: Mất điều phối, rối loạn vận ngôn, rối loạn ngoại tháp, hưng cảm nhẹ, ảo giác, co giật, ngất.

Trên gan: Viêm gan, tăng enzym gan có hồi phục.

Nội tiết: Chảy sữa.

Dị ứng: Quá mẫn, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, phù mạch.

Khác: Vết bầm tím trên da, xuất huyết tiêu hóa, bí tiểu tiện, mẫn cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Rối loạn tạo máu như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.

Tim: Khoảng QT dài.

Khác: Giảm natri huyết, viêm tụy và tăng tế bào ưa eosin ở phổi. Ý nghĩ tự tử đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn là do liên quan đến serotonin như buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Do thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa vì vậy để giảm tác dụng không mong muốn do không dung nạp thuốc như buồn nôn nên uống thuốc cùng với thức ăn.

Venlafaxin thường gây tăng huyết áp ở một số người bệnh khi dùng liều vượt quá 200 mg/ngày, nên nếu người bệnh đã có tăng huyết áp thì cần phải điều trị tăng huyết áp trước khi bắt đầu dùng venlafaxin và phải kiểm tra huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng venlafaxin. Với một số người bệnh nếu trong quá trình điều trị mà huyết áp tăng lên thì cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Nếu trong khi điều trị thấy xuất hiện cơn co giật, phải ngừng thuốc ngay vì co giật thường xảy ra khi quá liều.

Giảm natri huyết thường xảy ra ở người cao tuổi và có thể do có hội chứng bài tiết hormon kháng niệu không thích hợp khi dùng các thuốc chống trầm cảm.

Tuy nhiên, hội chứng này hay gặp ở loại thuốc ức chế tái hấp thu setoronin, trong đó có venlafaxin. Nếu thấy người bệnh nhất là người cao tuổi bị buồn ngủ, lú lẫn hoặc co giật khi dùng thuốc chống trầm cảm, phải chú ý ngay đến giảm natri huyết để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo venlafaxin. Venlafaxin hydroclorid 28,3 mg tương đương khoảng 25 mg venlafaxin.

Điều trị bệnh trầm cảm

Người lớn và trẻ trên 18 tuổi (dùng viên tác dụng nhanh):

Liều khởi đầu: Uống 75 mg/ngày chia 2 - 3 lần trong bữa ăn (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó tăng đến 75 mg/ngày), nếu cần thiết liều có thể tăng tới 150 mg/ngày sau vài tuần để đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa 225 mg/ngày.

Trầm cảm nặng hoặc nằm viện: Liều khởi đầu có thể dùng tới 150 mg/ngày, cứ sau 2 - 3 ngày điều trị có thể tăng thêm 75 mg/ngày đến liều tối đa là 375 mg/ngày.

Sau đó liều phải giảm dần.

Dạng thuốc viên giải phóng kéo dài dùng ngày 1 lần, khởi đầu dùng 75 mg/lần/ngày trong bữa ăn sáng hoặc chiều (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/lần/ngày trong 4 - 7 ngày đầu, sau đó tăng đến 75 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân). Liều dùng có thể tăng dần lên mỗi lần 75 mg/ngày sau từng khoảng thời gian ít nhất 4 ngày đến khi đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa khuyến cáo: 225 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Điều trị trạng thái lo âu

Người lớn, liều khởi đầu 75 mg/lần/ngày, dạng viên giải phóng kéo dài (một số bệnh nhân có thể phải khởi đầu với liều thấp hơn 37,5 mg/ngày trong 4 – 7 ngày đầu sau đó mới tăng đến 75 mg/ngày). Tăng dần liều cách 4 ngày một lần tới tối đa là 225 mg/ngày. Ngừng thuốc dần dần nếu không có đáp ứng tốt sau 8 tuần điều trị.

Điều trị trạng thái hoảng sợ

Dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Người lớn, liều khởi đầu 37,5 mg/lần/ngày, trong 7 ngày, sau đó tăng lên 75 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 75 mg/ngày, cách 7 ngày một lần tới khi đạt yêu cầu điều trị, cho đến liều tối đa là 225 mg/ngày.

Bệnh nhân suy gan, suy thận

Với bệnh nhân suy gan, suy thận nhẹ không cần điều chỉnh liều. Bệnh nhân suy gan, suy thận trung bình, liều giảm một nửa và dùng ngày 1 lần. Không dùng cho bệnh nhân suy gan, suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc khi dùng đồng thời với venlafaxin có thể gây hội chứng serotonin: Thuốc cường serotonin, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin, serotonin, thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin. Khi bắt buộc phải dùng đồng thời venlafaxin với một trong các thuốc trên, phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nhất là giai đoạn đầu điều trị.

