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 123 + 124)

DEXTRAN 70

Tên chung quốc tế: Dextran 70.

Mã ATC: B05A A05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 70 là một polyme glucose có phân tử lượng trung bình khoảng 70 000, dao động từ 20 000 - 200 000. Liên kết trong polyme chủ yếu là liên kết 1,6 - glucosid. 500 ml dung dịch keo chứa 6% dextran 70 trong 0,9% natri clorid, cung cấp 77 mEq natri.

Dextran 70 giống albumin người về phân tử lượng và tác dụng dược lý. Sau khi truyền tĩnh mạch, dung dịch 6% dextran 70 có áp lực thẩm thấu keo (colloid) tương tự như áp lực thẩm thấu của protein huyết tương và như vậy làm tăng thể tích huyết tương ít hơn so với các dextran phân tử lượng thấp hơn, nhưng tăng thể tích huyết tương này kéo dài hơn vì dextran 70 đào thải qua thận chậm hơn. Tăng thể tích tuần hoàn là do tác dụng thẩm thấu keo kéo nước từ gian bào vào trong lòng mạch máu. Thể tích huyết tương tăng nhiều nhất sau khi ngừng truyền dịch khoảng 1 giờ. Mức độ và thời gian thể tích huyết tương tăng phụ thuộc vào thể tích dịch truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thận đào thải dextran 70. Thoạt đầu, lưu lượng tim, cung lượng tâm thu, áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch tăng lên nhưng có thể trở về bình thường sau vài giờ. Dextran 70 làm giảm độ nhớt

của máu, cản trở polyme-hóa fibrin, có tác dụng kháng tiểu cầu, ức chế ngưng kết hồng cầu trong lòng mạch.

Dextran có phân tử lượng thấp hơn 50 000 được thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% lượng truyền vào được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ. Các phân tử có trọng lượng 50 000 hoặc lớn hơn bị giáng hóa chậm thành glucose rồi được chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ được thải vào ống tiêu hóa rồi ra ngoài theo phân.

Dextran 70 được dùng sớm để bồi phụ dịch và làm tăng thể tích huyết tương trong điều trị hỗ trợ một số loại sốc hoặc đe dọa bị sốc khi chưa có máu toàn phần hoặc chế phẩm của máu hay khi tình trạng quá nguy cấp, không thể làm được phản ứng chéo cần thiết. Dextran 70 khác dextran 40 về trọng lượng phân tử, tác dụng lên vi tuần hoàn và cả tác dụng phụ. Dextran 70 có thể ức chế chức năng tiểu cầu.

Nhiều người mẫn cảm với dextran mà trước đây chưa tiếp xúc với dextran có thể do polysaccharid trong thức ăn hoặc vi khuẩn. Bởi vậy có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc ít hơn sốc phản vệ (1 - 2%). Có thể tránh được bằng cách dùng dextran phân tử nhỏ (dextran 1) trước khi truyền dextran 70. Dextran phân tử nhỏ (đơn phân; monome) gắn vào Fab của IgG và do đó ngăn nguy cơ xảy ra phản ứng kiểu bệnh huyết thanh. Vì vậy, dùng dextran 1 trước khi truyền là cần thiết.

Dược động học

Các phân tử dextran có phân tử lượng dưới 50 000 bị đào thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% liều dùng được thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Các phân tử lớn, không đào thải, có phân tử lượng bằng hoặc lớn hơn bị giáng hóa chậm thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran được bài tiết vào đường tiêu hóa và qua phân.

Chỉ định

Bồi phụ dịch sớm và làm tăng thể tích huyết tương trong sốc do bỏng, phẫu thuật, mất máu, chấn thương có giảm thể tích tuần hoàn.

Ngoài ra, đã từng được chỉ định để bổ trợ cho điều trị thận hư, nhiễm độc thai nghén cuối thai kỳ, phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với dextran.

Suy tim mất bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn).

Rối loạn chảy máu nặng.

Mất dịch ngoại bào.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Cần truyền dextran chậm trong vài phút đầu tiên để phát hiện sớm những dấu hiệu của phản ứng phản vệ nếu có. Đã xảy ra những phản ứng nặng như giảm huyết

áp (cần phân biệt với giảm huyết áp do bệnh). Những phản ứng này hiếm và thường xảy ra sớm trong vài phút đầu tiên khi bắt đầu truyền. Khi thấy các dấu hiệu bất thường như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay.

Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch của người bệnh để tránh nguy cơ tăng gánh tuần hoàn.

Tránh truyền nhiều, nhiều hơn 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt đối với người cao tuổi, xơ cứng động mạch và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp gây thiểu niệu, vô niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Nếu truyền dextran 70 cho người bệnh bị mất nước điện giải, mất cân bằng nước - điện giải phải được điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng.

Cần thận trọng khi truyền dextran 70 cho người bị giảm tiểu cầu, vì thuốc cản trở chức năng của tiểu cầu. Thời gian chảy máu có thể tạm thời kéo dài khi người bệnh dùng trên 1000 ml dung dịch 6% dextran 70. Yếu tố VIII giảm đáng kể, yếu tố V và IX lại càng giảm so với do tác dụng của máu bị loãng ra trong khi truyền. Các thay đổi này có chiều hướng nặng lên ở người bị chấn thương hoặc phải phẫu thuật lớn, nên cần phải theo dõi sát biến chứng chảy máu.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 70, tránh để giảm xuống dưới 30% thể tích. Cho một lượng lớn dextran 70 sẽ làm giảm nồng độ protein huyết tương.

Cần thận trọng dùng dextran 70 cho người có bệnh ở bụng hoặc phẫu thuật ruột vì thuốc gây các tai biến phụ về đường tiêu hóa.

Khả năng tăng gánh tuần hoàn luôn luôn phải được chú ý khi dùng dextran 70. Phải thận trọng khi người bệnh bị tổn thương thận hoặc ở người có nguy cơ cao bị phù phổi hoặc suy tim sung huyết. Đối với người bị hạn chế muối, cần nhớ là 500 ml dung dịch 6% dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9% cung cấp 77 mEq Na và Cl.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng dextran 70 cho người mang thai khi thật cần thiết. Khi gây tê quanh màng cứng hoặc gây mê mổ đẻ nhằm mục đích dự phòng thì không được truyền dung dịch dextran vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước cho người bệnh để ức chế hapten và đề phòng phản vệ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ/dạng phản vệ như mày đay, sung huyết mũi, thở khò khè, tức ngực, giảm huyết áp nhẹ hoặc nặng có thể tử vong, sốt, đau khớp. Quá mẫn với dextran thường xảy ra sớm lúc mới truyền và ngay từ lần truyền đầu

tiên. Điều này có thể ngăn chặn được một cách rất hữu hiệu bằng cách dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 70.

Tuần hoàn: Quá tải, nhịp nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn; ở người bệnh gây mê: nôn, đại tiện không tự chủ.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận do dextran cao hơn ở người bệnh có chức năng thận tổn thương từ trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5 mg/100 ml).

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch tại vùng tiêm, nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chuẩn bị người bệnh bằng dùng trước dextran monome (đơn phân; loại phân tử nhỏ như dextran 1)

Mọi dịch truyền keo bồi phụ dịch được bán hiện nay, dù là tự nhiên hay tổng hợp, đều có thể gây phản ứng phản vệ hoặc kiểu phản vệ (phản ứng thuộc loại III) với các mức độ nặng nhẹ và tần suất khác nhau. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở người bệnh đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Truyền dextran tạo những phức hợp lớn miễn dịch làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiểu cầu. Người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng đều có hiệu giá kháng thể phản ứng với dextran cao trong máu. Có thể phòng các tác dụng trên bằng cách phong bế các điểm phản ứng trên kháng thể bằng các monome dextran nhỏ, đó là ức chế hapten. Cách làm là tiêm tĩnh mạch một lượng dextran có phân tử lượng rất nhỏ (dextran 1 có phân tử lượng 1000 dalton như Promiten) trước khi bắt đầu truyền dextran; như vậy sẽ ngăn chặn kháng thể phản ứng với dextran vốn có và đang lưu hành không tiếp xúc được với các vị trí kết hợp của kháng thể.

Hướng dẫn đề phòng tác dụng không mong muốn

Dùng Promiten trước dextran 70 như đã nói ở trên.

Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên của tác dụng không mong muốn phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước tiên cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H_1 và H_2. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H_1 tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận suy giảm và nếu có thiểu niệu hay vô niệu: Phải ngừng dùng dextran 70 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid

đẳng trương; nếu vẫn còn thiểu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol; rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc dextran.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh thiếu yếu tố VIII tiềm ẩn thì phải dùng các yếu tố đông máu (VIII) đậm đặc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng dịch bị mất và mức độ cô đặc của máu. Liều xác định theo nhu cầu cụ thể của từng người bệnh.

Liều tối đa dung dịch 6% dùng trong 24 giờ đầu cho người lớn là: 1,2 g/kg (20 ml/kg). Nếu phải truyền trên 24 giờ, liều không được quá 0,6 g/kg/ngày (10 ml/kg). Liều thường dùng ở người lớn là 30 g (500 ml). Nhà sản xuất cho rằng liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 20 ml/kg.

Tốc độ truyền ở người lớn trong trường hợp cấp cứu: 1,2 - 2,4 g/phút (20 - 40 ml/phút). Tốc độ truyền cho người bệnh có thể tích tuần hoàn bình thường hoặc giảm ít không được nhanh hơn 0,24 g/phút (4 ml/phút).

Trẻ em: Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định. Liều lượng phải dựa theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Tổng liều không được vượt quá 20 ml/kg .

Tương tác thuốc

Dextran có thể làm tăng độc tính với thận của aminoglycosid khi dùng đồng thời hai thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc này trong thời gian dài.

Độ ổn định và bảo quản

Chỉ được sử dụng dextran 70 khi dung dịch trong suốt. Dung dịch dextran để lâu hoặc nhiệt độ bảo quản thay đổi nhiều thì có thể tạo dextran dạng bông trong dung dịch. Có thể làm tan các bông dextran này bằng cách đun cách thủy ở 100°C cho đến khi dung dịch trở nên hoàn toàn trong, hoặc để trong nồi hấp ở nhiệt độ 110°C trong 15 phút.

Dung dịch dextran 70 không có chất bảo quản. Phải loại bỏ lọ dùng chưa hết.

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở nhiệt độ cố định 25°C. Tránh để ở nơi có nhiệt độ thay đổi quá nhiều.

Tương kỵ

Không được cho thêm các thuốc sau đây vào trong dung dịch dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, barbiturat hòa tan, phytomenadion, promethazin, streptokinase.

Clortetracyclin hydroclorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục hay tạo tủa).

Thông tin quy chế

Dextran 70 có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005 và có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

DIAZEPAM

Tên chung quốc tế: Diazepam.

Mã ATC: N05B A01.

Loại thuốc: An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Dạng cồn thuốc, dạng sirô thuốc hoặc dạng dung dịch thuốc trong sorbitol 2 mg/5 ml; dung dịch uống 5 mg/5 ml; dung dịch uống đậm đặc 5 mg/1 ml; Viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg;

Viên nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.

Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt trực tràng 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diazepam là thuốc hướng thần nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài. Diazepam có tác dụng an thần làm giảm căng thẳng, kích động, lo âu và gây ngủ. Ngoài ra, diazepam còn làm giãn cơ, chống co giật. Thuốc được dùng trong thời gian ngắn để điều trị trạng thái lo âu, căng thẳng, dùng làm thuốc an thần, tiền mê, chống co giật (đặc biệt trạng thái động kinh và co giật do sốt cao), chống co cứng cơ và làm giảm hội chứng cai rượu.

Cơ chế: Diazepam gắn với các thụ thể benzodiazepin ở hệ thần kinh trung ương và các cơ quan ngoại vi đặc biệt. Thụ thể benzodiazepin trên hệ thần kinh trung ương có liên quan chặt chẽ với thụ thể của acid gama aminobutyric (GABA) - một chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu gây ức chế ở não. Sau khi gắn với thụ thể benzodiazepin, diazepam làm tăng khả năng gắn GABA vào thụ thể GABA, gây tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Dược động học

Diazepam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 0,5 đến 2 giờ. Tiêm bắp, sự hấp thu của diazepam có thể chậm và thất thường tùy theo vị trí tiêm. Nếu tiêm vào cơ delta, thuốc thường được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Dùng theo đường trực tràng, thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn.

Diazepam gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 99%). Thể tích phân bố trong khoảng từ 0,95 đến 2 lít/kg, phụ thuộc vào tuổi. Diazepam ưa lipid nên thấm vào nhanh trong dịch não - tủy. Diazepam và chất chuyển hóa chính N-desmethyl diazepam qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.

Diazepam chuyển hóa chủ yếu ở gan, đặc biệt thông qua hệ enzym cytochrom P_{450} CYP 2C19. Các chất chuyển hóa, N-desmethyl diazepam (nordiazepam), termazepam và oxazepam xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid,

là những chất có hoạt tính. Chỉ 20% các chất chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu trong 72 giờ đầu.

Diazepam có nửa đời thải trừ hai pha, một pha phân bố ban đầu nhanh và một pha thải trừ cuối cùng kéo dài 1 - 2 ngày. Các chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl diazepam, termazepam và oxazepam, có nửa đời thải trừ tương ứng theo thứ tự 30 - 100 giờ, 10 - 20 giờ và 5 - 15 giờ.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, một phần qua mật, phụ thuộc vào tuổi và chức năng gan, thận.

Thuốc chuyển hóa và thời gian đào thải ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với trẻ lớn và người lớn. Ở người cao tuổi, thời gian đào thải kéo dài gấp 2 đến 4 lần. Thuốc cũng đào thải kéo dài ở người bệnh có chức năng thận bị tổn thương. Ở người bị bệnh gan (xơ gan, viêm gan), đào thải kéo dài gấp 2 lần.

Chỉ định

Diazepam được sử dụng trong những trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ.

Trong trường hợp trầm cảm có kèm trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ, có thể dùng diazepam cùng với các thuốc chống trầm cảm.

Sảng rượu cấp, các bệnh tiền sảng và hội chứng cai rượu cấp.

Co cứng cơ do não hoặc do thần kinh ngoại vi.

Co giật do sốt cao, trạng thái động kinh, co giật do ngộ độc thuốc.

Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benzodiazepin và các thành phần khác của thuốc.

Nhược cơ, suy hô hấp nặng.

Không nên sử dụng trong trạng thái ám ảnh hoặc sợ hãi. Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm vì có nguy cơ thúc đẩy tự sát ở nhóm người bệnh này.

Không dùng diazepam điều trị bệnh loạn thần mạn tính.

Không kết hợp diazepam với một benzodiazepin khác vì có thể gây chứng quên ở người bệnh.

Không dùng diazepam khi có sự mất mát hoặc người thân chết vì có thể việc điều chỉnh tâm lý bị ức chế.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh giảm chức năng gan, thận, bệnh phổi mạn tính, bệnh glôcôm góc đóng hoặc tổn thương thực thể não, xơ cứng động mạch.

Nghiện thuốc ít xảy ra khi sử dụng diazepam trong thời gian ngắn. Triệu chứng cai thuốc cũng có thể xảy ra với người bệnh dùng liều điều trị thông thường và trong thời gian ngắn, có thể có di chứng về tâm sinh lý bao gồm cả trầm cảm.Với người bệnh điều trị dài ngày các triệu chứng trên hay xảy ra hơn.

Cũng như với các benzodiazepin khác, cần rất thận trọng khi dùng diazepam điều trị cho người bệnh bị rối loạn nhân cách.

Diazepam làm giảm khả năng tập trung lái xe và vận hành máy móc và tăng tác dụng của rượu, vì vậy cần rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Diazepam qua nhau thai vào thai nhi; sau thời gian điều trị dài, diazepam có thể gây hạ huyết áp thai nhi ảnh hưởng đến chức năng hô hấp và gây hạ thân nhiệt ở trẻ sơ sinh. Một số ít trường hợp thấy có triệu chứng cai thuốc rõ ràng ở trẻ mới sinh.

Một số nghiên cứu trên súc vật cho thấy diazepam gây sứt môi, khuyết tật ở hệ thần kinh trung ương và rối loạn ứng xử.

Rất hạn chế dùng diazepam khi có thai, chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng diazepam cho người cho con bú dưới 6 tháng tuổi vì có thể gây ngủ, tích lũy thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến và phụ thuộc vào liều sử dụng. Người cao tuổi nhạy cảm hơn so với người trẻ. Phần lớn các tác dụng không mong muốn là an thần buồn ngủ với tỷ lệ 4 - 11%. Tác dụng an thần, buồn ngủ sẽ giảm nếu tiếp tục điều trị trong một thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn ngủ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng.

Cơ xương: Mất điều hòa, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Phản ứng nghịch thường như kích động, hung hăng, ảo giác.

Da: Dị ứng.

Gan: Vàng da, độc tính với gan, transaminase tăng, phosphatase kiềm tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng diazepam kéo dài dẫn đến nghiện thuốc, không nên dùng quá 15 - 20 ngày. Hội chứng cai thuốc (co giật, run, co cứng cơ bụng, nôn, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Các triệu chứng cai thuốc nặng hơn, thường giới hạn ở người dùng thuốc liều quá cao và trong thời gian dài. Thông thường các triệu chứng nhẹ hơn (khó ở, mất ngủ) có thể thấy khi ngừng thuốc đột ngột sau vài tháng dùng liều điều trị. Vì vậy thông thường sau khi điều trị tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Diazepam có thể dùng đường uống, đường trực tràng (viên đạn, dung dịch, gel), tiêm bắp hoặc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch nên tiêm chậm, tốc độ không quá 1 ml (5 mg)/phút. Khi phải điều trị liên tục, để tránh nghiện thuốc nên dùng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng không nên kéo dài quá 15 - 20 ngày.

Lo âu nặng: Uống: Người lớn 2 mg/lần, 3 lần/ngày, có thể tăng liều tới tối đa 30 mg/ngày; Trẻ em > 6 tháng tuổi dùng tới 10 mg/ngày. Dung dịch trực tràng: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại sau 12 giờ. Đạn trực tràng: 10 - 30 mg. Tiêm bắp, tĩnh mạch: Tối đa 10 mg nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Mất ngủ kèm lo âu: Người lớn 5 - 15 mg, tối đa 30 mg; Trẻ em 1 - 5 mg uống trước khi đi ngủ.

Tiền mê, an dịu trong các thủ thuật: Uống 5 - 15 mg. Dung dịch trực tràng 10 mg. Tiêm tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg thể trọng.

Động kinh các loại: Uống 2 - 60 mg/ngày, chia nhiều lần. Gel trực tràng 200 - 500 microgam/kg thể trọng tùy thuộc vào tuổi, có thể dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần.

Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Dùng dung dịch trực tràng, người lớn và trẻ em > 10 kg: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại cách 12 giờ/1 lần (dạng thuốc đạn trực tràng hấp thu chậm nên không thích hợp). Nếu không kiểm soát được co giật ở liều đầu tiên có thể lựa chọn thuốc chống động kinh khác. Đường tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg, dùng nhắc lại sau 30 - 60 phút nếu cần. Trẻ em: 200 - 300 microgam/kg thể trọng.

Co thắt cơ: Uống 2 - 15 mg, trường hợp nặng có thể tăng liều: Bại não người lớn có thể dùng tới 60 mg và trẻ em tới 40 mg. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg, dùng nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Co giật do uốn ván: Người lớn và trẻ em 100 - 300 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch cứ 1 - 4 giờ tiêm một lần hoặc truyền tĩnh mạch 3 - 10 mg/kg/24giờ. Dung dịch trực tràng 500 microgam/kg, dùng nhắc lại cách 12 giờ/1 lần.

Hội chứng cai rượu: Uống 5 - 20 mg, nhắc lại sau 2 - 4 giờ nếu thấy cần (hoặc ngày đầu 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, sau đó giảm xuống 5 mg, 3 - 4 lần/ngày). Trường hợp nặng, dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg.

Tương tác thuốc

Diazepam làm tăng ức chế hô hấp, an thần, ức chế tim mạch của các thuốc ức chế thần kinh trung ương và tâm thần: Thuốc giảm đau opioid, chống trầm cảm, kháng histamin, chống rối loạn tâm thần, gây mê, an thần gây ngủ khác và rượu, vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời diazepam với các loại thuốc này. Đặc

biệt khi dùng diazepam cùng thuốc giảm đau opioid (morphin) có thể gây ức chế hô hấp nặng vì vậy liều của diazepam phải giảm ít nhất 1/3 và tăng dần từng lượng nhỏ.

Cimetidin và ciprofloxacin giảm độ thanh thải của diazepam, do đó làm tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

Isoniazid làm tăng thời gian bán thải của diazepam từ 34 - 45 giờ.

Thuốc tránh thai và omeprazol có thể làm tăng tác dụng của diazepam.

Cafein làm giảm tác dụng an thần của diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ bằng hoặc dưới 25°C. Không để ở nhiệt độ đóng băng (vì diazepam có thể bị kết tinh).

Tương kỵ

Không nên trộn hoặc pha loãng diazepam với các dung dịch khác hoặc thuốc khác trong bơm tiêm hoặc trong chai dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, hôn mê và giảm phản xạ.

Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp như trong tất cả trường hợp dùng thuốc quá liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol. Thẩm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

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

DIETHYLCARBAMAZIN

Tên chung quốc tế: Diethylcarbamazine.

Mã ATC: P02C B02.

Loại thuốc: Diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat; 100 mg citrat tương đương 51 mg dạng base.

Sirô hay dung dịch uống: 10 mg/ml; 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ trưởng thành và ấu trùng *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori, Loa loa*. Thuốc làm các ấu trùng này biến nhanh khỏi máu người.

Thuốc diệt được ấu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhưng không diệt được ấu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt ấu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn (hydrocele) mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch. Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các ấu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ. Thuốc rất ít tác dụng *in vitro,* nhưng lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hóa acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai ấu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch và kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc không tỏ ra làm hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích ứng mà có thể tác động đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành nhưng tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Cơ chế tác dụng của thuốc đối với giun chỉ trưởng thành còn chưa được biết rõ. Một số nghiên cứu gợi ý là diethylcarbamazin đã làm phương hại đến quá trình hoạt động nội bào và đến vận chuyển một số đại phân tử đến màng sinh chất. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhưng vẫn chưa xác định được cơ chế.

Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống một liều đơn độc và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, thải trừ qua cả đường niệu và ngoài đường niệu. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu acid, dưới dạng không biến đổi, nhưng giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu kiềm. Kiềm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương, làm tăng cả tác dụng điều trị và tăng độc tính. Do vậy phải giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận và có nước tiểu kiềm.

Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch mạch toàn thân (do giun chỉ *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori*). Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa.*

Bệnh ấu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh ấu trùng *Toxocara canis* di chuyển nội tạng (visceral larva migrans).

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

Chống chỉ định

Không tuyệt đối chống chỉ định. Phải cẩn thận với người tăng huyết áp và suy thận.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Tổn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus.*

Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm. Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do ấu trùng chết gây ra. Cần giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm.

Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm trùng sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử bị co giật.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng do thuốc:

Thường gặp: Nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

Ít gặp: Nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*:

Mắt: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Da: Ngứa.

Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và ấu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti*, *B. malayi* và *Loa loa*:

Phản ứng do ấu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

Thường gặp: Sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sần, tăng bạch cầu.

Ít gặp: Tăng bạch cầu ưa acid, protein niệu.

Hiếm gặp: Xuất huyết võng mạc, bệnh não.

Từ ngày điều trị thứ ba đến thứ 12, có thể có phản ứng tại chỗ như viêm bạch mạch, sưng to từng vùng, hoặc áp xe bạch huyết, nốt phỏng nhỏ, sần dẹt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống sau bữa ăn. Trong tất cả các trường hợp, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp và cho corticoid, histamin trong 2 - 3 ngày để tránh nguy cơ phản ứng miễn dịch, nhất là đối với nhiễm giun chỉ *Loa loa*. Tỷ lệ viêm não màng não do điều trị nhiễm giun chỉ *Loa loa* là 1,25% với tỷ lệ tử vong khoảng 50% trong số đó. Phải ngừng ngay điều trị bằng diethylcarbamazin khi thấy xuất hiện dấu hiệu đầu tiên tổn thương não. Trong cộng đồng có bệnh giun chỉ lưu hành, không được điều trị đại trà bằng diethylcarbamazin cho những vùng có cả giun chỉ *Onchocerca volvolus* hoặc *Loa loa*, vì ngay cả với muối ăn chứa 0,1% - 0,4% diethylcarbamazin, thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng đặc biệt nghiêm trọng.

