PHẦN VĂN BẢN KHÁC

BỘ Y TẾ

Quyết định số 4447/QĐ-BYT ngày 24 tháng 11 năm 2011 về việc ban hành Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I

DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM 2

TẬP 1

(Tiếp theo Công báo số 121 + 122)

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/m^2. 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/m^2 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°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°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°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 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 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°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°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°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°C.

Sau khi pha với nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm cloramphenicol natri sucinat ổn định trong 30 ngày ở 15 - 25°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, hydrocortison 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°C;

Kem bôi âm đạo: 15 - 30°C;

Thuốc viên bảo quản dưới 30^{0}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 40^oC.

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.

Liều lượng và cách dùng

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.

Thông tin quy chế

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/m^2/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^{0}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^{0}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-deoxyadenosylcobalamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và myelin. Methylcobalamin rất cần để tạo methionin và dẫn chất là S-adenosylmethionin từ 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 B_{12} 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 B_{12} 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 B_1, vitamin B_6 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/m^2/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/m^2 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 32°C, vì vậy không bao giờ được bảo quản thành phẩm này tại nơi có thể tích tụ nhiệt như để gần các lò sưởi, v.v... Sau khi pha, dung dịch tiêm còn tác dụng trong 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng và còn tác dụng trong 6 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh. Dung dịch pha không chứa chất bảo quản chống vi khuẩn, vì vậy phải cẩn thận để đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Những hậu quả nghiêm trọng nhất do quá liều là ức chế mạnh tủy xương, viêm bàng quang xuất huyết, và nguy hiểm nhất là độc tính ở tim dưới hình thức loạn nhịp và suy tim nặng.

Ức chế tủy xương thường tự hồi phục. Có thể làm giảm ức chế tủy xương bằng cách truyền hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu. Có thể cần dùng đến kháng sinh phổ rộng để phòng chống nhiễm khuẩn.

Ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid mỗi đợt từ 4 đến 10 ngày, nếu tổng liều mỗi đợt vượt quá 140 mg/kg (5,2 g/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 B_{12}, 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°C, tốt nhất ở 15 - 30°C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm, nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, tăng kích thích, dị cảm, loạn vận ngôn và tâm thần. Liệt nhẹ, co giật, và hôn mê có thể xảy ra khi dùng quá liều cycloserin nhiều.

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 38°C hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia 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/m^2 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 40°C, 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

TT	Tên chuyên luận
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

TT	Tên chuyên luận
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

TT	Tên chuyên luận
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

TT	Tên chuyên luận
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 methemoglobin thường xảy ra. Trừ khi nặng, thường không cần ngừng thuốc.

Điều trị bệnh phong có hiệu quả bằng dapson và các thuốc chống phong khác thường dẫn đến thay đổi đột ngột tình trạng lâm sàng của người bệnh. Các thay đổi này được gọi là tình trạng phản ứng của bệnh phong. Tình trạng này được chia thành 2 typ: Phản ứng 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°C, tốt nhất ở 15 - 30°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_6PD 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, aminoglutethimid có thể làm tăng thanh thải corticosteroid nên làm giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các tác nhân gây hạ đường huyết (kể cả insulin), thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu. Corticosteroid làm tăng tác dụng hạ kali huyết của 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°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.

(Xem tiếp Công báo số 125 + 126)

VĂN PHÒNG CHÍNH PHỦ XUẤT BẢN

Địa chỉ: Số 1, Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội
Điện thoại: 080.44946 – 080.44417
Fax: 080.44517
Email: congbao@chinhphu.vn
Website: http://congbao.chinhphu.vn
In tại: Xí nghiệp Bản đồ 1 - Bộ Quốc phòng

Giá: 10.000 đồng