Đặc biệt không được dùng venlafaxin đồng thời với IMAO vì có thể gây tương tác nguy hiểm đến tính mạng. Phải ngừng dùng IMAO ít nhất 14 ngày mới được

bắt đầu dùng venlafaxin và phải ngừng dùng venlafaxin ít nhất 7 ngày mới bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm khác.

Thuốc chống đông máu: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể tăng lên khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc chống sốt rét: Nhà sản xuất artemether cùng với lumefantrin khuyến cáo tránh dùng phối hợp với venlafaxin.

Thuốc điều trị bệnh tâm thần: Nồng độ clozapin tăng trong huyết tương khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc dopaminergic (entacapon): Nhà sản xuất entacapon khuyên cần thận trọng khi dùng phối hợp với venlafaxin.

Sibutramin: Tăng nguy cơ độc cho hệ thần kinh. Nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng đồng thời.

Moclobemid (một thuốc ức chế MAO - A hồi phục được): Tránh dùng phối hợp. Phải có một thời gian từ 3 - 7 ngày nghỉ thuốc khi muốn dùng thuốc kia.

Thuốc serotonergic: Tăng nguy cơ gây hội chứng serotonin khi phối hợp các thuốc serotonergic với nhau, khi phối hợp một thuốc serotonergic với venlafaxin.

Hội chứng serotonin xảy ra trong vài giờ hoặc vài ngày gồm có: vật vã, vã mồ hôi, ỉa chảy, sốt, tăng phản xạ gân xương, mất điều phối, thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, hưng cảm nhẹ), rung giật cơ, rét run hoặc run, loạn nhịp tim, hôn mê, đông máu rải rác nội mạch, tăng hoặc giảm huyết áp, suy thận, suy thở, co giật và sốt cao.

Cimetidin: Gây ức chế enzym chuyển hóa venlafaxin ở gan nhưng nó không ảnh hưởng tới chất chuyển hóa có hoạt tính của venlafaxin là O-desmethyl venlafaxin, chất này có trong huyết tương với nồng độ cao. Do đó các nhà sản xuất khuyến cáo rằng khi sử dùng đồng thời venlafaxin với cimetidin chỉ cần theo dõi các triệu chứng lâm sàng đối với những bệnh nhân cao tuổi, suy chức năng gan hoặc trước đó đã từng bị tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Venlafaxin được bảo quản trong các lọ nút kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ 20 – 25^{o}C.

Tương kỵ

Chưa tìm thấy thông tin.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Gồm các triệu chứng được báo cáo: Hôn mê, ngủ lịm, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ, loạn nhịp tim và xuất huyết nặng.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Xử trí quá liều gồm dùng than hoạt, rửa dạ dày nếu phát hiện sớm. Biện pháp chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ hô hấp.

Do thể tích phân bố của venlafaxin lớn trong cơ thể, nên gây lợi niệu, thẩm phân, thận nhân tạo hoặc thay đổi máu có thể không có ích.

Thông tin quy chế

Venlafaxin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

XANH METHYLEN

Tên chung quốc tế: Methylthioninium chloride (Methylene blue).

Mã ATC: V03A B17; V04C G05.

Loại thuốc: Thuốc giải độc, sát khuẩn nhẹ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 55 mg, 65 mg; Thuốc tiêm: 10 mg/ml (1 ml, 10 ml); Dung dịch dùng ngoài 1%, hoặc dung dịch Milian gồm xanh methylen 1 g, tím gentian 1 g, rivanol 1 g, ethanol 70% 10 g, nước cất vừa đủ 100 g, thường dùng trong da liễu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xanh methylen được dùng trong điều trị methemoglobin huyết do thuốc hoặc không rõ nguyên nhân. Ở nồng độ thấp, xanh methylen làm tăng chuyển methemoglobin thành hemoglobin. Với nồng độ cao, thuốc có tác dụng ngược lại do xanh methylen oxy hóa ion sắt (II) của hemoglobin thành sắt (III), chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Phản ứng này là cơ sở cho việc sử dụng thuốc trong điều trị ngộ độc cyanid. Trong trường hợp này, methemoglobin tạo bởi xanh methylen sẽ liên kết với cyanid tạo ra cyanmethemoglobin, có tác dụng ngăn chặn tương tác của cyanid với cytochrom là chất đóng vai trò trong hô hấp tế bào.