Liều lượng: Liều lượng diethylcarbamazin để dự phòng hoặc điều trị bệnh giun chỉ dựa theo kinh nghiệm và thay đổi tùy theo địa phương. Tổ chức thế giới khuyến cáo như sau:

(Các liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin base)

Điều trị nhiễm *Loa loa:* Người lớn: Uống: ngày đầu tiên 1 mg/kg uống 1 lần. Trong 2 ngày kế tiếp, liều gấp đôi (2 mg/kg/ngày vào ngày thứ 2 và 3) sau đó điều chỉnh liều cho tới 2 - 3 mg/kg ngày uống 3 lần trong 18 ngày sau.

Phòng bệnh cho người lớn: 300 mg mỗi tuần một lần cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.

Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti:*

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần uống sau bữa ăn. Uống trong 12 ngày. Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị đại trà (cộng đồng): Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: 6 mg/kg chia làm 3 lần uống trong 24 giờ, mỗi năm uống 1 lần; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Có thể kết hợp uống cùng với albendazol 400 mg/năm trong ít nhất 5 năm. Thử nghiệm ở Ấn độ và Trung quốc đã chứng tỏ dùng đều đặn trong 6 - 12 tháng muối ăn chứa diethylcarbamazin 0,1% có thể loại bỏ được *W. bancrofti*, nồng độ 0,3% trong 3 - 4 tháng có thể cần thiết cho vùng có bệnh giun chỉ *B. malayi* lưu hành.

Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*:

Điều trị cá nhân: Người lớn và trẻ em > 10 tuổi: Uống 3 - 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần uống sau bữa ăn, uống trong 6 - 12 ngày; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị cộng đồng: Người lớn và trẻ em > 10 tuổi, uống 3 - 6 mg/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ. Uống 6 lần, cách nhau 1 tuần hoặc 1 tháng; Trẻ em < 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị nhiễm giun chỉ thể ẩn (Bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới ở phổi). Người lớn, uống 8 mg/kg/ngày, uống trong 14 ngày. Uống lặp lại nếu cần khi các triệu chứng quay trở lại. Cũng có nơi cho uống 1 liều test nhỏ 50 mg, nếu sau khi uống không có triệu chứng gì xuất hiện, cho uống liều "chuẩn" 6 mg/kg chia làm 3 lần mỗi ngày, uống trong 14 - 21 ngày.

Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus:*

Vì tỷ lệ người nhiễm loại giun này thấp và do phản ứng phụ nguy hại của diethylcarbamazin, nên thường chọn ivermectin để thay thế. Cả 2 thuốc này có tác dụng đối với ấu trùng giun, nhưng với giun trưởng thành thì kém, nên thường phối hợp dùng diethylcarbamazin với suramin (độc tính cao) để diệt giun trưởng thành. Tuy nhiên, vì mức độ trầm trọng của tác dụng phụ gây ra bởi ấu trùng chết nên phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định dùng thuốc và nên điều trị ở bệnh viện.

Điều trị nhiễm giun chỉ *Toxocara canis* (Bệnh ấu trùng di chuyển nội tạng): Để giảm bớt phản ứng miễn dịch do ấu trùng chết, liều lượng thường bắt đầu liều thấp 1 mg/kg ngày 2 lần và tăng dần tới 3 mg/kg ngày 2 lần. Uống trong 3 tuần (người lớn và trẻ em).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Trừ khi vượt quá liều hàng ngày 8 - 10 mg/kg/ngày, phản ứng độc do diethylcarbamazin hiếm nghiêm trọng và thường hết sau vài ngày mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Các phản ứng gồm có chán ăn, buồn nôn, đau đầu và nôn. Các triệu chứng nặng chủ yếu là do đáp ứng trực tiếp hay gián tiếp của người bệnh đối với lượng ký sinh trùng chết, chủ yếu các ấu trùng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

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

DIHYDROERGOTAMIN

Tên chung quốc tế: Dihydroergotamine.

Mã ATC: N02C A01.

Loại thuốc: Chống đau nửa đầu/hủy giao cảm alpha (alpha-adrenolytic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng muối mesylat hoặc tartrat.

Viên nén 1 mg, 5 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài 2 mg.

Nang giải phóng kéo dài 2,5 mg, 5 mg.

Dung dịch uống 2 mg/ml.

Dung dịch xịt mũi định liều 4 mg/ml; 0,5 mg/1 lần xịt.

Dung dịch tiêm 1 mg/ml, 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dihydroergotamin là ergotamin (alcaloid của nấm cựa gà) được hydro hóa, có tác dụng dược lý phức tạp. Thuốc có ái lực với cả hai thụ thể alpha-adrenegic và thụ thể serotoninergic, do đó vừa có tác dụng kích thích (liều điều trị) vừa ức chế (liều cao).

Trong giảm huyết áp thế đứng, dihydroergotamin có tác dụng chọn lọc gây co mạch các mạch chứa (tĩnh mạch, tiểu tĩnh mạch) mà hầu như không có tác dụng đến các mạch cản (động mạch, tiểu động mạch). Tăng trương lực tĩnh mạch dẫn tới phân phối lại máu, do vậy sẽ ngăn tích máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Trong bệnh đau nửa đầu, lúc đầu, thuốc có tác dụng bù lại mức thiếu serotonin trong huyết tương. Sau đó, do kích thích tác dụng của serotonin nên đã chống lại mất trương lực của hệ mạch ngoài sọ, đặc biệt là hệ mạch cảnh đã bị giãn.

Dược động học

Sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống rất thấp, khoảng 1%, do thuốc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị chuyển hóa qua gan lần đầu rất mạnh. Sinh khả dụng theo đường xịt mũi là 43%. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống, khoảng 30 phút sau khi tiêm bắp, khoảng 15 - 45 phút sau khi tiêm dưới da và khoảng 45 - 55 phút sau khi xịt mũi. Tác dụng chống đau nửa đầu xuất hiện khoảng 15 - 30 phút sau khi tiêm bắp và kéo dài khoảng 3 - 4 giờ.

Dihydroergotamin liên kết với protein huyết tương khoảng 90 - 95%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 14,5 lít/kg.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan (96 - 99%). Chất chuyển hóa chính là 8'-β-hydroxydihydroergotamin có hoạt tính và đạt nồng độ trong huyết tương cao

hơn chất mẹ. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng đường mật vào phân, dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 5 - 10% thải trừ qua nước tiểu. Độ thanh thải tổng cộng của thuốc là 1,5 lít/phút. Thuốc thải trừ theo 2 pha với nửa đời thải trừ lần lượt là 1 - 2 giờ và 22 - 32 giờ.

Chỉ định

Đau đầu do vận mạch:

Cơn đau nửa đầu (migraine) có hoặc không có triệu chứng báo trước ở người trưởng thành: dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi cho những bệnh nhân bị cơn đau vừa và nặng mà điều trị bằng các thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương không có hiệu quả.

Cơn đau đầu kiểu cụm (cluster headache).

Hạ huyết áp tư thế.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch: Dùng phối hợp với heparin liều thấp để ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở bệnh nhân phải phẫu thuật lớn ở bụng, lồng ngực, khung chậu hoặc thay thế khớp gối.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn cảm với alcaloid nấm cựa gà.

Người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ (như đau thắt ngực, tiền sử bị nhồi máu cơ tim, đã từng bị thiếu máu cục bộ thoáng qua), co thắt động mạch vành (ví dụ như đau thắt ngực Prinzmetal), tăng huyết áp không kiểm soát được, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch vành (đặc biệt cơn đau thắt ngực không ổn định), nhiễm khuẩn huyết, suy gan hoặc suy thận nặng, bệnh nhân sau khi phẫu thuật mạch.

Chứng đau nửa đầu vùng nền não hoặc liệt nửa người.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Chống chỉ định dùng phối hợp với các chất gây co mạch ngoại vi hoặc trung ương hoặc các thuốc ức chế mạnh cytochrom P_{450} 3A4. Không sử dụng cho bệnh nhân điều trị bằng chất đồng vận thụ thể 5-HT_1 (ví dụ sumatriptan) hoặc alcaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin, methysergid) trong 24 giờ trước đó.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Dihydroergotamin giống như alcaloid nấm cựa gà khác có thể gây co thắt mạch kể cả đau thắt ngực nhưng ít gặp hơn nhiều. Tác dụng này thường liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên có một số người bệnh có thể nhạy cảm với thuốc.

Phản ứng co thắt mạch biểu thị ở co mạnh động mạch, sinh ra các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cục bộ mạch ngoại vi (ví dụ đau cơ, mất cảm giác, lạnh đầu chi, xanh nhợt và tím ngón chân, tay), đau thắt ngực hoặc hội chứng bất thường như thiếu máu cục bộ mạc treo ruột. Vì co thắt mạch kéo dài có thể gây hoại tử hoặc chết, nếu có dấu hiệu và triệu chứng của co mạch phải ngừng tiêm thuốc ngay.

Chỉ nên dùng dihydroergotamin cho các loại đau nửa đầu do vận mạch; thuốc không có tác dụng trong các loại đau đầu khác và thuốc không có tính chất giảm đau. Khi dùng thuốc, người bệnh nên báo ngay bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu sau đây: Mất cảm giác hay đau nhói đầu ngón chân, tay, đau cơ cánh tay, cẳng chân, yếu cơ chi dưới, đau ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh nhất thời, sưng, ngứa.

Không sử dụng dihydroergotamin để điều trị dự phòng đau nửa đầu.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ dihydroergotamin qua nhau thai. Thuốc gây co thắt tử cung, giảm lưu lượng máu cung cấp cho thai nhi, vì vậy chống chỉ định cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc nấm cựa gà ức chế tiết prolactin. Dihydroergotamin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định cho trẻ nhỏ, do vậy không được cho con bú trong khi dùng dihydroergotamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Mạch ngoại vi: Chân bị chuột rút, đau nhức.

Tại chỗ đưa thuốc (dùng dạng xịt mũi): Kích ứng mũi họng (nghẹt mũi, khô mũi, chảy nước mũi, mất cảm giác, chảy máu cam, cảm giác nhức nhối, đau, rối loạn vị giác).

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Toàn thân: Chóng mặt, lo âu, ra mồ hôi nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban, đỏ bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tuần hoàn: Co thắt mạch, tăng huyết áp.

Khác: Dị cảm, xơ hóa màng phổi và màng bụng (điều trị kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não.

Liều lượng và cách dùng

Đau đầu do vận mạch: Để có tác dụng tốt nhất trong đau đầu do vận mạch phải dùng thuốc ngay khi bắt đầu có triệu chứng đầu tiên rõ rệt (nghĩa là trong giai đoạn tiền triệu: nếu có một triệu chứng hoặc lúc bắt đầu cơn đau). Lượng thuốc

cần dùng, tốc độ và mức độ giảm đau liên quan trực tiếp đến dùng thuốc sớm hay muộn. Sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh cần nằm nghỉ và thư giãn trong phòng tối, yên tĩnh.

Tiêm: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 mg, sau đó cách 1 giờ tiêm 1 mg cho đến khi cơn đau thuyên giảm hoặc tổng liều dùng là 3 mg trong 24 giờ. Nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, có thể tiêm tĩnh mạch: tiêm chậm 1 mg trong 3 - 4 phút, 1 giờ sau tiêm thêm 1 mg nếu cần. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 2 mg trong 24 giờ, và không được dùng lại trong vòng 4 ngày. Tổng liều dùng theo đường tiêm mỗi tuần không quá 6 mg.

Xịt mũi: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, khởi đầu với liều 0,5 mg, ứng với một lần xịt vào mỗi lỗ mũi, lặp lại sau 15 phút để tổng liều dùng là 2 mg. Liều dùng theo đường xịt mũi cho một cơn đau cấp không được vượt quá 2 mg. Không dùng thuốc dài ngày theo đường dùng này.

Hạ huyết áp tư thế:

Tiêm: Tiêm tĩnh mạch 10 microgam/kg/ngày hoặc tiêm bắp 0,5 - 1 mg/ngày.

Uống: Liều thông thường là 10 mg/ngày, chia làm nhiều lần, uống ngay trước bữa ăn. Có thể dùng tới 40 - 60 mg/ngày.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch:

Dùng liều 500 microgam, phối hợp với heparin 5 000 đơn vị, cả hai tiêm dưới da 2 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật. Sau đó cứ mỗi 8 đến 12 giờ tiêm một lần, trong 5 đến 7 ngày tùy thuộc vào nguy cơ sinh huyết khối.

Tương tác thuốc

Các thuốc ảnh hưởng tới chuyển hóa của enzym gan: Các thuốc ức chế cytochrom P_{450} (CYP) 3A4 như thuốc ức chế protease và các kháng sinh macrolid làm giảm hoạt tính chuyển hóa của các enzym gan. Dihydroergotamin chuyển hóa kém nên tích tụ lại trong cơ thể làm tăng tác dụng co mạch. Chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc này. Spiramycin và midecamycin bình thường không gây tương tác này.

Thuốc co mạch ngoại vi: Tương tác dược lực học, hiệp đồng làm tăng huyết áp quá mức. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc co mạch hoặc thuốc cường giao cảm.

Sumatriptan và các thuốc khác nhóm triptan: Tương tác dược lực học, hiệp đồng tác dụng làm co mạch. Vì vậy chống chỉ định dùng thuốc nhóm triptan cho các bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, methysergid): Làm tăng nguy cơ co thắt các động mạch chủ yếu ở một số người bệnh. Vì vậy chống chỉ định dùng các thuốc này cho những bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Thuốc chẹn beta giao cảm: Alcaloid nấm cựa gà gây co mạch. Thuốc chẹn beta phong bế giao cảm beta 2 cũng gây co mạch và làm giảm lưu lượng máu do giảm lưu lượng tim.

Nicotin: Nicotin có thể gây co mạch ở một số người bệnh, làm tăng tác dụng gây thiếu máu cục bộ của alcaloid nấm cựa gà.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút kín. Tránh ánh sáng và nóng. Tốt nhất bảo quản dưới 25°C, không để trong tủ lạnh hoặc đông lạnh. Nếu dung dịch chuyển màu không được dùng.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay, chưa có thông báo nào về quá liều cấp với thuốc này. Vì có nguy cơ co mạch, nên tránh tiêm dihydroergotamin quá liều khuyến cáo. Quá liều có thể gây các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc nấm cựa gà: mất cảm giác, đau nhói, đau và xanh tím đầu chi kèm theo mất mạch hoặc mạch đập yếu; khó thở, tăng và/hoặc giảm huyết áp, lú lẫn, mê sảng, co giật và hôn mê; buồn nôn, nôn có mức độ và đau bụng.

Điều trị gồm có ngừng thuốc, đắp nóng tại vùng bị tổn thương, cho thuốc giãn mạch (thí dụ natri nitroprusiat hoặc phentolamin) và chăm sóc để phòng ngừa tổn thương mô.

Nghiện và lệ thuộc thuốc: Hiện nay chưa có số liệu chứng tỏ có nghiện và lệ thuộc tâm lý với dihydroergotamin. Vì tính chất mạn tính của đau đầu vận mạch, cần khuyên người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo.

Thông tin quy chế

Dihydroergotamin có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh do Bộ Y tế ban hành, năm 2008.

DILTIAZEM

Tên chung quốc tế: Diltiazem.

Mã ATC: C08D B01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén diltiazem hydroclorid 60 mg.

Nang diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm diltiazem hydroclorid 60 mg, 90 mg và 120 mg.

Thuốc tiêm 25 mg; thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch 100 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diltiazem là một thuốc benzothiazepin chẹn calci, không thuộc nhóm dihydropyridin. Tác dụng dược lý chủ yếu của diltiazem là ức chế dòng đi vào của ion calci ở ngoài tế bào đi qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do "chẹn" lối vào của calci thông qua kênh calci ở cả hai cơ trơn mạch máu và cơ tim, diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của các cơ này và làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, đồng thời làm giảm ít tính co của cơ tim. Nhưng đặc tính giãn mạch của diltiazem không mạnh bằng nifedipin thuộc nhóm chẹn calci dihydropyridin. Không giống nifedipin, diltiazem ức chế hệ thống dẫn truyền tim, tác động chủ yếu vào nút nhĩ - thất và một phần nào đến nút xoang. Thuốc làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, nên làm cơ tim giảm nhu cầu tiêu thụ oxy, giảm co bóp và làm giảm huyết áp. Các tác dụng dược lý phối hợp đó có lợi và làm cho thuốc này có hiệu quả như các thuốc chẹn bêta trong điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp. Thuốc này được chỉ định khi các thuốc chẹn beta có chống chỉ định, kém dung nạp hoặc không hiệu quả. Do diltiazem có tác dụng ức chế dẫn truyền ở nút nhĩ - thất nên diltiazem còn được chỉ định điều trị một số loạn nhịp tim. Diltiazem thuộc nhóm IV thuốc chống loạn nhịp.

Dược động học:

Diltiazem được dùng dưới dạng muối hydroclorid. Dược động học của diltiazem biến thiên rất nhiều giữa những người dùng thuốc.

Hấp thu: Sau khi uống viên nén thông thường, khoảng 80% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Chỉ khoảng 40% liều uống tới được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không đổi vì diltiazem đã qua chuyển hóa ban đầu rất mạnh ở gan. Sinh khả dụng khi uống và nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tương đương sau khi uống nang giải phóng chậm 120 mg ngày uống 2 lần hoặc viên nén 60 mg ngày uống 4 lần. Tuy vậy, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh

dài hơn khi dùng nang giải phóng chậm. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của nang giải phóng chậm; tuy nhiên, tốc độ hấp thu có thể tăng nếu uống nang giải phóng chậm vào bữa ăn có nhiều mỡ. Ở người cao tuổi khoẻ mạnh (65 - 77 tuổi) khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch diltiazem, AUC trung bình của thuốc tăng khoảng 50% so với người trẻ trưởng thành; sự tăng này được cho là do đào thải chậm hơn ở người cao tuổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống viên nén và 4 - 11 giờ sau khi uống nang giải phóng chậm. Ở người trưởng thành khoẻ mạnh, nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 phút một liều duy nhất 10 hoặc 15 mg diltiazem hydroclorid, nồng độ trung bình trong huyết tương tương ứng là 104 hoặc 492 nanogam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ diltiazem, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là 242 hoặc 470 nanogam/ml, ở người bị flutter nhĩ/rung nhĩ và 170 hoặc 270 nanogam/ml ở người trưởng thành khoẻ mạnh. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 10 mg/giờ ở người khoẻ mạnh, nồng độ diltiazem ổn định trong huyết tương trung bình khoảng 160 nanogam/ml.

Nồng độ 50 - 200 nanogam/ml trong huyết tương có tác dụng chống đau thắt ngực. Nang giải phóng chậm uống 1 lần/ngày kiểm soát được huyết áp trong 24 giờ. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ diltiazem trong huyết tương cần thiết ở khoảng 80 - 300 nanogam/ml để làm giảm tần số tim đập khoảng 20 - 40% ở người bị flutter hoặc rung nhĩ; giảm tần số tim đập có khuynh hướng tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương ở các bệnh nhân đó nhưng không thấy ở người khoẻ mạnh. Sau khi tiêm trực tiếp tĩnh mạch 1 hoặc 2 lần, tần số tim đập thường giảm trong vòng 3 phút và thường đạt mức tối đa trong vòng 2 - 7 phút và kéo dài trong 1 - 3 giờ; huyết áp giảm trong vòng 2 phút, đạt mức tối đa trong vòng 2 - 11 phút. Huyết áp nếu giảm thường ít kéo dài, nhưng có thể tới 1 - 3 giờ; tác dụng lên nút nhĩ - thất thường xuất hiện vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và có thể kéo dài trong 0,5 - 10 giờ.

Phân bố: Diltiazem ưa mỡ và có thể tích phân bố cao khoảng từ 3 - 8 lít/kg. Diltiazem được phân bố nhanh và rộng khắp vào các mô trong cơ thể. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ. Khoảng 70 - 85% gắn vào protein huyết tương, nhưng chỉ có 30 - 40% gắn vào albumin.

Đào thải: Diltiazem chuyển hóa nhanh và chủ yếu ở gan thành một vài chất chuyển hóa có hoạt tính là N-monodesmethyl và desacetyl diltiazem, đều có tác dụng làm giãn động mạch vành khoảng 25 - 50% so với tác dụng của diltiazem hydroclorid và thành ít nhất 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu thông qua CYP3A4. Thuốc được chuyển hóa chậm ở những người bị suy gan, những chất chuyển hóa thường ở dạng liên hợp glucuronid và sulfat.

Diltiazem được thải trừ chủ yếu vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và 2 - 4% liều dưới dạng không biến đổi; số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diltiazem trung bình khoảng 6 - 8 giờ nhưng có thể dao động từ 2 - 11 giờ. Mặc dù nửa đời thải trừ của thuốc không thay đổi khi dùng nhắc lại, vẫn có một

lượng nhỏ diltiazem cũng như chất chuyển hóa desacetyl diltiazem được tích lũy trong huyết tương.

Ở người cao tuổi, nồng độ trong huyết tương cao hơn ở người trẻ, nhưng không có những thay đổi lớn về dược động học của diltiazem. Nồng độ trong huyết tương có xu hướng cao hơn ở những người xơ gan do giảm chuyển hóa oxy hóa. Với người suy thận, không cần phải điều chỉnh liều vì dược động học không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng cơn đau thắt ngực, kể cả đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (stable angina), đau thắt ngực do suy mạch vành cấp, ST không chênh lên (unstable angina) khi đã dùng các thuốc chẹn beta và nitrat đủ liều nhưng không đỡ, hoặc không dung nạp, hoặc có chống chỉ định và khi người bệnh không có suy thất trái nặng, phù phổi hoặc các chống chỉ định khác của diltiazem.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa (dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác và chỉ dùng loại uống giải phóng chậm), đặc biệt tăng huyết áp có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành, kể cả người đái tháo đường.

Nhịp nhanh trên thất (dùng diltiazem tĩnh mạch), để chuyển nhanh sang nhịp xoang ở người bệnh có cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất (thí dụ kết hợp với hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) khi nhịp tim không đáp ứng với thao tác kích thích dây thần kinh phế vị hoặc adenosin. Kiểm soát tạm thời tần số nhanh của thất trong flutter hoặc rung nhĩ khi không có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Hội chứng suy nút xoang (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Blốc nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Giảm huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Dùng thuốc uống cho người bị nhồi máu cơ tim cấp có sung huyết phổi trên X-quang phổi.

Mẫn cảm với diltiazem.

Suy thất trái nặng kèm theo sung huyết phổi.

Nhịp tim chậm < 50/phút

Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch: khi bị sốc tim, nhịp nhanh thất, flutter nhĩ hoặc rung nhĩ có đường dẫn truyền phụ (thí dụ kèm hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) hoặc đồng thời hoặc vừa mới (thí dụ trong vòng vài giờ) tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch lần đầu. Phải giám sát đái tháo đường và huyết áp và có đầy đủ phương tiện hồi sức sẵn sàng vì diltiazem làm giảm sức cản thành mạch ngoại biên nên có thể gây giảm huyết áp.

Phải thận trọng khi dùng diltiazem vì có tiềm năng gây chậm nhịp tim bất thường, nhất là ở người suy nút xoang hoặc blốc nhĩ - thất độ 2 và độ 3. Nhà sản xuất cho biết diltiazem hiếm gây blốc nhĩ thất độ 2 và 3. Nếu thấy xuất hiện blốc nhĩ thất độ cao ở người có nhịp xoang, phải ngừng ngay diltiazem tiêm tĩnh mạch và điều trị thích hợp

Phải dùng thận trọng diltiazem cho người bị suy tim sung huyết, nhất là khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta hoặc digoxin vì diltiazem có thể thúc đẩy hoặc làm nặng suy tim. Bao giờ cũng phải kiểm tra xem có phù ngoại biên trong khi điều trị vì có thể là dấu hiệu của suy chức năng thất trái do thuốc.

Phải theo dõi các test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, phosphatase kiềm và các dấu hiệu của tổn thương gan, thường xuất hiện sớm trong 1 - 8 tuần điều trị nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trong khi điều trị bằng diltiazem tĩnh mạch cơn nhanh kịch phát trên thất, có thể xuất hiện ngoại tâm thu thất nhưng không có ý nghĩa lâm sàng và sẽ hết.

Thời kỳ mang thai

Diltiazem có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm, tuy chưa có kinh nghiệm nào trên người mang thai, nhưng nói chung chống chỉ định đối với người mang thai hoặc nghi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Diltiazem bài tiết qua sữa mẹ và chưa biết được ảnh hưởng có thể xảy ra với trẻ còn bú, do đó không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Với liều điều trị, diltiazem thường dung nạp tốt. Các tai biến nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng hoặc điều chỉnh liều hiếm có; tuy vậy, khoảng 1% người bệnh phải ngừng thuốc vì các rối loạn tiêu hóa, phát ban ở da, và tim đập chậm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 1.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Da: Ngứa ngáy, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nhịp tim chậm, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ban ở mặt với cảm giác nóng bừng.

Tuần hoàn: Blốc nhĩ thất độ 2 và 3, ngừng xoang, đau thắt ngực tăng thêm, đánh trống ngực, tụt huyết áp, tim đập nhanh, ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Phì lợi, viêm gan.

Da: Ban đỏ đa dạng, phù Quincke.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Lú lẫn hoặc mất ngủ.

Ban do quá mẫn cảm, thường nhẹ và thoáng qua nhưng một số ít trường hợp có thể bị ban đa dạng, viêm da tróc vảy. Tăng men gan thoáng qua và viêm gan.

Diltiazem cũng gây suy tim sung huyết, đòi hỏi chăm sóc kỹ người bệnh khi có suy chức năng thất trái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong một số ít trường hợp có thể thấy tăng 1 số enzym gan (SGOT, SGPT, gamma GT, LDH) và phosphatase kiềm với triệu chứng tương tự viêm gan cấp. Vì thế cần phải theo dõi các thông số về gan đều đặn. Đặc biệt khi dùng liều cao và/hoặc có tiền sử bệnh tim, nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền (blốc xoang nhĩ hoặc nhĩ thất), hạ huyết áp, đánh trống ngực và suy tim có thể xảy ra. Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên, xử lý tùy theo triệu chứng (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Diltiazem có thể uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Uống: Viên nén, uống ngày 3 - 4 lần trước khi ăn và lúc đi ngủ. Nang giải phóng chậm: Uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: ngày uống 1 lần, bất cứ lúc nào.

Tiêm tĩnh mạch: Phải theo dõi liên tục đái tháo đường và huyết áp trong khi tiêm. Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml. Thời gian tiêm: 2 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Pha loãng dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml hoặc bột đã hoàn nguyên vào dung dịch thích ứng (thí dụ, dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%). Pha 25, 50 hoặc 50 ml dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml diltiazem hydroclorid vào 100, 250 hoặc 500 ml dung dịch thích ứng để có nồng độ diltiazem hydroclorid cuối cùng tương ứng 1, 0,83 hoặc 0,45 mg/ml.

Liều lượng: Có nhiều dạng thuốc khác nhau nên liều lượng phụ thuộc vào dạng thuốc đã dùng. Người lớn :

Đau thắt ngực typ Prinzmetal: Viên nén, lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 4 lần. Tăng dần liều cách nhau 1 - 2 ngày cho tới khi đạt được kết quả tối ưu. Liều duy trì thông thường: 180 - 360 mg/ngày. Sau khi đã kiểm soát được bệnh, phải giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả. Người cao tuổi, liều có thể thấp hơn. Nhà sản xuất khuyến cáo phải dùng cẩn thận vì người bệnh thường có chức năng gan, thận, tim suy giảm đồng thời còn có thể có bệnh kèm theo. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 180 mg, ngày uống 1 lần. Tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, phải sau 7 - 14 ngày.

Đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (chronic stable angina): Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, 4 lần mỗi ngày. Cách 1 hoặc 2 ngày,

tăng liều dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn. Liều duy trì hàng ngày: 180 - 360 mg. Giảm tới liều thấp nhất có kết quả. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 120 - 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Tuỳ theo từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, tăng sau 7 - 14 ngày. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần sau 7 - 14 ngày.

Tăng huyết áp: Nang giải phóng chậm: Huyết áp giảm tối đa trong vòng 14 ngày. Uống 180 - 240 mg, 1 lần mỗi ngày. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 120 - 540 mg tuỳ theo nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 - 240 mg mỗi ngày; một số trường hợp đáp ứng với liều thấp hơn. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 180 - 540 mg mỗi ngày. Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 3 lần; có thể tăng tới liều tối đa 360 mg mỗi ngày chia thành 3 - 4 liều nhỏ. Nhưng không khuyến cáo dùng viên nén tác dụng nhanh để điều trị tăng huyết áp vì sợ giống tác dụng nhanh của nifedipin.

Nhịp nhanh trên thất: Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh bộ nối (Junctional tachycardia), nhịp nhanh lạc chỗ, nhịp nhanh nhĩ nhiều ổ: Tiêm tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thoả đáng (nghĩa là không chuyển sang nhịp xoang bình thường), và nếu người bệnh dung nạp được thuốc, cho 1 liều thứ hai 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) sau liều ban đầu 15 phút. Liều cao hơn cũng không cho kết quả tốt hơn. Liều tiêm truyền tĩnh mạch duy trì thông thường là 5 - 15 mg/giờ, điều chỉnh liều dựa theo tần số tim đập. Người bệnh nhẹ cần phải tính liều theo trọng lượng cơ thể.

Kiểm soát tần số thất trong flutter nhĩ hoặc rung nhĩ: Tiêm trực tiếp tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thoả đáng (nghĩa là chưa giảm được tần số thất như mong muốn) và nếu bệnh nhân dung nạp được thuốc, cho liều thứ hai, 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg) trong 2 phút, sau 15 phút liều đầu tiên. Liều tiêm truyền duy trì ban đầu thực hiện với tốc độ 10 mg/giờ (dao động 5 - 15 mg/giờ). Tốc độ và thời gian truyền phải điều chỉnh cẩn thận tuỳ theo dung nạp của người bệnh (thí dụ như giảm huyết áp) và đáp ứng (thí dụ như giảm tần số tim đập). Truyền tĩnh mạch có thể tới 24 giờ.

Nên giảm liều ở người cao tuổi, hoặc người bệnh suy gan và/hoặc suy thận; đặc biệt, không tăng liều ở những người bệnh nhịp tim chậm dưới 50 nhịp/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Diltiazem có đặc tính chống loạn nhịp, do đó không nên dùng phối hợp với thuốc chống loạn nhịp khác vì chúng làm tăng các tác dụng ngoại ý trên tim do phối hợp tác dụng. Khi dùng phối hợp diltiazem với carbamazepin, ciclosporin, atanazavir: Có thể tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương và có tác dụng cộng trên kéo dài khoảng PR. Phải thận trọng khi phối hợp. Giảm liều diltiazem khoảng 50% và theo dõi đái tháo đường.

Benzodiazepin (như midazolam, triazolam): Nồng độ benzodiazepin có thể tăng trong huyết tương làm tăng các tác dụng phụ (như ngủ nhiều, ức chế hô hấp). Buspiron: Tăng nồng độ buspiron trong huyết tương. Có thể phải điều chỉnh liều

buspiron dựa trên đánh giá lâm sàng. Có tiềm năng làm tăng tác dụng và độc tính của buspiron.

Carbamazepin: Diltiazem làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương và tăng độc tính của carbamazepin (như chóng mặt, nhìn đôi, buồn nôn, chán ăn mất điều hòa, trầm cảm, ảo giác, v.v...). Nồng độ carbamazepin có thể tăng 40 - 70%. Tránh dùng phối hợp 2 thuốc đó nếu có thể. .

Cyclosporin: diltiazem làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu, do đó làm tăng độc tính với thận. Diltiazem có thể ngăn cản chuyển hóa của cyclosporin do ức chế CYP3A4. Khi phối hợp, cần thận trọng điều chỉnh liều cyclosporin.

Digoxin: Nồng độ digoxin có thể tăng trong huyết tương, tuy vậy ý kiến chưa thống nhất. Có tiềm năng có tác dụng cộng đối với dẫn truyền tim (kéo dài dẫn truyền trong nút nhĩ thất).

Thuốc đối kháng thụ thể H_2 (cimetidin, ranitidin): Khi sử dụng cimetidin đồng thời với diltiazem, có thể làm tăng nồng độ của diltiazem trong máu khoảng 58%. Phối hợp với ranitidin, một số thông số dược động của diltiazem thay đổi ít. Cimetidin và ranitidin làm tăng nồng độ đỉnh của deacetyldiltiazem trong huyết tương tương ứng khoảng 65 và 60%. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận tác dụng của diltiazem để điều chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin, pravastatin): Khi phối hợp với lovastatin, nồng độ lovastatin tăng trong huyết tương. Khi phối hợp với pravastatin, không thấy tăng pravastatin trong huyết tương. Phải giám sát biểu hiện nhiễm độc lovastatin (như tiêu sợi cơ vân, viêm cơ).

Quinidin: Khi phối hợp 2 thuốc, có thể làm tăng AUC và nửa đời đào thải của quinidin vào khoảng 51 và 36% tương ứng. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận biểu hiện nhiễm độc quinidin và nếu cần, phải điều chỉnh liều quinidin.

Rifampin: Rifampin làm giảm sinh khả dụng và tăng độ thanh thải của diltiazem sau khi uống thông qua cảm ứng CYP3A4, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của diltiazem. Phối hợp 2 thuốc này làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết tương tới mức không phát hiện được. Tránh phối hợp nếu có thể, nên thay thuốc khác.

Theophylin: Diltiazem làm tăng nồng độ theophylin trong máu.

Thuốc chẹn beta adrenergic: Phối hợp diltiazem hoặc một thuốc chẹn calci không thuộc nhóm dihydropyridin khác với các thuốc chẹn beta có thể có tác dụng cộng làm giảm co bóp cơ tim, tần số tim, và dẫn truyền nhĩ thất. Không tiêm tĩnh mạch diltiazem và tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta cách nhau trong vòng vài giờ.

Tăng nồng độ propranolol hoặc metaprolol khi phối hợp diltiazem với các thuốc này. Có thể cần phải điều chỉnh liều propranolol khi bắt đầu dùng hoặc ngừng diltiazem.

Thuốc gây mê: Có khả năng tăng ức chế co bóp cơ tim, tính dẫn truyền, tính tự động cũng như làm giãn mạch. Phải điều chỉnh liều cho mỗi thuốc.

Thuốc chẹn alpha: Khi dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể alpha với diltiazem (ví dụ prazosin) cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp động mạch, vì phối hợp 2 thuốc này có thể gây ra hiệp đồng tác dụng làm giảm huyết áp của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc diltiazem cần được bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30°C, trong bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Diltiazem hydroclorid dạng tiêm trong lọ phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C, không được làm đóng băng. Diltiazem hydroclorid dạng tiêm có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng, sau đó, phải loại bỏ. Diltiazem hydroclorid bột để tiêm trong bơm tiêm dùng 1 lần phải bảo quản ở nhiệt độ phòng 15 - 30°C. Tránh không được làm đóng băng bột.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hầu hết người bệnh uống diltiazem quá liều sẽ dẫn đến hạ huyết áp sau khoảng 8 giờ dùng thuốc. Nhịp tim chậm và blốc nhĩ thất từ độ I chuyển sang độ III, có thể dẫn đến ngừng tim. Nửa đời thải trừ của diltiazem sau khi dùng quá liều vào khoảng 5,5 đến 10,2 giờ.

Điều trị: Nếu người bệnh đến sớm: Cần rửa dạ dày và uống than hoạt để giảm khả năng hấp thu diltiazem.

Trong trường hợp hạ huyết áp có thể truyền dịch với một thuốc tăng huyết áp (như dopamin, levarterenol bitartrat, norepinephrin). Muối calci cũng có thể giúp ích trong điều trị giảm huyết áp và giải quyết một vài rối loạn tim mạch khác, tuy nhiên dùng muối calci để điều trị hạ huyết áp do quá liều diltiazem cho kết quả mâu thuẫn. Khi dùng muối calci tiêm tĩnh mạch, người bệnh phải được theo dõi calci huyết và nồng độ ion calci. Nếu có tim đập chậm, hoặc blốc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, có thể tiêm tĩnh mạch atropin sulfat (0,6 - 1 mg). Nếu không đỡ, có thể thận trọng cho isoproterenol hydroclorid. Nếu thất bại có thể phải đặt máy tạo nhịp tim. Các thuốc giống thần kinh giao cảm (như isoproterenol, dopamin, dobutamin) và thuốc lợi tiểu có thể dùng để điều trị suy tim. Diltiazem không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tương kỵ

Có tiềm năng tương kỵ với nhiều thuốc bao gồm: acetazolamid, aciclovir, aminophylin, ampicilin, ampicilin natri phối hợp với sulbactam natri, cefamandol, cefoperazol, diazepam, furosemid, heparin, hydrocortison natri sucinat, insulin thường, methylprednisolon natri sucinat, mezlocilin, nafcilin, phenytoin, rifampin, và natri bicarbonat; tuy nhiên, nhà sản xuất cho rằng dung dịch đã hoàn mguyên diltiazem hydroclorid trong bơm tiêm dùng 1 lần tương hợp với insulin (insulin thường ;100 đv/ml), Cần tham khảo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Thông tin quy chế

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

DIMERCAPROL

Tên chung quốc tế: Dimercaprol.

Mã ATC: V03A B09.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 50 hoặc 100 mg/ml pha trong dầu lạc trung tính và chất ổn định là benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dimercaprol là một chất dithiol đối kháng với kim loại nặng, tạo phức với arsen, chì, thủy ngân và các kim loại nặng khác. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm độc lewisit (một chất độc thể lỏng hay khí arsen hữu cơ gây rộp da) hoặc hỗn hợp mù tạt - lewisit. Thuốc còn có tên khác như BAL (British anti-lewisite), dimercaptopropanol và dithioglycerol. Một số kim loại nặng (đặc biệt là arsen, vàng, chì và thủy ngân) khi vào cơ thể liên kết với các nhóm sulfhydryl (-SH) của hệ thống enzym pyruvat-oxydase, ức chế sự hoạt động bình thường của những enzym này. Các nhóm sulfhydryl của dimercaprol có ái lực mạnh hơn đối với kim loại nên tạo phức với những kim loại này và giải phóng trở lại các nhóm -SH tự do cho các enzym nói trên. Tuy vậy, dimercaprol không bảo vệ được các enzym phụ thuộc sulfhydryl chống lại một số kim loại như selen khi kim loại này đã ức chế các enzym bằng một quá trình oxy hóa. Nếu ái lực của kim loại đối với dimercaprol mạnh hơn đối với các enzym, một phức hợp kim loại - dimercaprol (mercaptid) hình thành và được đào thải ra ngoài cơ thể. Tuy nhiên, phức hợp kim loại - dimercaprol có thể phân ly (đặc biệt trong môi trường acid hoặc khi nồng độ dimercaprol giảm) hoặc bị oxy hóa, như vậy sẽ giải phóng kim loại và gây độc trở lại. Vì lý do đó, liều lượng dimercaprol phải đủ để bảo đảm dư thừa dimercaprol tự do trong dịch cơ thể cho tới khi kim loại được đào thải hoàn toàn. Nhưng rõ ràng là không có thuốc giải độc kim loại nào hiệu quả hoàn toàn khi có một lượng kim loại quá nhiều trong cơ thể.

Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc bạc hoặc ngộ độc cấp thali, telur hoặc vanadi. Dimercaprol không được dùng để điều trị nhiễm độc sắt, cadmi, selen, hoặc uran vì phức hợp dimercaprol - kim loại tạo thành độc hơn bản thân kim loại. Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc thủy ngân monoalkyl và ít tác dụng đối với nhiễm độc mạn thủy ngân.

Tuy dimercaprol ít có ái lực đối với các kim loại vi lượng thiết yếu trong cơ thể (trừ đồng) và thường không gây hội chứng thiếu hụt kim loại vi lượng, thuốc có thể ngăn cản tích lũy bình thường iod của tuyến giáp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp một liều điều trị, nồng độ đỉnh của thuốc trong máu đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Dimercaprol hấp thu chậm qua da sau khi bôi tại chỗ.

Phân bố: Sau khi hấp thu, dimercaprol được phân bố khắp các mô (chủ yếu vào các khoang nội bào) bao gồm não, nồng độ thuốc cao nhất ở gan và thận.

Đào thải: Dimercaprol không được đào thải dưới dạng phức hợp dimercaprol - kim loại sẽ bị chuyển hóa nhanh thành những sản phẩm bất hoạt và đào thải vào nước tiểu và phân qua mật. Nghiên cứu trên động vật cho thấy một số thuốc có thể đào thải dưới dạng glucuronid liên hợp. Ở người, chuyển hóa và đào thải thuốc có thể hoàn toàn trong vòng 4 giờ. Vì phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly nhanh chóng trong môi trường acid và đa số kim loại và dimercaprol đều độc đối với thận, nên kiềm hóa nước tiểu trong khi điều trị dimercaprol có thể ngăn chặn được sự phân ly và như vậy bảo vệ được thận.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc cấp bởi một số các kim loại nặng như arsen, thủy ngân vô cơ, vàng.

Dùng phối hợp với dinatri calci edetat (calci EDTA) để điều trị ngộ độc chì, đặc biệt dùng tốt cho trẻ em.

Trong ngộ độc bismuth và antimony, kết quả dùng dimercaprol còn nghi ngờ, vì vậy chỉ định này không được chấp nhận.

Chống chỉ định

Ngộ độc sắt, cadmi, bạc, selen hoặc urani vì những phức dimercaprol - kim loại này còn độc hơn là kim loại riêng lẻ.

Suy gan trừ khi do nhiễm độc arsen.

Mẫn cảm với dimercaprol, dầu lạc.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Thuốc có nguy cơ gây độc cho thận. Cần kiềm hóa nước tiểu trong khi điều trị, vì các phức hợp dimercaprol - kim loại phân ly trong môi trường acid và cả hai dimercaprol và kim loại đều độc cho thận.

Phải thận trọng khi điều trị cho người tăng huyết áp.

Phải chú ý đến lượng nước tiểu của người bệnh, nếu thấy tiểu tiện ít, phải giảm liều. Nếu thấy suy thận vô niệu, phải ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi điều trị một số phản ứng trong liệu pháp dùng vàng để điều trị viêm khớp dạng thấp, vì có thể bệnh viêm khớp lại nặng lên.

Phải thận trọng khi điều trị nhiễm độc chì cho trẻ em, vì liệu pháp tạo phức có thể làm tăng hấp thu chì qua đường tiêu hóa, nên chỉ điều trị cho trẻ em sống trong môi trường không có chì trong và sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù thuốc tiêm dimercaprol đã được sử dụng điều trị bệnh Wilson ở những người mang thai, nhưng vẫn chưa đủ thông tin để sử dụng cho người đang trong thời kỳ mang thai trong trường hợp bị ngộ độc. Vì vậy việc sử dụng dimercaprol ở những người này phải rất thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ sử dụng dimercaprol trong các trường hợp thật sự cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của dimercaprol xảy ra ở khoảng 50% số người bệnh tiêm bắp 5 mg/kg thể trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tối đa và tối thiểu kèm theo nhịp tim nhanh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn mửa và đau bụng.

Thần kinh trung ương: Cảm giác rát bỏng môi, miệng, họng; cảm giác bị nghẹt; đau họng, ngực hoặc tay.

Mắt, mũi: Viêm kết mạc, co thắt mí, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước bọt.

Tác dụng khác: Giật giật ở tay, cảm giác rát bỏng ở dương vật, đổ mồ hôi trán, tay và các vùng khác.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Đau và áp xe ở chỗ tiêm.

Trẻ em hay bị sốt hơn người lớn sau khi tiêm lần 2 hoặc lần 3, ngừng dùng sẽ hết phản ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR xảy ra thường kèm hiện tượng lo lắng và không yên tâm, nhưng các ADR hiếm khi nặng đến mức phải ngừng điều trị. Thông thường trước khi tiêm dimercaprol 30 phút, có thể uống 30 đến 60 mg ephedrin sulfat hoặc cách nhau tối thiểu 4 giờ giữa các lần tiêm để giảm các phản ứng này.

Phức dimercaprol - kim loại dễ bị phá hủy ở môi trường acid, do vậy nên dùng phương pháp kiềm hóa nước tiểu để bảo vệ thận trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tiêm bắp sâu.

Liều lượng: Nhiễm độc nặng arsen hoặc vàng: Người lớn: 3 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ một lần trong 2 ngày đầu, 4 lần/ngày trong ngày thứ ba, sau đó 2 lần/ngày trong 10 ngày hoặc cho tới khi hồi phục hoàn toàn.

Viêm da nặng do nhiễm độc vàng: Người lớn 2,5 mg/kg, cách 4 giờ/1 lần trong 2 ngày; sau đó, 2 lần/ngày trong khoảng 1 tuần.

Giảm tiểu cầu do nhiễm độc vàng: 100 mg mỗi ngày cho 2 lần trong 15 ngày.

Thuốc mỡ 5% dimercaprol đã được dùng để bôi tại chỗ trên da do nhiễm độc arsen. Dung dịch dầu 5% - 10% để nhỏ mắt do nhiễm độc arsen.

Nhiễm độc thủy ngân cấp: Liều đầu tiên 5 mg/kg tiêm bắp, tiếp theo là 2,5 mg/kg cho 1 hoặc 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày.

Nhiễm độc chì: Dimercaprol thường được phối hợp với natri calci edetat. Dimercaprol thường được cho trước vì natri calci edetat có thể làm chì chuyển vào hệ thần kinh trung ương. Dimercaprol: 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 tiêm bắp đầu tiên. Ít nhất 4 giờ sau và sau đó cách nhau 4 giờ trong tối thiểu 3 ngày (thường là 5 ngày) cho dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m^2 (450 - 500 mg/$m^{2/}$ngày) và calci EDTA 250 mg/m^2 (1,5 g/m^2/ngày), cả 2 cho tiêm bắp sâu đồng thời ở các vị trí tiêm riêng rẽ. Calci EDTA thường được tiêm tĩnh mạch trong vài giờ hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (với liều 50 mg/kg/ngày). Phối hợp 2 thuốc tối thiểu trong 3 ngày, nếu chỉ dùng calci EDTA đơn độc có thể tiếp tục tổng cộng 5 ngày. Đối với bệnh nhân bị bệnh não do nhiễm độc chì, liệu pháp chelat hóa bằng cả 2 thuốc dimercaprol và calci EDTA phải tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ổn định về lâm sàng trước khi thay đổi liệu pháp.

Nhiễm độc chất độc hóa học lewisit, hỗn hợp lewisit - mù tạt: 3 - 5 mg/kg tiêm bắp cách 4 giờ/1 lần, cho 4 liều. Liều lượng có thể điều chỉnh tuỳ theo mức độ tiếp xúc và mức độ nặng nhẹ của triệu chứng.

Liều dùng cho trẻ em cũng tính theo cân nặng như của người lớn.

Với người cao tuổi: Vì dimercaprol thải trừ qua thận, nên khi sử dụng thuốc cần theo dõi cẩn thận.

Tương tác thuốc

Không nên sử dụng các thuốc cung cấp sắt trong cùng thời gian điều trị bằng dimercaprol, vì sắt có thể tạo phức với thuốc này và gây độc cho người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25°C, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm dimercaprol có thể bị vẩn đục ở nhiệt độ thấp khi trời lạnh. Nếu điều này xảy ra, có thể làm ấm nhẹ thuốc trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Cho đến nay, chưa thấy hiện tượng tương kỵ nào đáng kể xảy ra với dimercaprol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các phản ứng ADR thường nhẹ và nhất thời. Khi dùng liều 50 mg/kg tiêm bắp, khoảng một nửa số người bệnh có triệu chứng phụ. Nếu liều trên 50 mg/kg, đa số người bệnh nôn, co giật, sững sờ hoặc hôn mê, có thể xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi tiêm và thường hết trong vòng 1 - 6 giờ. Để phòng và điều trị, có thể cho ephedrin hoặc một kháng histamin. Đối với trẻ em, thường sốt. Sốt thường xuất hiện sau liều tiêm thứ 2 hoặc 3 và kéo dài cho tới khi ngừng thuốc.

Xử trí: Dự phòng và điều trị: Ephedrin sulfat uống 30 - 60 mg cho 30 phút trước mỗi lần tiêm dimercaprol. Cũng có thể dùng kháng histamin để làm nhẹ một số triệu chứng.

Thông tin quy chế

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

DITHRANOL

Tên chung quốc tế: Dithranol.

Mã ATC: D05A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống vảy nến, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Mỡ dithranol: Dithranol trong vaselin vàng, nồng độ thường dùng là 0,1 - 2%.

Bột nhão dithranol: Dithranol trong bột nhão kẽm và acid salicylic, nồng độ thường dùng là 0,1 và 1% dithranol.

Kem dithranol: 0,1 - 2% dithranol, kem dithranol triacetat 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dithranol là một trong những thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến mảng mạn tính ổn định. Dithranol làm tốc độ tăng sinh và sừng hóa của tế bào biểu bì trở lại mức bình thường bằng cách giảm hoạt động gián phân của quá trình tăng sản biểu bì trong bệnh vẩy nến. Thuốc ức chế tổng hợp DNA và có thể làm tăng giải phóng các dạng oxy hoạt động, làm rối loạn các quá trình chuyển hóa oxy hóa.

Dithranol ít hấp thu qua da. Dithranol thấm vào vùng da bị tổn thương và tổn thương vẩy nến nhanh hơn, với lượng lớn hơn da bình thường.