Thuốc được chỉ định trong điều trị triệu chứng methemoglobin huyết (khi nồng độ methemoglobin trên 20%).

Xanh methylen cũng có tác dụng sát khuẩn nhẹ và nhuộm màu các mô. Thuốc có liên kết không phục hồi với acid nucleic của virus và phá vỡ phân tử virus khi tiếp xúc với ánh sáng.

Dược động học

Xanh methylen được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Tại các mô, xanh methylen nhanh chóng bị khử thành xanh leukomethylen, bền vững dưới dạng muối, dạng phức hoặc dưới dạng kết hợp trong nước tiểu, nhưng không bị khử trong máu.

Xanh methylen được thải trừ qua nước tiểu và mật. Khoảng 75% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, hầu hết dưới dạng leukomethylen không màu ổn định.

Khi tiếp xúc với không khí, nước tiểu chuyển sang màu xanh lá cây hoặc xanh da trời do sản phẩm oxy hóa là xanh methylen sulfon. Một phần thuốc không biến đổi cũng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị methemoglobin huyết mắc phải, hoặc không rõ nguyên nhân.

Giải độc cyanid, nitroprusiat và các chất gây methemoglobin huyết.

Sát khuẩn đường niệu sinh dục.

Dùng tại chỗ để điều trị nhiễm virus ngoài da như *Herpes simplex*. Điều trị chốc lở, viêm da mủ.

Làm thuốc nhuộm các mô trong một số thao tác chẩn đoán (nhuộm vi khuẩn, xác định lỗ dò...).

Chống chỉ định

Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase vì có thể gây tan máu cấp ở những người bệnh này.

Người bị suy thận.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Không tiêm trong ống cột sống.

Không điều trị methemoglobin huyết do ngộ độc clorat vì có thể biến đổi clorat thành hypoclorit có độ độc cao hơn.

Thận trọng

Giảm liều cho người bệnh có chức năng thận yếu.

Dùng xanh methylen kéo dài có thể dẫn đến thiếu máu do tăng phá hủy hồng cầu.

Xanh methylen gây tan máu, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người bệnh thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định hoặc chỉ dùng sau khi cân nhắc giữa lợi và hại do thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa mẹ không, nhưng cần tạm ngừng cho con bú khi bà mẹ phải điều trị với xanh methylen.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xanh methylen thường được dùng trong thời gian ngắn. Thuốc có thể gây thiếu máu và một số triệu chứng ở đường tiêu hóa khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau đầu, sốt.

Tim mạch: Tăng huyết áp, đau vùng trước tim.

Tiết niệu: Kích ứng bàng quang.

Da: Da có màu xanh.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em là: 1 - 2 mg/kg, tiêm chậm trong vài phút. Nếu cần, có thể dùng thêm liều sau 1 giờ.

Khi không khẩn cấp hoặc dùng kéo dài để điều trị methemoglobin huyết do di truyền, uống 3 - 6 mg/kg (150 - 300 mg/ngày cho người lớn) chia nhiều lần trong ngày, kèm uống 500 mg vitamin C mỗi ngày. Uống với cốc nước đầy để làm giảm rối loạn tiêu hóa và khó tiểu tiện.

Chú ý: Điều trị methemoglobin huyết do dùng liều cao những chất gây methemoglobin kéo dài hoặc liên tục (như dapson): dùng xanh methylen tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,1 - 0,15 mg/kg thể trọng/giờ, sau khi dùng liều khởi đầu 1 - 2 mg/kg.

Khi tiêm xanh methylen phải tiêm chậm để tránh tạo nồng độ thuốc cao tại chỗ có thể gây tăng thêm methemoglobin huyết. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ methemoglobin trong quá trình điều trị.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm truyền cần pha với nước muối đẳng trương 0,9% để có nồng độ xanh methylen 0,05%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25^{o}C và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Xanh methylen tương kỵ với các chất kiềm, iodid, dicromat, các chất oxy hóa và chất khử.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Xanh methylen liều cao có thể oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin huyết, do vậy càng làm tăng methemoglobin huyết. Một số tác dụng phụ không đặc hiệu khi dùng liều cao như: đau vùng trước tim, khó thở, bồn chồn, lo lắng, run và kích ứng đường tiết niệu. Có thể có tan máu nhẹ kèm tăng bilirubin huyết và thiếu máu nhẹ.

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ và loại bỏ chất độc là chính.

Gây nôn hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy và thẩm tách máu nếu cần. Truyền máu và thậm chí (nếu có thể) cho truyền thay máu và thở oxygen.

Thông tin quy chế

Xanh methylen có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008./.