Chỉ định

Bệnh vảy nến bán cấp và mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Bệnh vảy nến cấp hoặc vảy nến có mụn mủ, viêm da.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị phải dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Phải dùng cẩn thận dithranol ở những vùng da nhạy cảm (chỗ nếp gấp da, trên mặt, ở bộ phận sinh dục), tránh tiếp xúc với mắt hoặc niêm mạc, với vùng da lành vì gây kích ứng nghiêm trọng. Khi dùng dithranol phải bảo vệ bằng găng tay hoặc bôi thuốc xong phải rửa tay. Thuốc để lại vết màu trên da, tóc, vải, chất dẻo và men. Các vết trên da, tóc sẽ mất chậm khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân. Chưa có các nghiên cứu trên động vật và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân, nhưng không biết dithranol có phân phối vào sữa hay không và chưa có tài liệu nghiên cứu trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dithranol có thể gây cảm giác bỏng rát, đặc biệt quanh vùng da có thương tổn. Người bệnh da trắng dễ mẫn cảm hơn người da sẫm màu. Dithranol kích ứng mắt và các niêm mạc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhuộm màu da (tím nâu), thường từ trung bình đến nặng, song ít khi phải ngừng điều trị.

Kích ứng da và viêm da (các phản ứng nghiêm trọng làm đỏ da, gây cảm giác nóng, đau và sưng tấy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng (ban da).

Chú ý: Nếu vô ý để thuốc dây vào mắt, có thể bị viêm kết mạc nặng, viêm giác mạc hoặc mờ đục giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vùng da lành bị kích ứng, bôi vaselin quanh vùng bị kích ứng trước khi dùng dithranol.

Dạng kem dithranol ít nhuộm màu khăn tắm, quần áo đồ vải... hơn dạng mỡ. Nhiều tuần sau khi ngừng điều trị, da và tóc sẽ hết bị nhuộm màu. Một tiêu chuẩn để xác định nồng độ tối ưu khi dùng là xuất hiện hồng ban trên da lành kề bên tổn thương. Khi hồng ban xuất hiện, phải giảm liều lượng, số lần bôi và/hoặc thời gian điều trị. Khi đã đạt được nồng độ tối ưu, có thể bôi vaselin trên da lành quanh vùng tổn thương để bảo vệ trước khi bôi dithranol để giảm thiểu kích ứng.

Liều lượng và cách dùng

Dithranol được dùng riêng hoặc cùng với hắc ín (có hoặc không chiếu tia cực tím), là một trong những thuốc lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến.

Dùng dithranol điều trị bệnh vảy nến bán cấp và mạn theo một trong hai cách sau:

Điều trị thông thường bắt đầu bôi thuốc mỡ hay bột nhão chứa 0,1% dithranol (0,05% đối với người da rất trắng), để trong vài giờ. Tăng dần nồng độ thuốc nếu cần tới 0,5%, đôi khi tới 1% và thời gian tiếp xúc có thể lâu qua đêm hoặc lâu hơn (bôi dithranol vào buổi tối và rửa sạch vào buổi sáng hôm sau). Thuốc bôi mỏng và đúng chỗ tổn thương. Khi điều trị ban đầu, nếu tổn thương lan rộng hoặc bị kích ứng mạnh, có thể phải giảm nồng độ dithranol hoặc số lần bôi thuốc, nếu cần phải ngừng điều trị. Sau mỗi thời gian điều trị, người bệnh phải tắm để loại bỏ dithranol còn dư lại.

Liệu pháp tiếp xúc ngắn: Sử dụng liệu pháp tiếp xúc ngắn là cách để giảm kích ứng hoặc nhuộm màu da, nhưng ít làm giảm hiệu quả, đặc biệt có lợi khi điều trị bệnh nhân ngoại trú. Thường bôi thuốc lên vùng tổn thương từ 10 đến 30 phút, có thể tới 60 phút hàng ngày, sau đó rửa sạch. Nồng độ thuốc dùng thường tăng dần

từ 0,1% tới 2%, nhưng nồng độ tới 5% cũng đã được dùng. Vùng da lành xung quanh phải được bôi vaselin để bảo vệ.

Bôi da đầu: Da đầu cũng có thể điều trị bằng dithranol, tuy người có tóc màu sáng có thể bị biến màu. Dùng dạng kem dithranol 0,1 - 0,5% nếu để qua đêm, hoặc dithranol 1 - 2% để tối đa trong 1 giờ, sau đó gội sạch đầu.

Phải điều trị bệnh vẩy nến đến khi da hoàn toàn sạch tổn thương. Có thể cần phải điều trị từng đợt để duy trì đáp ứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mẫn cảm với ánh sáng có thể gây tăng tác dụng mẫn cảm với ánh sáng.

Thêm acid ascorbic (vitamin C) hoặc acid oxalic có thể làm tăng độ ổn định của dithranol.

Dùng corticosteroid tại chỗ kéo dài có thể làm bệnh vảy nến không ổn định, khi ngừng thuốc sẽ gây tác dụng hồi ứng. Nên ngừng corticosteroid một tuần trước khi điều trị bằng dithranol. Dùng vaselin hoặc thuốc làm mềm phù hợp khác trong khoảng thời gian một tuần này.

Độ ổn định và bảo quản

Ánh sáng và ẩm sẽ làm mất tác dụng của dithranol. Phải bảo quản dithranol ở nhiệt độ 8 - 15ºC, trong hộp kín, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh, ánh sáng, độ ẩm.

Quá liều và xử trí

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy kích ứng nghiêm trọng, ví dụ như nóng bỏng, mọc mụn mủ, cảm giác bỏng rát thì phải giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc ngay nếu cần thiết.

Thông tin quy chế

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

DOBUTAMIN

Tên chung quốc tế: Dobutamine.

Mã ATC: C01C A07.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta$_1$-adrenergic; thuốc kích thích tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dưới dạng dobutamin hydroclorid.

Loại dung dịch đậm đặc: 12,5 mg/ml (20 ml).

Loại pha sẵn thường pha trong dung dịch glucose 5%: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dobutamin là một catecholamin tổng hợp, có tác dụng co cơ tim, được sử dụng điều trị suy tim và sốc tim. Tác dụng dược lý của dobutamin tương đối phức tạp.

Dobutamin dùng trong lâm sàng là hỗn hợp racemic, trong đó đồng phân (-) của dobutamin là chất chủ vận của thụ thể alpha$_1$, đồng phân (+) là một chất chủ vận mạnh trên beta$_1$, nhưng cũng là chất chủ vận nhẹ trên beta$_2$. Hoạt tính tổng hợp của hai đồng phân cho một tác dụng tăng co cơ tim mạnh, tăng thể tích tâm thu, từ đó làm tăng cung lượng tim, nhưng ít ảnh hưởng đến tần số tim. Dobutamin ít gây nhịp tim nhanh và loạn nhịp hơn catecholamin nội sinh hoặc isoproterenol.

Với những liều tăng co cơ tim tương đương, dobutamin làm tăng tính tự động của nút xoang ở mức độ yếu hơn isoproterenol. Tuy nhiên, tác dụng tăng dẫn truyền nhĩ - thất và tăng các hoạt động ngoại tâm thu thất giống nhau đối với hai thuốc.

Không như dopamin, dobutamin không gây giải phóng noradrenalin nội sinh. Thuốc cũng không có tác động trên các thụ thể của hệ dopamin và không gây giãn mạch thận hay mạc mạch treo ruột.

Dược động học

Tiêm truyền tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện nhanh, khởi đầu tác dụng trong vòng 2 phút.

Đỉnh tác dụng đạt được trong khoảng 10 phút kể từ khi bắt đầu truyền. Nửa đời huyết tương khoảng 2 phút.

Chuyển hóa: Dobutamin được chuyển hóa trong gan và mô thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính, trong đó chủ yếu là những chất liên hợp glucuronic của dobutamin và 3-O- methyldobutamin.

Thải trừ: Những chất chuyển hóa được thải trừ trong nước tiểu.

Chỉ định

Dobutamin được chỉ định để làm tăng co cơ tim trong suy tim cấp (gặp trong sốc do tim, nhồi máu cơ tim). Thuốc cũng được dùng trong sốc nhiễm khuẩn. Có thể

chỉ định dobutamin trong một số trường hợp khác như phẫu thuật tim, thông khí áp lực dương cuối thì thở ra nếu tác dụng làm tăng co cơ tim của thuốc là hữu ích.

Đối với suy tim sung huyết mạn tính, thuốc có thể được sử dụng điều trị nhưng phải thận trọng và không dùng dài hạn thuốc.

Thuốc còn được sử dụng trong nghiệm pháp gắng sức để chẩn đoán bằng siêu âm hoặc xạ hình tim bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dobutamin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm (thí dụ natri bisulfit).

Những người bệnh tim phì đại tự phát do hẹp dưới van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải bù đủ thể tích tuần hoàn trước khi dùng dobutamin.

Ngấm thuốc ra ngoài có thể gây viêm tại chỗ; sự thoát ra ngoài mạch do tiêm chệch có thể gây hoại tử da.

Cần giám sát điện tâm đồ, huyết áp và cung lượng tim, áp lực phổi (nếu có thể) trong quá trình dùng thuốc.

Dùng hết sức thận trọng sau nhồi máu cơ tim.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên không sử dụng dobutamin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dobutamin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nếu người mẹ cần điều trị bằng dobutamin, thì phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tất cả những ADR đều phụ thuộc vào liều, và có thể kiểm soát bằng việc giảm tốc độ tiêm truyền. Ở một số người bệnh, huyết áp và tần số tim có thể tăng một cách có ý nghĩa trong khi dùng dobutamin. Những người bệnh có bệnh sử về tăng huyết áp có thể dễ phát triển đáp ứng tăng huyết áp quá mức.

Vì dobutamin làm dễ dàng sự dẫn truyền nhĩ - thất, người bệnh rung nhĩ có nguy cơ tăng rõ rệt nhịp thất. Một số người bệnh có thể phát sinh ngoại tâm thu thất.

Cũng như với mọi thuốc tác dụng tăng co cơ tim khác, dobutamin có khả năng làm tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim do làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

Việc sử dụng lặp lại dài hạn những thuốc tăng co cơ tim có ảnh hưởng tiêu cực đối với tình trạng của bệnh suy tim sung huyết mạn tính.

Đã có bằng chứng về sự phát sinh quen thuốc nếu liên tục tiêm truyền dobutamin kéo dài 72 giờ hoặc hơn; vì vậy, có thể phải dùng liều cao hơn để duy trì tác dụng như trước.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tâm thu, tăng tần số tim, ngoại tâm thu thất, đau thắt ngực, đau ngực lan tỏa, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Thở nhanh nông.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Da: Viêm tại chỗ trong trường hợp tiêm thuốc ra ngoài mạch máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: Nhịp nhanh thất, hạ huyết áp.

Chú ý:

Đa số người bệnh có đáp ứng tăng huyết áp tâm thu lên 10 - 15 - 20 mmHg, và tần số tim thường tăng lên 5 - 15 nhịp mỗi phút.

Ở những người bệnh có ngoại tâm thu thất, có thể có một số ít trường hợp có nhịp nhanh thất. Dobutamin, cũng như các thuốc chủ vận $beta_2$, làm giảm nồng độ K^+ huyết tương, và có thể dẫn đến hiện tượng hạ kali huyết (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết áp và tần số tim tăng trong khi dùng dobutamin, thì có thể cần phải giảm tốc độ tiêm truyền.

Có thể dự phòng nguy cơ tăng tần số thất ở những người bệnh có rung nhĩ bằng digoxin hoặc bằng những biện pháp khác.

Cần phải cân nhắc lợi hại giữa nguy cơ có thể tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim khi dùng dobutamin và tình trạng lâm sàng chung của người bệnh.

Cần giám sát nồng độ kali huyết thanh trong quá trình điều trị bằng dobutamin

Điều trị trường hợp tiêm dobutamin ra ngoài mạch máu: Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch muối đẳng trương, tiêm một lượng nhỏ dung dịch này vào vùng thuốc thoát mạch, sẽ hết tái nhợt ngay lập tức. Nếu tái nhợt trở lại, có thể cần phải tiêm bổ sung phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 2,5 - 10 microgam/kg/phút; tối đa: 40 microgam/kg/phút, chỉnh liều cho tới khi đạt tác dụng mong muốn.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 15 microgam/kg/phút; tối đa 20 microgam/kg/phút.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 20 microgam/kg/phút

Tác dụng của dobutamin xuất hiện nhanh. Do đó, không cần có liều nạp ban đầu, và thường đạt những nồng độ ở trạng thái ổn định trong vòng 10 phút kể từ khi bắt đầu tiêm truyền. Tốc độ và thời gian tiêm truyền được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và huyết động của người bệnh. Chỉnh liều lượng theo tần số tim, nhịp tim, huyết áp và lưu lượng nước tiểu.

Dùng một dụng cụ tiêm truyền để kiểm soát tốc độ chảy; tiêm truyền vào một tĩnh mạch lớn.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi truyền, pha 20 ml dung dịch đậm đặc với ít nhất 50 ml dung dịch glucose 5%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 10%, dung dịch Ringer lactat, dung dịch glucose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat.

Nồng độ dobutamin tiêm truyền phụ thuộc vào liều lượng và nhu cầu dịch truyền cho từng người bệnh, nhưng không được vượt quá 5 000 microgam/ml.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng: Những thuốc phong bế beta-adrenergic dùng đồng thời làm giảm tác dụng của dobutamin, dẫn đến làm tăng sức cản ngoại biên.

Tăng độc tính: Những thuốc gây mê (halothan hoặc cyclopropan) dùng đồng thời với những liều thông thường của dobutamin có thể gây loạn nhịp thất nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm dobutamin ở nhiệt độ 15 - 30ºC, tránh quá nóng hoặc đông lạnh.

Dung dịch sau khi đã pha loãng nên được dùng trong vòng 24 giờ; loại bỏ phần thuốc không dùng đến.

Khi dung dịch chuyển sang màu hồng nhạt chứng tỏ có sự oxy hóa nhẹ, nhưng hiệu lực giảm không đáng kể.

Tương kỵ

Dobutamin tương kỵ với các dung dịch kiềm như natri bicarbonat; tương kỵ với các thuốc có tính kiềm như aminophylin, furosemid, natri thiopental; tương kỵ vật lý bumetanid, calci gluconat, insulin, diazepam, phenytoin; đã có báo cáo về tương kỵ với alteplase, heparin, natri warfarin.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh. Phải giảm tốc độ tiêm truyền dobutamin hoặc ngừng tiêm truyền cho tới khi tình trạng ổn định trở lại.

Thông tin quy chế

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

DOMPERIDON

Tên chung quốc tế: Domperidone.

Mã ATC: A03F A03.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn/thuốc đối kháng dopamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg.

Hỗn dịch uống 30 mg/30 ml.

Thuốc đạn 30 mg.

Ống tiêm 10 mg/2 ml.

Thuốc sủi dạng hạt: 10 mg/gói.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Domperidon là chất đối kháng thụ thể cả thụ thể D_1 và D_2 của dopamin, tương tự như metoclopramid. Do thuốc hầu như không có tác dụng lên các thụ thể dopamin ở não nên domperidon không có ảnh hưởng lên tâm thần và thần kinh. Domperidon thúc đẩy nhu động của dạ dày (pro-kinetic agent), làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng lại không ảnh hưởng lên sự bài tiết của dạ dày. Thuốc dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, cả buồn nôn và nôn do dùng levodopa hoặc bromocriptin ở người bệnh Parkinson. Tuy nhiên, do không vào được thần kinh trung ương, chỉ tác dụng ở ngoại biên (trên vùng cò súng, chemoreceptor trigger zone, CTZ ở sàn não thất 4 và trên ống tiêu hóa) nên tác dụng chống nôn của domperidon không bằng metoclopramid nhưng ít gây hội chứng ngoại tháp hơn. Domperidon cũng có khả năng đối kháng lại tác dụng ức chế bài tiết prolactin gây ra bởi dopamin hoặc apomorphin, làm tăng rõ rệt nồng độ prolactin trong huyết tương.

Dược động học

Domperidon được hấp thu ở đường tiêu hóa, nhưng có sinh khả dụng đường uống thấp (uống lúc đói chỉ vào khoảng 15%) do chuyển hóa bước đầu của thuốc qua gan và chuyển hóa ở ruột. Thuốc cũng được hấp thu khi đặt trực tràng với sinh khả dụng tương đương với sinh khả dụng sau khi uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ bằng 1/3 nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống và hấp thu chậm hơn (đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ so với 30 phút sau khi uống hoặc tiêm bắp). Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 90% với nồng độ đỉnh đạt sau khoảng 30 phút. Sinh khả dụng của thuốc sau khi uống tăng lên rõ rệt (từ 13% lên khoảng 23%) nếu uống thuốc 90 phút sau khi ăn, nhưng thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương thì chậm lại.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng từ 91% đến 93%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 5,71 lít/kg thể trọng. Có khoảng 0,2% đến 0,8% lượng thuốc có khả năng xâm nhập qua hàng rào nhau thai.

Thuốc chuyển hóa rất nhanh và nhiều ở gan nhờ quá trình hydroxyl hóa và khử N-alkyl oxy hóa. Nửa đời thải trừ ở người khỏe mạnh khoảng 7,5 giờ và kéo dài ở người có suy giảm chức năng thận (nửa đời thải trừ có thể tăng lên đến 21 giờ trên bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 530 mmol/lít). Không có hiện tượng thuốc bị tích tụ trong cơ thể do suy thận, vì độ thanh thải của thận thấp hơn nhiều so với độ thanh thải toàn phần của huyết tương. Domperidon đào thải theo phân và nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa: 30% liều uống đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ (0,4% ở dạng nguyên vẹn); 66% đào thải theo phân trong vòng 4 ngày (10% ở dạng nguyên vẹn). Domperidon hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Điều trị ngắn hạn triệu chứng buồn nôn và nôn nặng do nhiều nguyên nhân khác nhau như sau dùng hóa trị liệu điều trị ung thư, do levodopa hoặc bromocriptin trong điều trị bệnh Parkinson. Thuốc ít khi được dùng với tác dụng chống nôn kéo dài hoặc phòng ngừa nôn hậu phẫu.

Điều trị triệu chứng chứng khó tiêu không liên quan đến loét.

Điều trị triệu chứng của hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Thúc đẩy nhu động dạ dày trong chứng liệt ruột nhẹ ở bệnh nhân tiểu đường, sau bữa ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

Chống chỉ định

Quá mẫn với domperidon.

Chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa.

Tắc ruột cơ học.

U tuyến yên tiết prolactin (prolactinome).

Phụ nữ mang thai.

Suy gan.

Thận trọng

Chỉ được dùng domperidon không quá 12 tuần cho người bệnh Parkinson. Có thể xuất hiện các tác dụng có hại ở thần kinh trung ương. Chỉ dùng domperidon cho người bệnh Parkinson khi các biện pháp chống nôn khác an toàn hơn không có tác dụng.

Phải giảm 30 - 50% liều ở người bệnh suy thận và cho uống thuốc làm nhiều lần trong ngày.

Domperidon rất ít khi được dùng theo đường tiêm. Nếu dùng domperidon theo đường tĩnh mạch thì phải thật thận trọng, đặc biệt là trên bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc hạ kali huyết.

Thận trọng không dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như cimetidin, ketoconazol, erythromycin) do có khả năng gia tăng nguy cơ làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn của domperidon trên người, tuy nhiên sử dụng thuốc trên động vật đã thấy thuốc có khả năng gây dị tật thai do vậy không dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ domperidon được bài tiết vào sữa mẹ (tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương = 0,03); tuy nhiên do có khả năng gây độc tính cao trên mẹ nên không dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khô miệng.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, mất ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Domperidon khó qua được hàng rào máu - não và ít có khả năng hơn metoclopramid gây ra các tác dụng ở thần kinh trung ương như phản ứng ngoại tháp (bao gồm rối loạn trương lực cơ cấp và hội chứng an thần kinh ác tính), co giật. Rối loạn ngoại tháp và buồn ngủ xảy ra với tỷ lệ rất thấp và thường do rối loạn tính thấm của hàng rào máu - não (trẻ đẻ non, tổn thương màng não) hoặc do quá liều.

Chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vú to hoặc đau tức vú, giảm khoái cảm do tăng prolactin huyết thanh có thể gặp ở người bệnh dùng thuốc liều cao dài ngày.

Tiêm tĩnh mạch domperidon có thể gây co giật, rối loạn vận động cấp, loạn nhịp tâm thất, ngừng tim và tử vong. Hiện nay nhiều nước đã cấm sử dụng domperidon đường tiêm.

Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ, mày đay, phù Quinck rất hiếm gặp khi dùng domperidon.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc dùng chủ yếu theo đường uống, rất hiếm khi dùng đường tiêm. Nên uống thuốc 15 - 30 phút trước bữa ăn.

Đường tiêm: Hiện nay nhiều nước đã cấm không tiêm tĩnh mạch domperidon, nên khuyến cáo không sử dụng thuốc qua đường này cho bệnh nhân.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em cân nặng trên 35 kg: Uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 80 mg/ngày. Hoặc đặt thuốc vào trực tràng 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Điều trị nôn và buồn nôn: Dùng đường uống cho trẻ cân nặng đến 35 kg: uống 250 - 500 microgram/kg cân nặng/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 mg/kg/ngày. Đường đặt trực tràng: trẻ có cân nặng từ 15 - 35 kg: 30 mg/lần, 2 lần/ngày (hoặc mỗi ngày đặt vào trực tràng 4 mg/kg, chia làm nhiều lần). Không dùng đường đặt trực tràng cho trẻ có cân nặng dưới 15 kg.

Điều trị trào ngược dạ dày - thực quản, thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa: trẻ sơ sinh: uống 100 - 300 microgam/kg/lần, 4 - 6 lần/ngày; trẻ từ 1 tháng đến 12 tuổi: uống 200 - 400 microgam/kg/lần (tối đa 20 mg/lần), 3 - 4 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc giảm đau opioid và các thuốc kháng cholinergic có thể đối kháng tác dụng của domperidon trên nhu động đường tiêu hóa.

Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 ở gan (như ketoconazol và các azol chống nấm khác, erythromycin, ritonavir…) có thể làm giảm chuyển hóa của domperidon, làm gia tăng nguy cơ gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ và nguy cơ gây loạn nhịp tim. Vì vậy nên tránh dùng cùng các thuốc này với domperidon.

Domperidon có thể đối kháng tác dụng làm giảm prolactin huyết tương của bromocriptin.

Domperidon có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa của paracetamol do làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín.

Hỗn dịch uống chỉ sử dụng trong vòng 3 tháng sau khi mở lọ thuốc.

Tương kỵ

Hầu như không có tương kỵ với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều domperidon thường xuất hiện các biểu hiện buồn ngủ, mất khả năng xác định phương hướng, hội chứng ngoại tháp, đặc biệt hay gặp ở trẻ em. Xử trí ngộ độc cấp và quá liều: rửa dạ dày, dùng than hoạt, điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc điều trị Parkinson có khả năng giúp kiểm soát hội chứng ngoại tháp trong trường hợp quá liều.

Thông tin quy chế

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

DOXORUBICIN

Tên chung quốc tế: Doxorubicin.

Mã ATC: L01D B01.

Loại thuốc: Nhóm anthracyclin. Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm 10 mg, 20 mg, 50 mg doxorubicin hydroclorid dạng bột đông khô. Tá dược: lactose và methylparaben để làm cho hoạt chất dễ tan.

Lọ thuốc tiêm 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 75 mg/37,5 ml (trong dung dịch natri clorid 0,9% và acid hydrocloric để điều chỉnh dung dịch có pH 3).

Lọ 20 mg/10 ml; 50 mg/25 ml dịch tiêm doxorubicin hydroclorid gắn liposom.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Hoạt tính sinh học của doxorubicin là do doxorubicin gắn vào DNA làm ức chế các enzym cần thiết để sao chép và phiên mã DNA. Doxorubicin gây gián đoạn mạnh chu kỳ phát triển tế bào ở giai đoạn phân bào S và giai đoạn gián phân, nhưng thuốc cũng tác dụng trên các giai đoạn khác của chu kỳ phát triển tế bào.

Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác. Sự kháng thuốc chéo xảy ra khi khối u kháng cả doxorubicin và daunorubicin.

Dược động học

Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinon và các aglycon. Cần lưu ý là một vài chất chuyển hóa này cũng là các chất gây độc tế bào nhưng không độc hơn doxorubicin. Nồng độ cao các chất chuyển hóa xuất hiện nhanh trong huyết tương và qua giai đoạn phân bố với thời gian nửa đời ngắn. Chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan.

Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng rời khỏi máu, đi vào các mô nhất là phổi, gan, tim, lách, thận. Thể tích phân bố của doxorubixin hydroclorid khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 700 - 1100 lít/m^2. Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicin liên kết với protein. Doxorubicin qua hàng rào máu - não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau - thai.

Thuốc được chuyển hóa nhanh ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa, trong đó có chất có hoạt tính (adriamycinon). Trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40 - 50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, do vậy cần giảm liều dùng. Đồ thị giảm

đến hết nồng độ doxorubicin trong máu có 3 pha: nửa đời trung bình là 12 giờ, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%).

Chỉ định

Chỉ định chính

Ung thư vú, u xương ác tính (sarcom xương) và u xương Ewing, sarcom mô mềm, ung thư khí phế quản, u lympho ác tính cả 2 dạng (u Hodgkin và không Hodgkin), ung thư biểu mô tuyến giáp (carcinom tuyến giáp), ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư Kaposi.

Ung thư đường tiết niệu và sinh dục: Ung thư tử cung, ung thư bàng quang, ung thư tinh hoàn. Khối u đặc của trẻ em: Sarcom cơ vân (rhabdomyosarcom), u nguyên bào thần kinh, u Wilm, bệnh leucemi cấp.

Trong điều trị ung thư, doxorubicin được dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong hóa trị liệu và với các trị liệu khác (ngoại khoa, xạ trị).

Chỉ định tương đối

Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày.

Có tác dụng tốt trên một số ung thư hiếm gặp như: Đa u tủy xương, u bao hoạt dịch ác tính, u quái ác tính và u nguyên bào võng mạc.

Chống chỉ định

Có bệnh tim

Có biểu hiện suy giảm chức năng tủy xương rõ (số lượng bạch cầu đa nhân dưới 1 500/mm^3)

Loét miệng hoặc có cảm giác nóng rát ở miệng.

Người bệnh đã điều trị bằng doxorubicin hoặc daunorubicin với đủ liều tích lũy.

Quá mẫn cảm với doxorubicin.

Thận trọng

Suy giảm chức năng tủy xương (chức năng tạo máu). Người bệnh đã điều trị bằng anthracyclin hoặc tia X liệu pháp ở vùng trung thất. Độc tính đối với tim vì anthracyclin có tính chất tích lũy do tăng liều và thời gian điều trị.

Người bị suy gan.

Người già và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin có thể gây khuyết tật thai nhi và thường nặng, vì vậy việc chỉ định doxorubicin phải hết sức hạn chế sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích của mẹ và tác hại đối với trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú cần điều trị bằng doxorubicin phải cai sữa cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ và được thầy thuốc giúp đỡ. Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào đường dùng và liều dùng, tốc độ dùng, tần số dùng. Suy giảm chức năng tủy xương là phản ứng có hại rất nhạy với giới hạn liều dùng, nhưng có thể hồi phục. Buồn nôn, nôn và rụng tóc thường thấy ở tất cả các người bệnh. Một vấn đề cần chú ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt giới hạn 550 mg/m^2 da (được tính trong cả cuộc đời người bệnh). Để làm giảm một số tác dụng phụ như hội chứng tay - chân, độc tính lên máu, viêm miệng có thể giảm liều, giãn cách các liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt, chóng mặt.

Hệ tạo máu: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ (ECG) trong thời gian ngắn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm miệng, ỉa chảy, chán ăn.

Da: Rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng.

Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bàng quang, niệu đạo (đái ra máu, viêm bàng quang xuất huyết), đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bàng quang.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Trên da: Phát ban, ban đỏ, mày đay lan rộng.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng acid uric máu.

Tiêu hóa: Dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt biểu mô manh tràng. Cần chú ý theo dõi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, rét run, hoa mắt.

Mắt: Viêm kết mạc.

Máu: Suy tủy xương, mạnh nhất xảy ra sau 8 - 15 ngày điều trị, nhưng máu sẽ trở lại bình thường sau 21 ngày. Nên giảm liều hoặc kéo dài thời gian ngắt quãng dùng thuốc khi số lượng các tế bào máu trở lại bình thường trong thời gian mong muốn.

Tuần hoàn: Độc tính đối với tim là một tác dụng không mong muốn cần phải được hết sức chú ý trong khi điều trị lâu dài. Mức độ độc tính đối với tim liên quan tới tổng liều gây tích lũy.

Hai loại độc tính đối với tim được mô tả như sau:

Biến đổi trên điện tâm đồ, loạn nhịp tim xảy ra ngay hoặc trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc. Những thay đổi này hồi phục được, nhưng ít có biểu hiện lâm sàng rõ ràng, đặc biệt cần phải chú ý nguy cơ loạn nhịp tim và sẵn sàng điều trị.

Bệnh cơ tim phụ thuộc vào tổng liều tích lũy, có thể phát triển sau một thời gian dài điều trị và gây hậu quả rất nghiêm trọng. Phản ứng này thường có đặc điểm là giảm biên độ phức hợp sóng QRS và tiến triển nhanh thành giãn cơ tim, thường không điều trị được bằng bất kỳ thuốc co sợi cơ tim nào. Để tránh bệnh cơ tim gây suy tim, phải chú ý không sử dụng tổng liều gây tích lũy là trên 550 mg/m^2 da.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim là chiếu tia xạ vào vùng trung thất ở người có mắc bệnh tim từ trước và người cao tuổi. Nguy cơ sẽ giảm nếu dùng thuốc theo chế độ hàng tuần. Theo dõi chức năng tim, đặc biệt là phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim là rất cần thiết. Tuy vậy có nhiều trường hợp bệnh cơ tim phát triển, thậm chí hàng năm sau khi ngừng điều trị. Đo cung lượng tim trong quá trình điều trị là cần thiết nhưng không nên đánh giá quá mức vì như vậy có sự đánh giá sai về an toàn. Nguy cơ luôn luôn cao nếu tổng liều vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn thường xảy ra 24 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Viêm niêm mạc (viêm miệng, thực quản) sau 5 - 10 ngày, thường nặng và hay gặp hơn khi điều trị 3 ngày liên tục.

Loét và hoại tử biểu mô đại tràng, đặc biệt ở manh tràng có thể gây chảy máu và nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Vấn đề này đã gặp ở những người bệnh điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp khi kết hợp doxorubicin và cytarabin trong 3 ngày.

Da: Rụng tóc, phụ thuộc vào liều sử dụng và có thể bình phục sau khi ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxurubicin kích ứng mô rất mạnh bởi vậy không được dùng để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch.

Pha thuốc thành dung dịch để sử dụng có nồng độ thuốc là 2 mg/ml, có thể dùng dung môi là dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lượng dung môi tùy thuộc vào chế phẩm cụ thể: 5, 10, 25, 50 hay 75 ml dung môi tương ứng với lọ chứa 10, 20, 50, 100 hay 150 mg doxorubicin. Khi cho dung dịch hòa tan, thuốc sẽ tan nhanh trong 30 giây, chỉ cần lắc nhẹ, không cần dốc ngược lọ. Cần đeo găng tay cao su khi pha chế thuốc để tiêm.

Tiêm tĩnh mạch là đường dùng phổ biến nhất và nên tiêm vào tĩnh mạch lớn. Thuốc đã pha cho qua 1 dây truyền tĩnh mạch nhỏ giọt trong 2 - 3 phút, như vậy sẽ làm giảm tối đa nguy cơ huyết khối hoặc thuốc thoát ra ngoài tĩnh mạch gây hoại tử.

Tiêm động mạch đã được dùng nhưng kỹ thuật này rất nguy hiểm và không được khuyến cáo.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang ngày càng được dùng nhiều để điều trị các u nhú bàng quang và carcinom tại chỗ, nhưng không được dùng để điều trị các u đã xâm lấn vào thành bàng quang. Nồng độ doxorubicin trong bàng quang phải là 50 mg/50 ml (1 mg/ml). Để tránh thuốc bị pha loãng do nước tiểu, người bệnh không được uống bất cứ dịch nào 12 giờ trước khi bơm nhỏ giọt bàng quang. Dung dịch phải được giữ 1 giờ trong bàng quang, trong thời gian đó phải hướng dẫn người bệnh cứ 15 phút lại thay đổi tư thế (nằm nghiêng bên phải, bên trái) và cuối cùng phải đái hết.

Liều lượng:

Khi dùng doxorubicin phải có sự chỉ dẫn và theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm. Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều dùng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng, tình trạng tim mạch, thận, gan, huyết học của bệnh nhân. Cần giảm liều ở bệnh nhân đã được xạ trị dài ngày trước đó hay ở các bệnh nhân bị các tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương (vì có thể dẫn đến ức chế tủy xương nặng). Liều lượng doxorubicin được ước lượng gián tiếp qua cân nặng cơ thể; nhưng nếu bệnh nhân có ứ đọng dịch bất thường (ví dụ: phù) thì phải tính theo diện tích cơ thể (dựa trên cân nặng lý tưởng của bệnh nhân).

Người lớn: Dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin), liều bắt đầu 60 - 75 mg/m^2 diện tích da (1,2 - 2,4 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, cách nhau 21 ngày/lần. Dùng liều thấp hơn đối với người bệnh suy tủy. Nếu kết hợp doxorubicin với 1 thuốc hóa trị liệu khác, giảm liều tới 30 - 40 mg/m^2 diện tích da; tiêm tĩnh mạch cách nhau 21 ngày. Một cách điều trị khác, dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin) tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 15 - 20 mg/m^2 hoặc 20 - 25 mg/m^2 diện tích da (0,4 - 0,8 mg/kg) tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày liền, cách nhau 4 tuần. Để tránh bệnh cơ tim, tổng liều điều trị không được vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Trẻ em: Liều như người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều.

Người cao tuổi: Tổng liều không được vượt quá 450 mg/m^2 diện tích da đối với người bệnh trên 70 tuổi. Liều người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều nếu cần.

Người bị giảm chức năng gan, liều giảm như sau:

Bilirubin huyết thanh là 24 - 50 micromol/lít (1,2 - 3,0 mg/100 ml): Liều khuyên dùng là 50% liều bình thường. Nếu trên 50 micromol/lít (trên 3,0 mg/100 ml): Nên dùng 25% liều bình thường.

Cần giảm liều ở người đã nhận xạ trị ở vùng ngực hay tim.

Giám sát người bệnh trong khi điều trị

Bắt đầu điều trị bằng doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi sát người bệnh và làm nhiều xét nghiệm, nên người bệnh cần được nhập viện trong giai đoạn đầu điều trị.

Đếm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, tim (đặc biệt phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim) cần được thực hiện trước mỗi lần điều trị bằng doxorubicin.

Trong khi truyền, nếu người bệnh kêu buốt hoặc rát bỏng ở chỗ tiêm, có nghĩa là thuốc đã thoát ra ngoài thành mạch mặc dù hút máu vẫn ra tốt, phải ngừng truyền ngay và tìm một tĩnh mạch khác. Cần chườm lạnh vùng tiêm và có thể tiêm tại chỗ dexamethason hoặc hydrocortison để giảm tối thiểu hoại tử, cũng có thể bôi kem hydrocortison 1% vào chỗ tiêm.

Chú ý: Khi điều trị, nước tiểu sẽ có màu đỏ.

Tương tác thuốc

Doxorubicin làm tăng độc tính của mercaptopurin và azathioprin đối với gan.

Doxorubicin dùng cùng với propranolol sẽ làm tăng độc tính đối với tim.

Doxorubicin dùng đồng thời với actinomycin-D và plicamycin có trường hợp tử vong do bệnh cơ tim.

Tác dụng của doxorubicin có thể giảm khi sử dụng đồng thời với barbiturat.

Doxorubicin làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thần kinh tăng lên.

Doxorubicin làm giảm hấp thu phenytoin.

Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.

Doxorubicin dùng đồng thời với vắc xin sống làm suy giảm miễn dịch.

Khi sử dụng đồng thời doxorubicin cùng với các thuốc gây độc tế bào khác như warfarin có thể làm tăng tác dụng của thuốc này và gây chảy máu trong một số trường hợp.

Verapamil làm tăng tác dụng của doxorubicin cả trong môi trường nuôi cấy mô và trên người bệnh. Thuốc làm tăng nồng độ của doxorubicin trong máu.

Cần giảm tổng liều doxorubicin ở người dùng các thuốc có độc tính với tim (ví dụ daunorubicin, cyclophosphamid).

Độ ổn định và bảo quản

Cần đọc kỹ thông tin hướng dẫn được in trên bao bì. Có chế phẩm chỉ được hòa tan trong dung dịch glucose 5%.

Thuốc dạng bột phải được bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30°C. Thời hạn sử dụng tùy theo hãng sản xuất và chế phẩm.

Thuốc tiêm dạng dung dịch hoặc dạng gắn liposom phải được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 - 8°C. Không được để đông lạnh thuốc tiêm dạng gắn liposom.

Dung dịch đã pha để sử dụng phải được để ở nơi tránh ánh sáng mặt trời; ở nhiệt độ phòng có thể bảo quản được tới 7 ngày; ở nhiệt độ 2 - 8°C có thể tới 15 ngày.

Dung dịch tiêm doxorubicin và doxorubicin hydroclorid để pha tiêm, nên bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C, tránh ánh sáng.

Doxorubicin hòa tan nhanh. Chỉ sử dụng những dung dịch còn trong.

Khi pha chế dung dịch phải vô trùng và nên giữ ở nhiệt độ cao nhất là 8°C, tránh ánh sáng. Để đảm bảo vô khuẩn, chỉ được phép bảo quản dung dịch sau khi pha chế trong vòng 12 giờ trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Doxorubicin không được trộn với bất cứ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): Heparin, fluorouracil, aminophylin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid.

Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phối hợp với vincristin. Một dung dịch phối hợp phổ biến trong dung dịch natri clorid 0,9% chứa doxorubicin 1,4 mg/lít và vincristin 0,33 mg/lít.

Doxorubicin cũng có thể kết hợp với cyclophosphamid, dacarbazin, bleomycin, vinblastin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 và 500 mg đã gây tử vong. Sự quá liều có thể gây thoái hóa cấp cơ tim trong vòng 24 giờ và gây suy tủy nặng, ảnh hưởng này mạnh nhất sau 10 - 15 ngày sử dụng.

Suy tim có thể xảy ra chậm, (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ triệu chứng, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài.

Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Thông tin quy chế

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

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: J01A A02.

Loại thuốc: Kháng sinh, dẫn chất nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycyclin base.

Doxycyclin calci: Dịch treo uống 50 mg/5 ml.

Doxycyclin hyclat: Thuốc nang 50 mg, 100 mg.

Nang giải phóng chậm 100 mg.

Viên bao phim 100 mg.

Bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat*:* Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Bột để pha dịch treo uống 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracylin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế vi khuẩn tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ưa khí và kỵ khí Gram dương và Gram âm, và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành tế bào, như *Rickettsia, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* spp., *Legionella* spp*., Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình, và *Plasmodium* spp.. Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù vẫn có độc tính tương tự, doxycyclin ít độc với gan hơn, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn vi khuẩn chí ở ruột) so với các tetracyclin ưa nước do các loại này phải dùng với liều cao để đạt được nồng độ có tác dụng. Doxycyclin còn được ưa dùng hơn các tetracyclin khác vì được hấp thu tốt hơn và có nửa đời dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong 1 ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng được cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng). Nói chung, tetracyclin có tác dụng với vi khuẩn Gram dương ở nồng độ thấp hơn so với vi khuẩn Gram âm. Lúc đầu, cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *Strep. pneumoniae,* nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gặp ở nhiều vùng của Việt nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng.

Kháng các tetracyclin: Vi sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả những chủng vi khuẩn khác

đã kháng các tetracyclin chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi, Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin.

Vì mức kháng cao của vi khuẩn, không thể dùng các tetracyclin để điều trị theo kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia, Mycoplasma* và *Chlamydia.*

Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin nói riêng và kháng thuốc kháng sinh nói chung trước khi dùng thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (95% liều uống); thức ăn và sữa ít ảnh hưởng lên hấp thu. Vì các tetracyclin dễ phức hợp với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3, như calci, magnesi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation nói trên ảnh hưởng đến hấp thu doxycyclin. Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương. Có thể uống doxycyclin 2 lần/ngày, vì thuốc có nửa đời dài (16 - 18 giờ). Đạt nồng độ huyết tương tối đa 3 microgam/ml, 2 giờ sau khi uống 200 mg doxycyclin liều đầu tiên và nồng độ huyết tương duy trì trên 1 microgam/ml trong 8 - 12 giờ. Nồng độ doxycyclin huyết tương khi uống tương đương khi tiêm.

Doxycyclin phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch tiết, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, và tủy xương, và trong xương, ngà răng, và men răng chưa mọc. Doxycyclin dễ tan trong mỡ hơn tetracyclin. Nửa đời sinh học từ 12 đến 24 giờ.

Có sự khác biệt quan trọng là doxycyclin không được thải trừ qua thận giống như các tetracyclin khác, mà thải trừ chủ yếu qua phân (qua gan), thứ yếu qua nước tiểu (qua thận), và không được tích lũy nhiều như các tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh này. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thẩm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt bẹn do *Calymmatobacterium granulomatis*; hồng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi;* sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis;* viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Ureaplasma urealyticum;* "viêm phổi không điển hình" do *Mycoplasma pneumoniae;* bệnh do *Rickettsia rickettii*; bệnh sốt Q và bệnh do *Rickettsia akari*; bệnh sốt vẹt do *Chlamydia psittaci*; các bệnh Nicolas - Favre, viêm kết mạc hạt vùi, viêm niệu đạo không đặc hiệu và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*; viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*.

Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người đi du lịch thời gian ngắn đến vùng có chủng ký sinh trùng kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin - sulfadoxin.

Điều trị hỗ trợ bệnh nha chu viêm.

Điều trị lậu không có biến chứng, giang mai (ở bệnh nhân dị ứng với penicilin)

Phòng và chữa bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với các tetracyclin, hoặc thuốc gây tê "loại cain" (ví dụ: Lidocain, procain).

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và giảm tốc độ phát triển chiều dài của bộ xương. Do đó không dùng doxycyclin cho người bệnh ở nhóm tuổi này trừ khi những thuốc kháng khuẩn khác không chắc có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Phải tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm (nấm và vi khuẩn).

Tránh phơi nắng kéo dài vì có thể mẫn cảm với ánh sáng khi dùng doxycyclin.

Phải uống viên nén với tối thiểu một cốc nước đầy, và ở tư thế đứng, để tránh loét thực quản, hoặc để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm mạnh xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Dùng viên nang doxycyclin giải phóng chậm có thể làm một số vi sinh vật phát triển, nhất là nấm *Candida*.

Bệnh nhân cần nói rõ với thầy thuốc mình có đang dùng thuốc tránh thai uống, có dự định mang thai hoặc cho con bú không.

Thời kỳ mang thai

Các tetracyclin phân bố qua nhau thai; không dùng doxycyclin trong nửa cuối thai kỳ vì doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và tạo phức hợp không hấp thu được với calci trong sữa. Không dùng doxycyclin cho người mẹ cho con bú hoặc phải thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp hơn sau khi uống. Doxycyclin có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng ở da người dùng thuốc, khi phơi nắng (mẫn cảm với ánh sáng). Phần lớn độc hại gan xảy ra ở

người tiêm liều cao doxycyclin, và cả khi uống liều cao. Người mang thai đặc biệt dễ bị thương tổn gan nặng do doxycyclin. Đầu tiên xuất hiện vàng da, tiếp đó là tăng urê - máu, nhiễm acid, và sốc không hồi phục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau răng.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (ỉa chảy, nôn, khó tiêu), viêm thực quản.

Khác: Đau khớp.

Ở người dùng viên nang đặt dưới lưỡi: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau lợi, đau răng, răng tăng nhạy cảm với nhiệt, chảy mủ lợi, tiết nhiều dịch.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban, mẫn cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: nhức đầu, rối loạn thị giác

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hệ thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ lành tính, thóp phồng ở trẻ nhỏ.

Tiêu hóa: Độc gan, viêm đại tràng do kháng sinh, răng kém phát triển.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích thực quản và gây loét thực quản.

Nếu dùng viên ngậm dưới lưỡi thì cần tránh cọ, chải, xỉa răng 7 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc.

Tránh nắng, tránh tia cực tím khi dùng doxycyclin. Nếu da mẩn đỏ thì phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm, ngừng doxycyclin và áp dụng liệu pháp thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phồng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lành tính ở người lớn.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base.

Uống: Liều uống thích hợp thay đổi tùy theo tính chất và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Trẻ em: trẻ em trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 4 đến 5 mg/kg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau, cứ 12 giờ một lần trong ngày đầu, sau đó uống một nửa lượng này (2

đến 2,5 mg/kg), một lần duy nhất trong ngày; không được vượt quá 200 mg/ngày. Đối với bệnh nặng, uống liều 2 đến 2,5 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Với trẻ trên 8 tuổi nặng trên 45 kg: Liều giống như người lớn.

Tiêm: Doxycyclin là kháng sinh nhóm tetracyclin được ưa nhất khi dùng tiêm. Được dùng trong bệnh nặng, cho người không uống được thuốc, hoặc buồn nôn và nôn nhiều khi uống thuốc. Tuy vậy, hiện nay có rất ít chỉ định truyền tĩnh mạch tetracyclin, vì có những thuốc khác tốt hơn, hơn nữa thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng. Không dùng các tetracyclin tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ và kém hấp thu.

Liều thường dùng tiêm truyền tĩnh mạch doxycyclin là 200 mg, truyền làm một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày thứ nhất, và 100 đến 200 mg trong những ngày sau. Liều dùng cho trẻ em cân nặng dưới 45 kg là 4,4 mg/kg trong ngày thứ nhất, sau đó giảm liều một cách tương ứng.

Liều dùng trong suy thận: Mặc dù doxycyclin cũng thải trừ qua thận, người suy thận thường không cần giảm liều vì doxycyclin còn thải trừ qua gan, đường mật và đường tiêu hóa.

Liều doxycyclin cho người lớn là 200 mg/ngày cho ngày đầu tiên, cứ 12 giờ một lần; tiếp theo là 100 mg/ngày, ngày một lần. Nếu bị nhiễm khuẩn nặng thì duy trì liều 200 mg/ngày trong quá trình điều trị.

Điều trị nhiễm khuẩn lậu không có biến chứng: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 ngày; hoặc uống 1 lần 300 mg, sau đó 1 giờ uống thêm 1 liều 300 mg nữa.

Điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với penicilin: Uống 100 - 200 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 14 ngày. Với người đã mắc giang mai trên 1 năm: 100 mg ngày 2 lần trong 28 ngày.

Phòng bệnh do xoắn trùng (leptospirosis): Uống 200 mg tuần 1 lần trong thời gian ở vùng có nguy cơ (tới 21 ngày) và uống 200 mg khi rời khỏi vùng có nguy cơ.

Phòng sốt rét ở người lớn: Uống 100 mg, ngày một lần. Liệu pháp dự phòng bắt đầu 1 hoặc 2 ngày trước khi đến vùng sốt rét, tiếp tục uống hàng ngày, và 4 tuần sau khi rời vùng sốt rét. Ở vùng có nguy cơ cao hoặc vùng có sốt rét kháng nhiều thuốc: Uống 100 mg/ngày; có thể uống dự phòng tới 2 năm.

Phòng sốt rét ở trẻ em trên 8 tuổi: Uống 2 mg/kg/ngày (tối da 100 mg/ngày); bắt đầu uống 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng có bệnh lưu hành, tiếp tục uống hàng ngày trong thời gian ở vùng đó và uống trong 4 tuần sau khi rời khỏi vùng có bệnh lưu hành.

Điều trị sốt rét do falciparum kháng cloroquin ở vùng không có dịch: Uống 200 mg/ngày trong thời gian ít nhất 7 ngày sau khi đã được điều trị bằng quinin.

Điều trị brucella: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống trong 6 tuần cùng với rifampin hoặc streptomycin.

Điều trị nha chu viêm: Uống 20 mg, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối), uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nếu dùng viên ngậm

giải phóng chậm, liều dùng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể (kích thước, dạng, số lượng ổ viêm).

Phòng bệnh than sau khi hít phải vi khuẩn than ở người mẫn cảm với penicilin hoặc ciprofloxacin: 100 mg , ngày 2 lần trong 60 ngày. Cần phải kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc kháng khuẩn khác. Trẻ em dưới 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 2,2 mg/kg cách 12 giờ một lần trong 60 ngày. Trẻ trên 8 tuổi nặng hơn 45 kg: liều như người lớn.

Điều trị viêm niệu đạo không do lậu: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm nội mạc tử cung, viêm phần phụ, viêm phúc mạc: Tiêm tĩnh mạch 100 mg, ngày 2 lần cùng với cefoxitin (cứ mỗi 6 giờ lại uống 2 g) trong 4 ngày và tiêm thêm trên 48 giờ sau khi tình trạng được cải thiện. Sau đó tiếp tục uống 100 mg, ngày 2 lần để hoàn thành trị liệu 10 - 14 ngày.

Điều trị nhiễm Chlamydia không có biến chứng: Liều ở người lớn và trẻ trên 8 tuổi, nặng hơn 45 kg: Uống 100 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 7 ngày.

Điều trị bệnh Lyme (bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi)*, *bệnh sốt Q* (do *Coxiela burnetii*), bệnh tularemia (do *Pasteurella tularensis*): Uống 100 mg, ngày 2 lần trong 14-21 ngày.

Điều trị bệnh rickettsia: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 - 14 ngày.

Điều trị chứng mũi đỏ: Uống 40 mg ngày 1 lần vào buổi sáng.

Làm xơ màng phổi trong tràn dịch màng phổi: Bơm tưới 500 mg, liều một lần trong 30 - 50 ml dung dịch nước muối đẳng trương hoặc nước vô khuẩn.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magnesi làm giảm hấp thu doxycyclin

Muối sắt và bismuth subsalicylat, có thể làm giảm khả dụng sinh học của doxycyclin;

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepin, có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.

Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi, kẽm và các acid amin.

Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin

Doxycyclin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương

Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương

Doxycyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, của vắc xin chống thương hàn, của penicilin

Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran có thể gây độc nặng lên thận.

Tránh dùng doxycyclin với penicilin do có thể có tác dụng đối kháng nhau.

Không dùng đồng thời với các dẫn chất của acid retinoic.

Doxycyclin làm tăng độc tính của các thuốc chẹn thần kinh - cơ, các dẫn chất của acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nang doxycyclin hyclat và nang doxycyclin monohydrat trong lọ kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ không quá 30ºC, tốt hơn là ở 15 - 30ºC. Bảo quản nang giải phóng chậm chứa doxycyclin hyclat bao tan trong ruột ở 15 - 25ºC.

Sau khi pha với nước, dịch treo uống doxycyclin monohydrat ổn định trong 2 tuần ở nhiệt độ phòng có điều hòa. Dung dịch doxycyclin hyclat chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng có điều hòa khi được pha bằng dịch truyền tĩnh mạch sau: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, 10% invertose. Dung dịch doxycyclin hyclat pha ở nồng độ 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml bằng thuốc tiêm Ringer lactat hoặc 0,5% dextrose trong Ringer lactat phải được tiêm truyền trong vòng 6 giờ để bảo đảm độ ổn định. Trong khi tiêm truyền, phải bảo vệ tất cả dung dịch doxycyclin hyclat tránh ánh sáng trực tiếp.

Thông tin quy chế

Doxycyclin có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam năm 2005 và Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu sử dụng tại cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

ECONAZOL

Tên chung quốc tế: Econazole.

Mã ATC: D01A C03, G01A F05

Loại thuốc: Thuốc chống nấm dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Econazol thường dùng dưới dạng econazol nitrat.

Kem 1%; thuốc nước bôi ngoài 1% (lọ 30 ml); bột phun 1%; viên đặt âm đạo 150 mg.

Kem phối hợp: Econazol nitrat 1% và hydrocortison 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Econazol là một thuốc chống nấm tổng hợp (dẫn xuất imidazol) thường có tác dụng kìm nấm nhưng có thể diệt nấm ở nồng độ cao hoặc nấm nhạy cảm mạnh với thuốc. Thuốc có cấu tạo tương tự clotrimazol, ketoconazol, miconazol. Cơ chế tác dụng của econazol chưa được biết đầy đủ. Giống như một số dẫn chất imidazol khác, econazol có tác dụng kháng nấm và vi khuẩn do làm tăng tính thấm của màng tế bào và ngăn cản tác dụng của các enzym trong nấm hoặc vi khuẩn. Thuốc ức chế quá trình khử methyl C-14 của các sterol, gây ức chế sinh tổng hợp ergosterol hoặc các sterol khác, làm biến đổi tính thấm của màng tế bào nấm. Thuốc cũng gây cản trở tổng hợp protein, ARN và chuyển hóa lipid của nấm. Ở nồng độ cao, thuốc có thể làm tan dã hoàn toàn các cơ quan trong tế bào nấm (organelle).

Econazol có phổ kháng nấm rộng: *In vitro*, econazol có tác dụng đối với các nấm da *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans, Microsporum canis, Microsporum audouini, Microsporum gypseum, Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans* và các loài *Candida* khác, *Pityrosporon orbiculare* (*Malassezia furfur*). Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* trên *S. aureus*, *S. epidermitis*, *P. pyogenes* và *corynebacterium diphtheria* và *in vitro* trên *Trichomonas vaginalis*.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất imidazol (như clotrimazol, miconazol).

Dược động học

Econazol nitrat hấp thu qua da nhanh nhưng rất ít khi bôi thuốc trên da lành. Thuốc thấm vào lớp sừng cao nhất (1070 - 1410 microgam/cm^3) nồng độ thuốc ở biểu bì thấp hơn (0,95 - 20,6 microgam/cm^3, nhưng vẫn vượt xa nồng độ tối thiểu ức chế đối với các nấm da. Nồng độ ức chế của thuốc cũng đạt được ở sâu vùng giữa da. Không biết econazol bôi ngoài da có vào sữa hay không. Thuốc đã vào sữa khi cho chuột uống.

Đào thải: Chưa biết đầy đủ về chuyển hóa và đào thải của econazol nitrat. Sau khi bôi kem lên da lành, dưới 1% liều bôi được thải trừ qua nước tiểu và phân. Đa số lượng thuốc hấp thu toàn thân được thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Econazol không dùng để điều trị nấm toàn thân, mà chỉ dùng tại chỗ (da, âm đạo).

Điều trị các bệnh nấm ngoài da (chân, bẹn, thân, đùi, râu), lang ben, nấm loang.

Các bệnh nấm da do *Candida albicans*.

Viêm âm hộ, âm đạo, viêm bao quy đầu do nấm *Candida*.

Bệnh nấm ở tai (tai ngoài, ống tai).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các chế phẩm imidazol. Không bôi thuốc dạng kem 1% vào mắt hoặc trong âm đạo.

Thận trọng

Ngừng thuốc khi có mẫn cảm hoặc kích ứng hóa học.

Kem econazol chỉ dùng cho nhiễm *Candida*, nếu nghi ngờ do một bệnh lây qua đường tình dục nào khác, nên đi khám bác sĩ.

Trong điều trị viêm âm hộ, âm đạo, nên đi khám lại nếu có các biểu hiện sau đây:

Sau 7 ngày điều trị, các triệu chứng không thuyên giảm.

Sau 4 tuần điều trị, các triệu chứng lại tái phát.

Trong vòng 6 tháng, có từ 2 lần trở lên bị tái phát.

Không nên tự ý dùng thuốc khi có các triệu chứng: Chảy máu bất thường ở âm đạo; có khí hư lẫn máu; đau, loét hoặc phồng rộp ở âm hộ hoặc âm đạo; đau bụng dưới hoặc đái khó.

Tránh bôi thuốc lên mắt. Cần tuân thủ đầy đủ liều dùng một đợt điều trị. Cẩn thận khi có viêm da chàm hóa.

Tránh để econazol tiếp xúc với dụng cụ tránh thai bằng cao su, vì thuốc làm hỏng cao su.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm ở động vật, econazol không gây quái thai, nhưng với liều cao, thuốc gây hại cho thai. Ở người, chưa có bằng chứng tác dụng của econazol đến thai. Tuy nhiên, cũng như các imidazol chống nấm khác, thuốc chỉ được dùng nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về econazol có bài tiết vào sữa ở người hay không. Thực nghiệm ở chuột, econazol có phân bố vào sữa khi dùng liều cao. Thận trọng dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng tại chỗ: Nóng, rát bỏng, đỏ, ngứa, viêm da tiếp xúc, kích ứng nhẹ ngay sau khi bôi.

Liều lượng và cách dùng

Econazol nitrat được dùng dưới dạng kem, thuốc nước bôi ngoài, bột xịt, dung dịch dùng ngoài để điều trị nấm da do *Candida*, lang ben, bôi ngày 1 - 3 lần, đợt điều trị từ 2 đến 4 tuần đến khi vết tổn thương trên da lành hẳn.

Dạng kem: Bôi lên vùng tổn thương và xát nhẹ. Không bôi kem 1% lên mắt hoặc dùng trong âm đạo.

Nấm ở da (thân, đùi, chân), nấm loang: Người lớn và trẻ em bôi ngày 1 lần, dùng trong 2 tuần, riêng nấm da chân dùng trong 1 tháng. Có thể điều trị dài ngày hơn, nếu cần. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 - 2 tuần đầu điều trị. Nếu không đỡ sau thời gian đó, phải đánh giá lại chẩn đoán.

Nấm loang (vảy phấn) hay lang ben: Kem 1% bôi ngày 1 lần, trong 2 tuần. Bệnh thường khỏi, có thể ngừng thuốc. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* ở da: Bôi kem 2 lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối. Thời gian điều trị thông thường là 2 tuần, đôi khi tới 6 tuần. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* âm đạo: Viên đặt âm đạo 150 mg, ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, dùng 3 ngày liền, hoặc dùng một liều duy nhất loại viên đặt âm đạo có tác dụng kéo dài 150 mg. Có thể lặp lại nếu cần. Thuốc có hiệu quả trong liệu trình từ 3 - 14 ngày.

Kem 1% cũng được dùng bôi cho bộ phận sinh dục nam. Điều trị phải đủ 14 ngày, mặc dù các triệu chứng ngứa đã hết, điều trị luôn cho cả vợ chồng.

Tương tác thuốc

Corticosteroid: *In vitro*, corticosteroid (hydrocortison, triamcinolon acetonid) ức chế hoạt tính kháng nấm của econazol nitrat đối với *Saccharomyces cerevisiae* và *Candida albicans* tùy theo nồng độ, nhưng không có tác dụng đối với hoạt tính kháng khuẩn của econazol nitrat đối với *Staphylococcus*. Khi nồng độ tính theo trọng lượng của corticosteroid bằng hoặc lớn hơn nồng độ của econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm bị ức chế mạnh; nhưng khi nồng độ corticosteroid chỉ bằng 1/10 nồng độ econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu trên da lành ở người cho thấy nồng độ econazol nitrat (tính theo nồng độ mol) cao hơn 10 lần không làm thay đổi nhiều hiện tượng làm sạch bệnh khi bôi tại chỗ triamcinolon acetonid, điều này cho thấy thuốc kháng nấm không làm thay đổi hoạt tính của corticosteroid.

Nên tránh sử dụng xà phòng có pH acid (pH acid làm tăng nhanh phát triển nấm *Candida*).

Độ ổn định và bảo quản

Econazol có thể phá hủy cao su. Thuốc kem phải bảo quản ở 20 - 25°C. Viên đặt âm đạo được bảo quản chỗ mát.

Quá liều và xử trí

Thuốc được dùng ngoài, chưa thấy có số liệu báo cáo về quá liều. Nhưng nếu nhầm lẫn uống phải liều cao, cần xử trí rửa dạ dày ngay.

Thông tin quy chế

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

ESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Estradiol.

Mã ATC: G03C A03.

Loại thuốc: Hormon estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên estradiol dạng siêu mịn: 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg.

Viên ethinyl estradiol: 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg.

Kem bôi âm đạo (estradiol): 0,01%

Vòng âm đạo (estradiol): 2 mg.

Miếng dán SR (estradiol): 37,5 microgam/ngày, 50 microgam/ngày, 75 microgam/ngày, 100 microgam/ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estradiol là estrogen có tác dụng mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol có tác dụng mạnh hơn so với estron và estriol. Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục phụ của nữ. Estrogen tác động trực tiếp làm tử cung, vòi trứng và âm đạo phát triển. Cùng với các hormon khác như hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesteron, estradiol làm tuyến vú phát triển cả phần ống dẫn, phần chất đệm và lớp mỡ. Estradiol cùng với các hormon khác, đặc biệt với progesteron, có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Các hormon trên ảnh hưởng đến sự giải phóng các gonadotrophin tuyến yên và tham gia vào quá trình định hình và duy trì cấu trúc bè của xương, duy trì sự tăng sản của tế bào biểu mô, duy trì trương lực và tính đàn hồi của bộ phận sinh dục - tiết niệu cùng những thay đổi ở đầu xương dài, làm tuổi dậy thì có đợt tăng trưởng mạnh và kết thúc với nhiễm sắc tố ở núm vú và âm hộ.

Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng "bốc hỏa", kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục - tiết niệu. Liệu pháp thay thế estradiol làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, dễ bị gãy đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng và có kết quả rõ rệt của estradiol. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen được dùng như thuốc bổ sung trong phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

Dạng thuốc phối hợp estrogen - progestin có tác dụng tránh thai chủ yếu do ức chế hệ thống dưới đồi - tuyến yên dẫn đến ngăn ngừa rụng trứng: Estrogen ức chế tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) dẫn đến ngăn chặn sự phát triển của nang

trứng và hiện tượng rụng trứng không xảy ra, progestin ức chế hiện tượng tăng hormon tạo hoàng thể (LH) trước giai đoạn rụng trứng. Dùng lâu dài, dạng thuốc phối hợp này dẫn đến ức chế tiết FSH và LH của tuyến yên.

Estrogen cũng còn được dùng để điều trị viêm âm đạo và viêm niệu đạo thể teo do thiếu hụt estrogen. Ở tuổi mãn kinh, do lượng estrogen giảm nên đường sinh dục tiết niệu dưới bị teo, các mô âm đạo co lại, thành âm đạo trở nên mỏng và khô, những nếp gấp biến mất. Độ pH tăng làm vi khuẩn dễ phát triển. Ở tuổi già thường kèm theo nhiễm khuẩn mạn tính các bộ phận bị teo và gây nên tiểu tiện khó khăn, đau đớn khi giao hợp. Giải quyết những thay đổi này bằng cách điều trị toàn thân hoặc dùng kem bôi âm đạo có chứa estrogen (xơ teo âm hộ và ngứa một phần do thiếu hụt estrogen cũng được giải quyết bằng liệu pháp estrogen).

Nguy cơ và lợi ích của sử dụng estrogen:

Ung thư tử cung: Điều quan tâm lớn nhất trong việc dùng estrogen là khả năng phát triển ung thư. Bất luận dùng thuốc bằng đường nào, estrogen với liều lượng cần để giảm nhẹ những triệu chứng mãn kinh và phòng ngừa loãng xương thì đồng thời cũng kích thích mạnh mẽ sự phân bào và tăng sản của nội mạc tử cung. Liệu pháp dùng estrogen đơn độc làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện quá sản nội mạc tử cung và nguy cơ carcinom nội mạc tử cung. Dùng progestin đồng thời với liệu pháp estrogen có thể giảm được nguy cơ gia tăng ung thư cổ tử cung do dùng estrogen gây nên.

Trong mỗi chu kỳ của liệu pháp estrogen, liên tục thêm progestin trong vòng 12 ngày sẽ phòng ngừa được sự kích thích quá mức nội mạc tử cung, hiện tượng này thường xảy ra khi dùng estrogen đơn độc, và làm biến đổi nội mạc ở giai đoạn tăng sản do estrogen gây nên, chuyển sang nội mạc ở giai đoạn bài tiết. Điều này làm giảm đáng kể tỷ lệ quá sản nội mạc tử cung gây xuất huyết bất thường và dẫn tới ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư vú: Hiện nay có bằng chứng cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dùng liệu pháp estrogen thay thế dài ngày. Do đó, trước khi dùng estrogen điều trị dài ngày, quá 5 năm, cần đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích của liệu pháp. Nhưng một số công trình nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên quan giữa liều thường dùng trong liệu pháp thay thế estrogen với ung thư vú.

Nguy cơ về bệnh huyết khối tắc mạch: Một số công trình nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen có hiện tượng tăng đông máu, chủ yếu liên quan đến giảm hoạt độ kháng thrombin. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng estrogen, và thường ít hơn so với khi dùng các thuốc tránh thai loại uống. Dùng estradiol với liều lớn hơn làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liệu pháp thay thế estrogen: Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng liệu pháp estrogen (có hoặc không kèm progestin) đều làm giảm nguy cơ tim mạch. Đặc biệt là nhồi máu cơ tim, ở phụ nữ tuổi mãn kinh bị mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các số liệu cho thấy nguy cơ mắc giảm khoảng 50% ở phụ nữ điều trị với estrogen. Điều này hiện nay được công nhận là một lợi ích vô cùng quan trọng của liệu pháp

thay thế hormon ở tuổi mãn kinh. Tuy cơ chế tác dụng bảo vệ tim mạch chưa được xác định hoàn toàn, người ta vẫn cho rằng tác dụng có lợi đối với lipoprotein huyết tương của các estrogen đóng một vai trò chủ yếu, lượng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) tăng, và lượng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) giảm khi sử dụng estrogen. Tác động trực tiếp lên mạch vành cũng có liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc. Một vài nghiên cứu khác cũng chứng minh với liều 0,625 mg/ngày liệu pháp còn có tác dụng làm giảm mức insulin và glucose huyết tương lúc đói.

Dược động học

Estrogen và các este đưa vào cơ thể được xử lý giống các hormon nội sinh. Estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu khoảng 60% estradiol kết hợp với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do. Estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Estrogen cũng có quá trình tái tuần hoàn ruột - gan thông qua liên hợp với sulfat và glucuronid ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mật vào ruột rồi thủy phân ở ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

Vi khuẩn đường tiêu hóa sản xuất enzym thủy phân các dạng liên hợp estrogen đã được bài tiết vào đường tiêu hóa, sự thủy phân này dẫn đến hình thành tuần hoàn ruột - gan của dạng thuốc có hoạt tính dược lý. Các thuốc chống nhiễm khuẩn bằng cách phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột có thể làm giảm hoặc triệt tiêu tuần hoàn ruột - gan của estrogen và do đó làm giảm nồng độ estrogen trong máu. Cũng như các estrogen khác, estradiol chủ yếu được bài tiết theo nước tiểu và một lượng nhỏ theo phân, dưới 1% được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 - 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

Các estrogen tự nhiên, estriol và estron tác dụng kém estradiol, còn chất bán tổng hợp ethinyl estradiol có tác dụng qua đường uống, mạnh gấp 200 lần estradiol. Estradiol valerat và cypionat, sau khi được tiêm bắp, bị thủy phân chậm thành estradiol và acid tự do trong vài tuần.

Chỉ định

Hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh gồm các triệu chứng vận mạch như bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, teo dần đường sinh dục - tiết niệu.

Liệu pháp bổ sung trong phòng ngừa loãng xương tuổi mãn kinh.

Liệu pháp thay thế sinh lý trong các trường hợp thiểu loạn sản buồng trứng (hội trứng Turner) và mãn kinh sớm.

Mất 2 buồng trứng.

Thuốc tránh thai đường uống, trong trường hợp này dùng phối hợp estradiol với progestin.

Chống chỉ định

Xác định hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư phụ khoa khác.

Viêm tắc tĩnh mạch thể hoạt động hoặc tiền sử có bệnh huyết khối tắc mạch.

Có tiền sử gia đình về ung thư phụ khoa.

Chảy máu bất thường đường sinh dục chưa rõ nguyên nhân.

Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

Thận trọng

Do estrogen có thể gây ứ dịch nên có thể làm bệnh trầm trọng thêm trong các trường hợp ứ dịch (như hen suyễn, động kinh, đau nửa đầu, bệnh tim hoặc thận). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng estrogen.

Cần sử dụng thận trọng estrogen đối với người bệnh tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Estradiol không có hiệu quả với bất cứ mục đích nào trong thời kỳ mang thai, sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho thai nhi. Không dùng estrogen cho phụ nữ trong suốt thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng estradiol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estradiol có liên quan đến tác dụng kiểu estrogen và tác dụng đối với chuyển hóa chung của thuốc, gồm có ứ nước kèm theo phù, tăng cân, vú to và đau khi ấn, xuất huyết âm đạo, thay đổi ham muốn tình dục, nhức đầu, đau nhức nửa đầu, hoa mắt, thay đổi chức năng gan, vàng da, sỏi mật, giảm dung nạp glucose. Estrogen cũng gây buồn nôn, nôn, và các rối loạn đường tiêu hóa khác phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc cũng gây phản ứng về da như da đồi mồi, phát ban và mày đay. Ban đỏ nút và ban đỏ đa dạng cũng đã xảy ra.

Đôi khi xảy ra tăng calci huyết, đặc biệt khi dùng estradiol trong ung thư ác tính di căn. Estradiol dùng với liều cao có thể làm tăng nguy cơ bệnh huyết khối tắc nghẽn mạch và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong liệu pháp estradiol là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, nhức nửa đầu.

Sinh dục tiết niệu: Chảy máu, vú đau khi ấn.

Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Ban đỏ và kích ứng ở vùng bôi, dán thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ứ nước, phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, co cơ bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Chóng mặt hoa mắt, phản ứng dạng phản vệ, mày đay.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch, tăng huyết áp.

Da: Viêm da dị ứng do tiếp xúc, ngứa toàn thân và phát ban.

Gan, mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da ứ mật, sỏi túi mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đã có thông báo estrogen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh. Dùng thêm progestogen đồng thời với liệu pháp thay thế estrogen, có thể phòng ngừa được nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung.

Cũng có thông báo ung thư vú xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ đã dùng estrogen trong một thời gian dài, do đó cần kiểm tra đều đặn tuyến vú đối với phụ nữ dùng dài ngày liệu pháp estrogen.

Giống như bất cứ liệu pháp hormon sinh dục nào, estradiol chỉ được chỉ định sau khi đã tiến hành kiểm tra nội khoa và phụ khoa để loại trừ ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung và tuyến vú. Trong trường hợp điều trị dài ngày bằng estrogen, cần kiểm tra đều đặn (6 hoặc 12 tháng một lần) nội khoa chung và phụ khoa, kể cả kiểm tra tình trạng nội mạc tử cung.

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ. Những phản ứng này thường biến mất theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách dùng estrogen sau bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Ngừng điều trị ngay khi thấy xuất hiện các triệu chứng sau đây: Nhức đầu nặng, tăng huyết áp, tai biến tim mạch và huyết khối tắc mạch, bệnh tuyến vú lành hoặc ác tính, các khối u tử cung và rối loạn thị giác.

Bệnh nhân bị đái đường hoặc có tiền sử đường huyết cao lúc mang thai cần được theo dõi đường máu định kỳ khi dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Estradiol có thể uống, đặt vào âm đạo và qua da (miếng dán). Để giảm thiểu tác dụng phụ, phải dùng liều thấp nhất có thể được. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngắn ngày (thí dụ điều trị triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh) phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt; phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong khoảng 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường chỉ định theo chu kỳ. Khi uống, estrogen thường cho ngày 1 lần, trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó, phác đồ được lặp lại nếu cần. Khi dùng thuốc qua da, miếng dán được đặt 1 lần hoặc 2 lần/tuần trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó điều trị được lặp lại nếu cần. Phải thêm 1 progestin vào liệu pháp estrogen đối với người còn tử cung (trong 7 ngày hoặc hơn trong chu trình dùng estrogen).

Trong trường hợp dùng miếng dán, thuốc từ miếng dán được hấp thu thẳng vào hệ tuần hoàn nên tránh được tác dụng "bước 1" ở gan (kích thích gan sản xuất các

protein, trong đó có các yếu tố đông máu). Do đó, việc nên dùng thuốc uống hoặc dùng miếng dán phụ thuộc vào từng bệnh nhân.

Liều lượng:

Triệu chứng "bốc hỏa" do mãn kinh, viêm âm đạo teo, liệu pháp thay thế trong giảm năng tuyến sinh dục nữ, cắt bỏ buồng trứng, hoặc suy buồng trứng tiên phát:

Uống: Liều thông thường 1 - 2 mg/ngày, theo phác đồ chu kỳ. Điều chỉnh liều về sau tùy theo đáp ứng của người bệnh, dùng liều duy trì thấp nhất.

Hoặc: miếng dán 0,05 mg/24 giờ, mỗi tuần 2 lần trong phác đồ chu kỳ. Liều sau này phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Ở nữ cắt bỏ tử cung, miếng dán (0,05 mg/24 giờ) có thể dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Hoặc: Bôi kem estradiol 0,01% vào âm đạo để điều trị ngắn ngày viêm âm đạo teo: 2 - 4 g kem estradiol, ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó giảm dần liều xuống còn một nửa trong thời gian tương tự. Liều duy trì là 1 g, mỗi tuần bôi 1 - 3 lần trong 1 phác đồ chu kỳ, sau khi niêm mạc âm đạo đã hồi phục.

Dự phòng loãng xương:

Uống 0,5 mg mỗi ngày, hoặc qua da với liều thông thường 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần trong phác đồ chu kỳ, đối với nữ còn tử cung. Ở nữ đã bị cắt bỏ tử cung: 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Với người bệnh đang dùng estrogen uống, muốn chuyển sang dùng miếng dán thì có thể bắt đầu dùng miếng dán 1 tuần sau khi ngừng uống hoặc sớm hơn, nếu các triệu chứng trở lại trước khi hết tuần.

Tương tác thuốc

Estrogen có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Estrogen có thể làm tăng tác dụng của các corticosteroid do kéo dài nửa đời của corticosteroid.

Barbiturat, rifamycin và các thuốc gây cảm ứng enzym khác có thể làm giảm nồng độ estrogen trong cơ thể.

Có thể dùng ciclosporin với estrogen nhưng phải thận trọng vì estrogen có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin, creatinin và transaminase trong máu. Hiện tượng này là do đào thải ciclosporin ở gan giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30ºC, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Estradiol dùng quá liều có thể gây cảm giác khó chịu ở vú, chảy máu đường sinh dục, ứ dịch, buồn nôn và nôn. Cần giảm liều estradiol.

Thông tin quy chế

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

ESTROGEN LIÊN HỢP

Tên chung quốc tế: Conjugated estrogens.

Mã ATC: G03C A57.

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 0,625 mg, 1,25 mg.

Bột tiêm 25 mg/lọ cùng với dung môi 5 ml.

Estrogen liên hợp USP (Biệt dược Premarin): Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg.

Estrogen liên hợp A, tổng hợp (Biệt dược Ceneston): Viên bọc 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg.

Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin. Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat.

Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.

Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay thế hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch. Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyển hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này.

Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyển hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

Chỉ định

Estrogen liên hợp được chỉ định để:

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị tạm thời ung thư tuyến tiền liệt (không mổ được và đang tiến triển).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (thí dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại.

Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiểu khung, làm phiến đồ Papanicolaou.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người có tổn thương thận hoặc gan hoặc bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci máu, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có bệnh sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm lượng và chất của sữa. Phải quyết định, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, căn cứ vào nhu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida.*

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.

Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Rậm lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da ứ mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là một phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết sau một thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.

Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị các triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh, bao gồm dự phòng loãng xương tuổi mãn kinh: 0,3 đến 1,25 mg uống hàng ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ (nghĩa là 3 tuần uống và 1 tuần nghỉ thuốc). Ở phụ nữ còn tử cung, estrogen liên hợp dùng phối hợp thêm với progestogen như một phần của chu kỳ (xem estradiol và estron).

Liệu pháp tại chỗ âm đạo để điều trị viêm teo âm đạo do mãn kinh: 0,5 - 2 g kem 0,0625% hàng ngày/trong 3 tuần của chu kỳ 4 tuần. Nếu dùng lâu ở nữ còn tử cung cần cho progestogen theo chu kỳ.

Suy buồng trứng tiên phát hoặc cắt bỏ buồng trứng: 1,25 mg uống hàng ngày theo chu kỳ, và giảm năng tuyến sinh dục nữ: 2,5 đến 7,5 mg uống hàng ngày theo chu kỳ.

Chảy máu tử cung bất thường: 25 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Nếu cần, tiêm lặp lại sau 6 đến 12 giờ. Cũng có thể tiêm bắp.

Ung thư tuyến tiền liệt: 1,25 đến 2,5 mg, mỗi ngày 3 lần. Cần thận trọng đối với người có tiền sử nhồi máu cơ tim.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom của gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).

Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu, do đó có khi cần phải tăng liều lượng thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản

Đối với thuốc bột tiêm, trước khi pha, bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8ºC, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Khi bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8ºC, dung dịch đã pha giữ được hiệu lực trong khoảng 60 ngày. Không được dùng, nếu thấy dung dịch thẫm màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch đã pha tương hợp với dung dịch muối natri clorid 0,9%, dextrose 5% và invertose; tương kỵ với dung dịch có pH acid, như protein hydrolysat hoặc acid ascorbic.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

ETHER MÊ

Tên chung quốc tế: Diethylether, ether.

Mã ATC: N01A A01.

Loại thuốc: Gây mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ether mê thường được đóng chai thủy tinh, nút bần chứa 120 ml. Ether có hàm lượng 96% đến 98% diethylether, còn lại là ethanol và nước, có pha thêm chất chống oxy hóa. Ether tương đối trơ, nhưng bị oxy hóa dần bởi không khí và ánh sáng để tạo thành peroxyd.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ether là thuốc gây mê toàn thân theo đường thở. Ether cũng có tác dụng giảm đau và giãn cơ. Các thuốc gây mê ngăn cản dẫn truyền tại synap thần kinh (đặc biệt là tại vùng đồi thị) chủ yếu bằng cách ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh và ngăn cản tương tác của nó với các thụ thể sau synap. Ether tương đối dễ tan trong máu. Nồng độ ở phế nang sau khi hít vào đạt độ gây mê chậm, nên khởi mê chậm và tỉnh muộn. Nồng độ tối thiểu trong phế nang của ether là 1,92%.

Thuốc phân bố trước hết vào các cơ quan có lưu lượng máu cao (não, tim, gan và thận) và sau đó vào các cơ quan ít được tưới máu hơn (cơ và mỡ). 2 - 3% lượng thuốc được chuyển hóa trong gan thành acetaldehyd, alcol, acid acetic và carbon dioxyd. 85 - 90% lượng hít vào vẫn ở dạng ban đầu khi thải qua phổi. Các chất chuyển hóa được thải ra theo nước tiểu.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê trong phẫu thuật. Ý thức và phản xạ bị mất trong lúc mê sẽ được hồi phục.

Chống chỉ định

Đái tháo đường, suy thận, các bệnh về gan nặng, tăng áp lực dịch não tủy.

Trạng thái sốt (vì có thể gây co giật, đặc biệt ở trẻ em và người đã dùng atropin).

Tăng áp lực nội sọ.

Thận trọng

Sử dụng ether cho trẻ em có sốt làm tăng nguy cơ co giật gây tử vong. Nếu bị co giật phải ngừng dùng ngay ether và đắp nước ấm để tránh giảm thân nhiệt của trẻ. Nên tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc thiopental liều thấp cho đến khi ngừng cơn co giật.

Ether rất dễ bay hơi và rất dễ cháy. Hỗn hợp hơi ether với oxygen hoặc không khí ở nồng độ nhất định tạo hỗn hợp nổ. Không được dùng ether khi có nguồn lửa hở hoặc dụng cụ điện tạo tia lửa điện.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng ether trong thời kỳ mang thai khi thật cần.

Trong các thủ thuật sản khoa, chỉ dùng liều thấp (không quá 4%) để tránh đờ tử cung, chảy máu quá mức sau đẻ, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau phẫu thuật, nôn và buồn nôn (> 50%).

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Lưu lượng tim tăng 20%. Giãn mạch vành. Khi gây mê sâu, tác động lên trung tâm vận mạch, gây giãn mạch dẫn đến tụt huyết áp sâu, giảm lưu lượng thận.

Hô hấp: Kích thích niêm mạc đường hô hấp, gây tiết nhiều đờm rãi dễ gây biến chứng hô hấp. Thời gian khởi mê kéo dài, nên dễ có các biến chứng nguy hiểm, như co thắt thanh quản, thậm chí ngừng tim. Gây mê sâu gây ức chế hô hấp, gây mê nông có thể có ngừng thở và ho nếu hít vào quá nhanh.

Thần kinh trung ương: Kích thích lúc khởi mê, giãn mạch não, tăng lưu lượng máu não và áp suất nội sọ, giảm nhãn áp, giãn đồng tử, tăng bài tiết nước mắt.

Tiêu hóa: Giảm nhu động dạ dày - ruột, làm tăng tiết nước bọt.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm dòng máu qua thận và mức lọc cầu thận, nước tiểu bị cô đặc gây albumin niệu. Giảm trương lực tử cung ở người mang thai.

Chuyển hóa: Ether kích thích tân tạo glucose và có thể gây tăng đường huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, nên dùng chất chống tiết nước bọt trước đó. Co giật và run sau phẫu thuật.

Tim mạch: Loạn nhịp.

Hô hấp: Giãn phế quản không tăng tiết dịch phế quản.

Thần kinh trung ương: Giật rung, ức chế hành não nếu gây mê sâu.

Máu: Thời gian prothrombin có thể kéo dài trong khi thời gian chảy máu bình thường.

Tiêu hóa: Suy giảm nhất thời chức năng gan, và tiết mật. Co bóp lách.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa ở trẻ nhỏ và ở người bệnh không chịu được tình trạng tăng lactat.

Liều lượng và cách dùng

Dùng ether cần có bầu bốc hơi phù hợp. Đôi khi khẩn cấp, phải nhỏ giọt thẳng vào mặt nạ có phủ các lớp gạc. Trước đó, nên dùng atropin để giảm tiết nước bọt và dịch phế quản. Nồng độ khí hít vào không quá 15%. Gây mê nhẹ dùng nồng độ 3 - 5%. Gây mê sâu nồng độ tới 10% (nồng độ tối thiểu trong phế nang 1,92%).

Da: Tiếp xúc với ether kéo dài có thể gây hoại tử mô.

Lưu ý: Ở Anh, tiêu chuẩn nghề nghiệp quy định: Hơi ether mức dưới 1 500 mg/m^3 không khí (tiếp xúc ngắn ngày) và dưới 1 200 mg/m^3 không khí (tiếp xúc dài ngày).

Ether rẻ và độ an toàn rộng, bởi vậy vẫn đóng vai trò quan trọng trong gây mê, nhất là ở các nước nghèo, các vùng mà ngành gây mê chưa phát triển.

Tương tác thuốc

Người bệnh gây mê bằng ether có thể bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin và noradrenalin trừ khi dùng liều rất thấp. Trẻ em ít nhạy cảm hơn. Tuy nhiên, tác dụng làm tăng loạn nhịp tim của các thuốc cường giao cảm (kể cả adrenalin) của ether không mạnh bằng các thuốc gây mê khác theo đường hô hấp.

Gây mê an toàn hơn nếu ngừng các thuốc chẹn beta trước khi gây mê. Dùng chất kháng muscarin (ví dụ atropin) để giảm hiện tượng tăng tiết nước bọt và tăng tiết ở phế quản, để phòng nhịp tim chậm.

Ether làm tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ mạnh hơn phần lớn các thuốc gây mê khác. Ether làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực. Ether có thể làm suy giảm cơ tim ở người bệnh đang dùng thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic như propranolol.

Các thuốc làm tăng tác dụng giảm huyết áp của ether: Acetazolamid, amilorid, amitriptylin, atenolol, captopril, clomipramin, clorpromazin, fluphenazin, furosemid, glycerin trinitrat, haloperidol, hydralazin, hydroclorothiazid, isosorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprusiat, nifedipin, oxytocin, prazosin, spironolacton, timolol, verapramil.

Các thuốc làm tăng nguy cơ loạn nhịp của ether: Amitriptylin, clomipramin, epinephrin, isoprenalin, levodopa, oxytocin, verapramil.

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần gây ngủ của ether: Clonazepam, cloral hydrat, diazepam

Ether làm tăng độc tính của isoniazid đối với gan.

Ether làm giảm tác dụng của oxytocin.

Ether có thể gây ra phản ứng quá mẫn khi dùng đồng thời với vancomycin tiêm tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Ether rất dễ bắt lửa, dễ nổ, dễ bị oxy hóa bởi không khí và ánh sáng, tạo thành peroxyd. Phải bảo quản trong lọ kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 8 - 15°C, tránh ánh sáng. Phần còn lại sau khi dùng thừa có thể bị hỏng rất nhanh.

Ether làm tan PVC, thậm chí ở nồng độ thấp. Không dùng nút, nắp, lọ chứa và các đồ chứa khác bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp tính: Đầu tiên là suy hô hấp và sau đó ngừng tim. Phải ngừng dùng ether ngay; tiến hành ngay thông khí không liên tục dưới áp suất dương và có oxygen.

Đã có báo cáo về hiện tượng phụ thuộc ether hoặc hơi ether.

FAMCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Famciclovir.

Mã ATC: J05A B09; S01A D07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famciclovir là một chất tổng hợp, tiền chất của thuốc kháng virus penciclovir. Penciclovir được phosphoryl hóa bởi thymidin kinase của virus thành penciclovir monophosphat rồi chuyển thành penciclovir triphosphat nhờ các kinase trong tế bào. Penciclovir ức chế tổng hợp ADN của virus herpes nên ức chế sự sao chép của virus. Penciclovir chỉ bị phosphoryl hóa ở các tế bào bị nhiễm herpes do vậy nó không ức chế tổng hợp ADN ở các tế bào không bị nhiễm herpes. Tuy penciclovir triphosphat ức chế ADN polymerase của virus yếu hơn khoảng 100 lần aciclovir triphosphat, nhưng nồng độ penciclovir triphosphat có ở trong tế bào bị nhiễm virus cao hơn nhiều và lâu hơn so với aciclovir triphosphat. Nửa đời trong tế bào của penciclovir triphosphat kéo dài từ 7 - 20 giờ làm cho penciclovir triphosphat có tác dụng kháng virus kéo dài.

Thuốc có tác dụng lên virus *Herpes simplex* typ 1 (HVS-1), virus *Herpes simplex* typ 2 (HVS-2), virus thủy đậu - zona (*Varicella-zoster* virus: VZV), virus *Epstein Barr*. Famciclovir đã từng được dùng để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính nhưng hiệu quả kém lamivudin nên không được khuyến cáo sử dụng. Famciclovir uống để điều trị herpes zona (*Herpes zoster*), herpes sinh dục và herpes da - niêm mạc. Famciclovir uống, tiêm tĩnh mạch, dùng tại chỗ dưới dạng penciclovir đã được một số nước đồng ý cho sử dụng để điều trị bệnh herpes sinh dục đợt đầu tiên và các đợt tái phát, bệnh zona cấp, khu trú, nhiễm virus herpes simplex (HSV) ở da - niêm mạc người lớn nhiễm HIV. Ngoài ra, famciclovir cũng được dùng để điều trị herpes quanh miệng ở người lớn có khả năng miễn dịch. Trong điều trị các bệnh này, famciclovir có tác dụng tương tự như aciclovir, valacyclovir.

Các chủng kháng thuốc do đột biến thymidin kinase hoặc ADN polymerase có thể thấy *in vitro* nhưng trong điều trị lâm sàng rất hiếm. Virus herpes kháng aciclovir do thiếu thymidin kinase kháng chéo với penciclovir.

Dược động học

Penciclovir khi uống có sinh khả dụng thấp (5%), trái lại, famciclovir được hấp thu nhanh ở ruột sau khi uống và rất nhanh chóng bị khử acetyl rồi oxy hóa để trở thành penciclovir là dạng có hoạt tính; bởi vậy hầu như không thể phát hiện được famciclovir trong huyết tương hoặc trong nước tiểu. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu từ 3,3 - 4,2 microgam/ml, đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống một liều 500 mg. Tuy bản thân penciclovir hấp thu kém, sinh khả dụng của penciclovir là 77% sau khi uống famciclovir, thể tích phân bố vào khoảng 1 lít/1kg, 20 - 25% thuốc gắn vào protein.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (một phần là do ống thận bài tiết) dưới dạng penciclovir (60 - 65%) và dạng tiền chất 6-deoxy; 27% được thải qua phân. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là 2,1 đến 3 giờ; ở người bị suy thận nặng là 10 - 13 giờ. Nửa đời của penciclovir triphosphat trong tế bào bị nhiễm VZV là khoảng 7 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-1 là khoảng 10 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-2 là khoảng 20 giờ. Famciclovir không bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP. Thuốc bị đào thải kém ở người suy thận. AUC không bị ảnh hưởng khi cho uống famciclovir ở người có bệnh gan mạn tính còn bù tốt (viêm gan mạn, nghiện rượu, sơ hóa đường mật nguyên phát...). Dược động học chưa được nghiên cứu ở người suy gan mất bù.

Chỉ định

Zona cấp, khu trú, làm giảm đau do viêm dây thần kinh sau nhiễm herpes sinh dục cấp và tái phát. Nhiễm virus *Herpes simplex* (HSV) ở da - niêm mạc ở người nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famciclovir.

Có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt nặng lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Không dùng thuốc dạng viên nén có nhiều lactose làm tá dược cho người không dung nạp galactose, người thiếu lactase, người bị rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Thận trọng

Người bị suy thận.

Người bị suy gan mất bù.

Tác dụng và an toàn của thuốc ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, ảo giác; bởi vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc, nhất là dùng liều cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên thai. Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ famciclovir và penciclovir có vào sữa không. Phụ nữ cho con bú không nên dùng famciclovir; nếu phải dùng thì không được nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Nhức đầu.

Toàn thân: Mệt mỏi.

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

Gan: Tăng transaminase.

Da: Ngứa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Vàng da, chóng mặt, nổi mẩn da, nổi ban, buồn ngủ, lú lẫn, ảo giác, sốt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Viêm xoang, đau toàn thân, đau lưng, cứng cơ, đau khớp.

Ban xuất huyết.

Tăng nồng độ natri, kali, phosphat huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Ở người khỏe mạnh, dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famciclovir được dùng theo đường uống. Uống thuốc vào lúc đói hoặc lúc no. Phải dùng thuốc thật sớm, ngay sau khi có các triệu chứng hoặc tổn thương: 48 giờ sau nổi mẩn (zona); 6 giờ sau khi có triệu chứng hoặc tổn thương (để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát).

Liều lượng:

Zona: Người lớn, uống: 250 mg/lần, 3 lần/ngày; hoặc 750 mg/ngày uống một lần. Dùng trong 7 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 10 ngày.

Herpes sinh dục đợt đầu: Liều dùng là 250 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 5 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Có thể kéo dài thêm nếu chưa hết tổn thương.

Herpes sinh dục đợt tái phát: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 5 ngày hoặc 1 g/lần, ngày uống 2 lần, uống trong 1 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Liều này có thể kéo dài đến 14 ngày.

Để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Bệnh nhân có HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần dùng liên tục. Cứ 6 đến 12 tháng lại ngừng điều trị ngăn ngừa để quan sát xem có cần điều trị tiếp không. Nếu thấy tổn thương xuất hiện trở lại, trong 6 giờ phải dùng thuốc tiếp.

Để điều trị đợt tái phát của herpes da - niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Liều dùng ở người bị suy thận: Căn cứ vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) như sau:

Không bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona, herpes sinh dục đợt đầu	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 250 mg/lần, ngày 1 lần
Đợt cấp tái phát herpes sinh dục	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	≥ 30 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần

Bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Điều trị zona	≥ 40 30 - 39 10 - 29	500 mg/lần, ngày 3 lần. 250 mg/lần, ngày 3 lần 125 mg/lần, ngày 3 lần
Điều trị nhiễm herpes simplex	≥ 40 30 - 39 10 - 29	500 mg/lần, ngày 2 lần. 250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 2 lần

Bệnh nhân được thẩm phân máu: Phải uống famciclovir ngay sau mỗi lần thẩm phân vì penciclovir bị lấy đi trong quá trình thẩm phân máu.

Không cần điều chỉnh liều ở người có chức năng gan còn bù (sinh khả dụng của penciclovir không bị ảnh hưởng trong viêm gan mạn tính, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát). Dược động học của famciclovir ở người suy gan mất bù chưa được nghiên cứu.

Chú ý: Cần tư vấn cho bệnh nhân mắc herpes sinh dục và bạn tình để có sự hiểu biết về bệnh, về sự lây truyền và phối hợp tốt trong điều trị, ngăn ngừa được sự lây truyền sang người lành và sang trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Các thuốc được đào thải nhờ quá trình bài tiết tích cực của ống thận (ví dụ: probenecid) có thể làm tăng nồng độ penciclovir trong huyết tương.

Các thuốc bị chuyển hóa nhờ aldehyd oxidase có thể có tương tác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30°C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa có báo cáo nào về dùng quá liều nặng famciclovir. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng. Một số trường hợp suy thận cấp được báo cáo, nhưng xảy ra ở người có bệnh thận từ trước và dùng liều không thích hợp.

Penciclovir có thể thẩm phân máu được. Nồng độ penciclovir trong huyết tương giảm khoảng 75% sau 4 giờ thẩm phân máu.

FAMOTIDIN

Tên chung quốc tế: Famotidine.

Mã ATC: A02B A03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H_2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 40 mg/5ml

Dạng thuốc tiêm: Lọ 20 mg bột đông khô, kèm ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famotidin ức chế cạnh tranh tác dụng của histamin tại thụ thể H_2 ở tế bào thành dạ dày, nên làm giảm thể tích bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản ban đêm và ban ngày, cũng như khi bị kích thích do thức ăn, do histamin hoặc pentagastrin. Hoạt tính đối kháng histamin ở thụ thể H_2 của famotidin phục hồi chậm, do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. So sánh theo phân tử lượng, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày do kích thích của famotidin mạnh gấp 20 - 150 lần so với cimetidin và 3 - 20 lần so với ranitidin. Mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày (đặc biệt vào ban đêm hoặc khi bị kích thích bởi thức ăn) của famotidin liên quan trực tiếp với liều lượng và thời gian dùng thuốc. Tổng thể tích bài tiết acid dạ dày giảm 55 - 65% sau khi uống một liều 20 mg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 - 20 mg, nhưng giảm nhiều nhất khi dùng đường tĩnh mạch 20 mg. Uống một liều 40 mg vào buổi tối ức chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Bài tiết acid ở dạ dày trong 24 giờ bị ức chế khoảng 70%.

Do làm giảm thể tích bài tiết acid dạ dày, famotidin gián tiếp gây giảm bài tiết pepsin (phụ thuộc liều). Famotidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày khi bị kích ứng bởi một số thuốc như aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Nồng độ famotidin từ 128 - 1024 microgam/ml là cần thiết để ức chế sự tăng trưởng của một số chủng *Helicobacter pylori*.

Dược động học

Sau khi uống, famotidin được hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chuyển hóa bước đầu ít, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%. Thức ăn có thể làm tăng nhẹ và các thuốc kháng acid có thể làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng không quan trọng trong lâm sàng. Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong khoảng 1- 4 giờ. Ức chế bài tiết acid thấy rõ trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Sau khi uống một liều 20 mg hoặc 40 mg, thời gian ức chế bài tiết từ 10 đến 12 giờ.

Khoảng 15 - 20% famotidin liên kết với protein huyết tương. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ là 2,5 - 4,0 giờ. Ở người suy thận có độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút, nửa đời thải trừ có thể hơn 20 giờ.

Một phần nhỏ famotidin bị chuyển hóa ở gan thành famotidin S-oxid không còn tác dụng. Thải trừ chủ yếu qua thận theo đường lọc qua cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Khoảng 25 - 30% liều uống hoặc 65 - 80% liều đưa qua đường tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Famotidin cũng tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Loét tá tràng thể hoạt động. Điều trị duy trì trong loét tá tràng.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh lý tăng bài tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison (thuốc ức chế bơm proton có hiệu quả hơn), đa u tuyến nội tiết.

Làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famotidin, các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Giảm triệu chứng khi dùng famotidin không có nghĩa loại trừ được khối u ác tính ở dạ dày.

Dùng thận trọng, điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa các liều dùng ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa hoặc nặng vì đã gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương ở các bệnh nhân này.

Điều trị bằng các thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày có thể làm tăng nguy cơ viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Khi tự điều trị (không có đơn thuốc) các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày, nếu thấy nuốt khó, nôn ra máu, phân đen hoặc có máu, hoặc các triệu chứng vẫn còn dai dẳng sau 2 tuần dùng thuốc, phải ngừng dùng thuốc và đến thầy thuốc khám bệnh. Không tự điều trị cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Famotidin qua được nhau thai. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng famotidin trong thời kỳ mang thai, vì vậy chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Famotidin bài tiết qua sữa mẹ. Vì có khả năng gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ, người mẹ phải quyết định ngừng cho con bú trong thời

kỳ dùng thuốc, hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Famotidin thường dung nạp tốt, không ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc, rất ít ảnh hưởng đến nồng độ prolactin huyết thanh và không có tác dụng kháng androgen. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao gấp đôi trong thời gian vài tháng có thể gây tăng prolactin máu và căng ngực. Đặc biệt ở trẻ em dưới 1 tuổi, triệu chứng kích động và nôn có xảy ra với tần xuất cao, có thể lên tới 14%.

Tác dụng không mong muốn khi dùng đường uống thường tương tự như khi dùng đường tĩnh mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, mệt mỏi, suy nhược.

Tim mạch: Loạn nhịp, nghẽn nhĩ - thất, đánh trống ngực, tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Enzym gan bất thường, buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu trong bụng, ợ nóng, đầy hơi, ợ hơi, khô miệng.

Phản ứng quá mẫn: Choáng phản vệ, phù mạch, phù mắt, phù mặt, mày đay, phát ban, xung huyết kết mạc.

Cơ xương: Đau cơ xương bao gồm chuột rút, đau khớp.

Thần kinh: Co giật toàn thân, rối loạn tâm thần như ảo giác, lú lẫn, kích động, trầm cảm, lo âu, dị cảm, mất ngủ, ngủ gà. Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận.

Thận: Tăng BUN hoặc nồng độ creatinin huyết thanh, protein niệu.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng bilirubin toàn phần trong huyết thanh. Thay đổi nồng độ protein và cholesterol huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Da: Rụng tóc, trứng cá, ngứa, khô da, đỏ ửng, kích ứng nhẹ tại vị trí tiêm.

Giác quan: Ù tai, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Liệt dương, chứng vú to ở đàn ông, suy giảm tình dục. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ tác dụng không mong muốn này ở những người bệnh dùng famotidin không lớn hơn những người dùng placebo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có thông tin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famotidin thường dùng đường uống. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm cho người bệnh ở trong bệnh viện trong trường hợp tăng tiết acid bệnh lý hoặc loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được. Có thể phối hợp với thuốc kháng acid để giảm đau nếu cần.

Đường uống:

Loét tá tràng thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ, hoặc có thể dùng mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần. Hầu hết bệnh khỏi trong vòng 4 tuần, một số cần điều trị dài hơn, trong 6 - 8 tuần.

Điều trị duy trì sau khi vết loét tá tràng cấp đã liền để giảm tái phát: Mỗi ngày uống một lần 20 mg vào giờ đi ngủ.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ. Hầu hết người bệnh có thể liền hoàn toàn vết loét trong vòng 8 tuần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Trào ngược dạ dày - thực quản:

Người lớn: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần, cho tới 6 tuần. Trường hợp viêm thực quản có trợt loét do trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần 20 hoặc 40 mg, ngày 2 lần, cho tới 12 tuần. Điều trị duy trì để giảm tái phát: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày 1 mg/kg, chia làm 2 lần, có thể tăng tới 40 mg, ngày 2 lần.

Trẻ dưới 1 tuổi: Có tài liệu ghi có thể dùng đường uống dạng hỗn dịch để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi:

Trẻ < 3 tháng: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg, cho tới 4 tuần.

Trẻ từ 3 tháng tới 1 tuổi: Mỗi lần uống 0,5 mg/kg, ngày 2 lần, cho tới 4 tuần.

Chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng trên 4 tuần ở trẻ dưới 1 tuổi.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị (hội chứng Zollinger-Ellison, đa u tuyến nội tiết):

Liều uống dựa trên đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Liều khởi đầu ở người lớn mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ uống một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh,

liều khởi đầu có thể cần cao hơn. Phải điều chỉnh liều theo từng người bệnh và thời gian điều trị kéo dài theo yêu cầu lâm sàng. Thông thường, khoảng liều uống mỗi lần từ 20 - 160 mg, cách mỗi 6 giờ. Liều tối đa có thể tăng tới 800 mg/ngày, chia làm nhiều lần, đã được dùng ở một số bệnh nhân nếu gặp bệnh nặng.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc): Để làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày xảy ra không thường xuyên, hoặc phòng các triệu chứng như vậy do thức ăn hoặc đồ uống ở trẻ em từ 12 tuổi trở lên, mỗi lần uống 10 - 20 mg, ngày 1 hoặc 2 lần. Khi dùng với mục đích phòng ngừa, uống trước khi ăn 10 phút - 1 giờ. Không tự điều trị quá 2 tuần.

Điều chỉnh liều ở người suy thận nặng:

Với người suy thận mức độ trung bình (hệ số thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) hoặc suy thận mức độ nặng (hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), liều famotidin có thể giảm xuống còn một nửa so với liều thông thường hoặc khoảng cách dùng thuốc phải kéo dài tới 36 - 48 giờ tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Đường tiêm:

Loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được:

Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho tới khi có thể uống được.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: 0,25 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút, cách 12 giờ một lần, tới tổng liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị: Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh cần liều khởi đầu cao hơn. Sau đó điều chỉnh liều theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa loãng 20 mg famotidin với natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác tới 5 hoặc 10 ml, tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 2 phút.

Truyền tĩnh mạch: 20 mg famotidin pha trong 100 ml dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác, truyền trong thời gian từ 15 đến 30 phút.

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ trường hợp suy thận.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid:

Thức ăn làm tăng nhẹ và thuốc kháng acid làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng các tác dụng này không ảnh hưởng quan trọng đến tác dụng lâm sàng. Famotidin có thể dùng đồng thời với thuốc kháng acid. Tuy nhiên, giống như các thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2 khác, tác dụng của famotidin trên pH dạ dày có thể ảnh hưởng tới hấp thu của một số thuốc khác.

Tác dụng đến sự thanh thải thuốc ở gan:

Khác với cimetidin và ranitidin, famotidin không ức chế chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P_{450} ở gan của các thuốc warfarin, theophylin, phenytoin, diazepam và procainamid. Famotidin cũng không tác động đến chuyển hóa, độ thanh thải và nửa đời của aminopyrin hay antipyrin.

Tránh dùng đồng thời famotidin với delavirdin, erlotinib, mesalamin.

Famotidin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của saquinavir.

Famotidin có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống nấm (dẫn xuất azol), atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, dasatinib, delavirdin, erlotinib, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir.

Tương tác thuốc - thức ăn: Hạn chế dùng thức ăn và đồ uống chứa nhóm xanthin. Tránh dùng rượu (có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và thuốc bột để pha hỗn dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng 25ºC (có thể trong khoảng 15 - 30ºC), tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Hỗn dịch uống đã pha bảo quản dưới 30ºC, tránh để đông băng. Hỗn dịch sau khi pha để được 30 ngày.

Thuốc tiêm: Trước khi dùng, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8ºC. Nếu bị đông băng, phải để tan đông ở nhiệt độ phòng.

Có thể pha loãng famotidin trong nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, Ringer lactat. Sau khi pha loãng, dung dịch tiêm famotidin phải được sử dụng ngay hoặc để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 48 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều cấp của famotidin. Các biểu hiện khi gặp quá liều tương tự như các tác dụng không mong muốn thường gặp trong lâm sàng.

Ở người bệnh tăng tiết dịch vị bệnh lý đã uống tới 800 mg famotidin/ngày cũng chưa thấy xảy ra các biểu hiện ngộ độc nặng.

Điều trị: Biện pháp thông thường là loại trừ thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa và theo dõi lâm sàng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

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

FENTANYL

Tên chung quốc tế: Fentanyl.

Mã ATC: N01A H01, N02A B03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm: 100 microgam, 200 microgam fentanyl citrat.

Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 100 mg/2 ml ; 500 mg/10 ml.

Miếng dán: Miếng dán giải phóng 25 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 50 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 75 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 100 microgam/giờ/trong 72 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fentanyl là một opioid tổng hợp. Fentanyl được dùng trước, trong và ngay sau mổ để giảm đau. Thuốc còn được dùng để phòng hoặc làm giảm thở nhanh và giảm cơn sảng cấp sau mổ. Fentanyl citrat được dùng theo đường tiêm để giảm lo âu và tiết nhiều mồ hôi trước khi mổ và được dùng để bổ sung cho gây mê toàn thân hoặc gây tê cục bộ. Fentanyl cũng rất có ích trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông. Fentanyl là thuốc giảm đau mạnh kiểu gây ngủ morphin, tác dụng giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin. Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress. Fentanyl giảm đau nhanh tối đa khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ, đồng thời ức chế hô hấp. Giống như các dạng opioid khác, fentanyl có thể làm cơ co cứng và tim đập chậm.

Dược động học:

Fentanyl được hấp thu tốt qua da, qua niêm mạc miệng, qua đường tiêm. Sau khi được tiêm tĩnh mạch liều tới 100 microgam, tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, tác dụng gây mê tối đa đạt sau vài phút và kéo dài 30 - 60 phút. Nếu được tiêm bắp thịt, tác dụng của thuốc xuất hiện sau 7 - 15 phút và kéo dài 1 - 2 giờ. Tác dụng ức chế hô hấp có thể tồn tại lâu hơn tác dụng giảm đau. Lượng fentanyl tồn dư trong cơ thể có thể làm tăng tác dụng của liều tiếp theo. Người ta cho rằng sự tái phân bố là nguyên nhân chính làm tác dụng ngắn của fentanyl. Sau khi được tiêm tĩnh mạch, fentanyl từ máu nhanh chóng tới phổi và cơ vân rồi tới các phần mỡ ở sâu hơn. Sau đó, thuốc lại từ các nơi này được chuyển từ từ vào vòng đại tuần hoàn. Liều cao hoặc nhiều liều nhắc lại có thể gây tích tụ thuốc và làm tác dụng của thuốc kéo dài. 80 - 85% thuốc gắn vào protein huyết tương (α_1-acid glycoprotein, albumin và lipoprotein). Phần fentanyl tự do trong huyết tương tăng khi cơ thể bị nhiễm acid. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định là 4 - 6 lít/kg.

Fentanyl được hấp thu qua niêm mạc miệng (25%) và chậm hơn ở niêm mạc ống tiêu hóa. Lượng thuốc được hấp thu ở ruột phụ thuộc vào từng cá thể (lượng nước bọt, nuốt nhiều hay ít). Sinh khả dụng và nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc do hấp thu ở ruột thấp hơn so với theo đường niêm mạc miệng. Nói chung, sinh khả dụng khi dùng viêm ngậm là khoảng 50%. Các tác dụng an thần, chống lo âu, giảm đau xuất hiện sau 5 - 15 phút, đạt tới đỉnh sau 20 - 50 phút, các tác dụng dược lý (ví dụ ức chế hô hấp) có thể kéo dài vài giờ sau khi dùng 1 liều.

Sử dụng miếng dán có mục đích làm giải phóng fentanyl ở mức tương đối ổn định là 25 microgam/giờ (trên miếng dán có diện tích 10 cm^2 hoặc 6,25 cm^2). Tuy nhiên, lượng thuốc được hấp thu tùy thuộc vào từng người. Trước hết, thuốc ngấm và bão hòa vào da ngay dưới chỗ dán; sau đó đọng ở các lớp trên của da. Nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng chậm, đạt mức ổn định sau 12 - 24 giờ và được duy trì tương đối hằng định trong thời gian dán thuốc còn lại (tổng thời gian là 72 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi dán. Thân nhiệt tăng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (nồng độ tăng thêm 1/3 khi thân nhiệt là 40°C). Nồng độ ổn định trong huyết thanh của thuốc sau khi dán liên tiếp thay đổi theo cá thể, phụ thuộc vào tính thấm của da và độ thanh thải thuốc của cơ thể.

Fentanyl còn được dùng trong gây mê ngoài màng cứng ở các cơ sở chuyên khoa.

Fentanyl được chuyển hóa mạnh ở gan (bởi isoenzym CYP3A4 ở cytochrom P_{450}) và ở niêm mạc ruột. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Fentanyl phân bố một phần trong dịch não tủy, nhau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Thuốc chỉ được dùng theo đúng chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc.

Chỉ định

Giảm đau trong và sau phẫu thuật.

Chú ý:

Dạng thuốc tiêm được dùng để làm giảm lo âu, an thần trước mổ và bổ trợ cho gây mê; trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nông.

Dạng viên ngậm được dùng để giảm đau mạn tính ở bệnh nhân bị ung thư có dung nạp opiat. Không dùng dạng này để giảm đau cấp tính, đau sau mổ cho người không dung nạp opiat do nguy cơ làm suy hô hấp.

Dạng miếng dán được dùng để điều trị đau mạn tính vừa, nặng cần giảm đau bằng opiat (ví dụ đau do ung thư) do các thuốc giảm đau khác không có tác dụng và cần dùng liên tục opiat trong thời gian dài. Chỉ dùng cho người có dung nạp opiat để tránh nguy cơ bị suy hô hấp có thể gây chết người.

Chống chỉ định

Ứ đọng đờm - suy hô hấp (nếu không có trang bị hỗ trợ hô hấp).

Đau nhẹ (trong trường hợp này, nên dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen, thuốc giảm đau không steroid).

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Các trường hợp bệnh phổi mạn tính.

Chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não.

Bệnh tim (nhịp tim chậm).

Trầm cảm.

Nghiện rượu, ma túy.

Người không dung nạp opiat (các tai biến hay xảy ra và nặng hơn ở người không dung nạp opiat).

Luôn luôn theo dõi đề phòng suy hô hấp, khi cần thì phải làm hô hấp nhân tạo.

Các loại thuốc dán có thể gây bỏng khi bệnh nhân cần chụp IRM, vì vậy phải bóc miếng dán trước khi đi chụp IRM.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau opioid có thể gây ức chế hô hấp của thai nhi, tác dụng này có thể kéo dài; bởi vậy không dùng cho phụ nữ mang thai. Với phụ nữ sắp sinh (2 - 3 giờ trước khi sinh), fentanyl chỉ được chỉ định trong các trường hợp thật cần sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng của mẹ và con. Có tài liệu khuyên không nên dùng.

Thời kỳ cho con bú

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù có trong sữa mẹ, nhưng ở liều điều trị fentanyl không gây tác động đối với trẻ đang bú. Có tài liệu khuyên không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sảng khoái.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.

Tiết niệu: Đái khó.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp, suy tâm thu.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngạt, thở nhanh.

Cơ xương: Co cứng cơ bao gồm cơ lồng ngực, giật rung cơ.

Mắt: Co đồng tử

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phản vệ, co thắt phế quản, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Co thắt thanh quản.

Tuần hoàn: Giảm nhịp tim và suy tim có thể tăng nếu người bệnh đang dùng thuốc điều trị kháng cholinergic, hoặc fentanyl kết hợp với các thuốc giãn cơ (hủy thần kinh đối giao cảm).

Có thể làm giảm nguy cơ cứng cơ nếu tiêm tĩnh mạch chậm và được chỉ định dùng các thuốc benzodiazepin trước khi dùng fentanyl. Có thể xảy ra suy hô hấp thứ cấp sau mổ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhịp tim chậm: Dùng atropin.

Suy hô hấp: Trong khi mổ, nếu suy hô hấp vẫn còn sau khi mổ thì phải hô hấp nhân tạo kéo dài. Ngoài ra có thể phải tiêm tĩnh mạch naloxon. Phải dò liều naloxon thật cẩn thận để đạt hiệu quả mong muốn mà không ảnh hưởng đến việc kiểm soát đau sau mổ hoặc không gây tác dụng không mong muốn khác như tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Liều khởi đầu có thể là 0,5 microgam naloxon/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch. Phải tiếp tục theo dõi suy hô hấp để tiêm bổ sung naloxon nếu cần. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể liên tục kiểm soát được các tác dụng không mong muốn của opioid.

Hạ huyết áp: Bồi phụ nước và điện giải. Đặt người bệnh ở tư thế máu dễ trở về tim, nếu điều kiện mổ cho phép. Nếu cần thiết, tiêm thuốc tăng huyết áp (trong hoặc sau mổ) và/hoặc naloxon (chỉ tiêm sau mổ).

Cứng cơ: Tiêm thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và hỗ trợ hô hấp hoặc có thể tiêm naloxon.

Những biện pháp hỗ trợ khác cần phải sử dụng nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Fentanyl chỉ dùng ở bệnh viện do cán bộ có kinh nghiệm về gây mê bằng đường tĩnh mạch, gây tê ngoài màng cứng và quen xử trí các tai biến của thuốc giảm đau opioid. Cơ sở phải có sẵn thuốc đối kháng opioid, thuốc hồi sức, phương tiện đặt nội khí quản và oxygen, trong và sau khi dùng fentanyl.

Với viên ngậm: Chỉ dùng kéo để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng (không quá 15 phút); đặt viên thuốc giữa má và cung lợi dưới; không nhai, nuốt viên thuốc; có thể chuyển viên thuốc sang phía má bên kia.

Với miếng dán: Phải dán trên chỗ da khô, da lành, không có long, không hở ra ngoài trời, bề mặt phẳng (vùng ngực, lưng, lườn, cánh tay; dùng tay ấn lên miếng dán trong 30 giây, đảm bảo cho toàn bộ miếng dán nhất là các góc đều tiếp xúc; với trẻ nhỏ và người có rối loạn ý thức thì phải dán miếng dán ở chỗ không thể bị bệnh nhân lấy ra và cho vào miệng.

Với vùng da dán thuốc: Không được cạo lông mà phải nhổ lông; chỉ rửa vùng này bằng nước sạch, không dùng xà phòng, dầu, dung dịch tẩy, cồn hay hóa chất để tránh bị kích thích. Sau khi dán thuốc, bệnh nhân có thể tắm, gội hay bơi nhưng cần tránh phơi nắng, tránh tắm nước nóng, tránh để vùng có dán thuốc bị chiếu nhiệt trực tiếp vì sẽ làm tăng hấp thu thuốc, có thể dẫn đến quá liều. Phải luân chuyển vị trí dán thuốc, không dán mãi ở 1 chỗ hoặc dán đè lên chỗ dán cũ.

Liều dùng:

Liều lượng dao động tùy theo phẫu thuật và đáp ứng của người bệnh.

Dùng cho tiền mê: 50 - 100 microgam có thể tiêm bắp 30 - 60 phút trước khi gây mê, tuy nhiên thường hay tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất từ 1 đến 2 phút.

Bổ trợ trong gây mê: Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tiểu, trung hoặc đại phẫu thuật và có hỗ trợ hô hấp hay không. Với người bệnh tự thở: 50 - 200 microgam, sau đó tùy theo tình hình có thể bổ sung 50 microgam, 30 phút sau. Với liều trên 200 microgam, suy hô hấp đã có thể xảy ra. Với người bệnh được hô hấp hỗ trợ có thể dùng liều khởi đầu từ 300 - 3 500 microgam (tới 50 microgam/kg thể trọng), sau đó từng thời gian bổ sung 100 - 200 microgam tùy theo đáp ứng của người bệnh. Liều cao thường áp dụng trong mổ tim và các phẫu thuật phức tạp về thần kinh và chỉnh hình có thời gian mổ kéo dài.

Giảm đau sau phẫu thuật, bồn chồn, nhịp tim nhanh, thở nhanh, sảng cấp: 50 - 100 microgam tiêm tĩnh mạch, có thể nhắc lại sau 1 - 2 giờ nếu cần.

Với người cao tuổi phải giảm liều.

Với trẻ em (từ 2 - 12 tuổi): Trường hợp không có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu từ 3 - 5 microgam/kg thể trọng, liều bổ sung 1 microgam/kg; trường hợp có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu có thể tăng lên là 15 microgam/kg thể trọng hoặc có thể dùng liều 2 - 3 microgam/kg.

Tương tác thuốc

Fentanyl citrat có những tương tác giống như tương tác của các opiat.

Sử dụng fentanyl đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 như một số kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), dẫn xuất azol (ví dụ: fluconazol, itraconazol, ketoconazol), các thuốc ức chế protease trong điều trị HIV (như fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir), amiodaron, aprepitant, diltiazem, nefazodon, verapamil, nước bưởi có thể làm tăng sinh khả dụng và làm giảm thanh thải fentanyl. Điều này có thể dẫn đến kéo dài tác dụng opiat của thuốc, kể cả ức chế hô hấp gây tử vong.

Ngược lại, dùng fentanyl đồng thời với các thuốc kích thích CYP 3A4 có thể làm giảm tác dụng của fentanyl.

Tác dụng giảm đau của fentanyl tăng bởi các tác nhân ức chế thần kinh trung ương như: Rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin.

Tác dụng trên đường tiêu hóa của fentanyl làm giảm hấp thu một số thuốc: Mexiletin, metoclopramid.

Huyết áp giảm mạnh thường xảy ra khi phối hợp fentanyl với thuốc chẹn beta-adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm fentanyl citrat bền khi bảo quản ở điều kiện thường, tránh ánh sáng.

Hỗn hợp trộn fentanyl với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% có độ ổn định trong 30 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 23ºC.

Phải giữ bao bì lành lặn, xa tầm với của trẻ.

Tương kỵ

Fentanyl citrat tương kỵ với thiopenton, methohexiton natri.

Kết tủa sẽ tạo thành khi tiêm truyền fentanyl phối hợp với droperidol ngay sau khi tiêm nafcilin natri.

Fentanyl citrat tương hợp với dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp ngộ độc, để người bệnh nằm thoải mái, điều trị suy hô hấp và sốc.

Sau đó dùng thuốc giải độc naloxon hydroclorid: 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch, nhắc lại sau mỗi 2 - 3 phút, có thể dùng với liều 10 mg. Naloxon có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch.

Thông tin quy chế

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

Thuốc gây nghiện.

FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole.

Mã ATC: D01A C15; J02A C01.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén, viên nang 50 mg, 100 mg, 150mg, 200 mg; lọ 350 mg, 1400 mg bột tinh thể để pha 35 ml hỗn dịch; hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.

Dạng tiêm (chỉ dùng để truyền tĩnh mạch): Lọ 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch dextrose 5%, lọ 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới.

Fluconazol có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P_{450} 14-alpha-demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P_{450} của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P_{450} của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochom P_{450} của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú.

Phổ kháng nấm:

Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis, Candida* spp*., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton* spp*., Histoplasma capsulatum, Microsporum* spp. và *Trichophyton* spp..

In vitro, fluconazol không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus*; *Scopulariopsis* (bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*) thường kháng fluconazol.

Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

Dược động học

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng

độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 10 ngày. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol khác (ví dụ như ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng của pH dịch vị.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương; Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỷ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỷ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời thải trừ khoảng 30 giờ (dao động trong khoảng 20 - 50 giờ), và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm phân.

Chỉ định

Fluconazol được chỉ định trong điều trị các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces, Coccidioides immitis* và *Histoplasma,* một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân…) gây ra bởi *Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton.*

Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.

Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan…), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida, Cryptococcus, Histoplasma*, *Coccidioides immitis*) ở người bệnh nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluconazol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dừng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân.

Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *C. albicans*), bao gồm *C.krusei*, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dị dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỷ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các tác dụng không mong muốn thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%), mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần dừng thuốc tương tự giữa hai nhóm. Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với tác dụng không mong muốn vì thuốc đã được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens - Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali máu, phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Do hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa nên liều uống thuốc hàng ngày cũng bằng liều truyền tĩnh mạch. Nói chung chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol cho người bệnh không dung nạp hoặc không thể dùng thuốc bằng đường uống.

Chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol một lần/ngày, với tốc độ truyền không quá 200 mg/giờ.

Thời điểm uống fluconazol không liên quan đến bữa ăn.

Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não do *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

Liều dùng:

Liều cho người lớn:

Nấm Candida:

Miệng - hầu: Uống 50 mg, 1 lần/ngày trong 7 đến 14 ngày hoặc dùng liều cao: Ngày đầu 200 mg, uống 1 lần; những ngày sau: 100 mg/ngày, uống 1 lần, trong thời gian ít nhất 2 tuần.

Thực quản: Giống như liều ở trên, trong ít nhất 3 tuần và thêm ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Nấm toàn thân: Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 mg/lần/ngày, trong thời gian ít nhất 4 tuần và ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Một số người bệnh bị nấm *Candida* đường niệu và màng bụng có thể dùng liều 50 - 200 mg/ngày.

Âm hộ - âm đạo: Uống một liều duy nhất 150 mg.

Nấm da

Uống 50mg, 1 lần/ngày, kéo dài đến 6 tuần

Viêm màng não do Cryptococcus:

Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 - 400 mg/lần/ngày. Điều trị ít nhất 10 - 12 tuần sau khi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính.

Dự phòng nhiễm nấm:

Để phòng ngừa nấm *Candida* ở bệnh nhân ghép tủy hoặc bệnh nhân ung thư, liều fluconazol khuyên dùng là 400 mg/lần/ngày. Với người bệnh được tiên đoán sẽ giảm bạch cầu hạt trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính ít hơn 500/mm^3), phải bắt đầu uống fluconazol dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục uống 7 ngày nữa sau khi lượng bạch cầu trung tính đã vượt quá 1000/mm^3.

Để dự phòng nhiễm nấm trên bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch, liều fluconazol là 50 - 400 mg/ngày đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều cho trẻ em:

Trẻ sơ sinh:

2 tuần đầu sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 72 giờ/lần.

2 - 4 tuần sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 48 giờ/lần.

Trẻ em:

Dự phòng: 3 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm bề mặt và 6 - 12 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm toàn thân.

Điều trị: 6 mg/kg/ngày. Trong các trường hợp bệnh dai dẳng có thể cần tới 12 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Không được dùng quá 600 mg mỗi ngày.

Liều cho người suy thận:

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Tỷ lệ% liều khuyên dùng**
> 50	100
< 50 và không kèm thẩm tách máu	50
Người bệnh thẩm tách máu	100 sau mỗi lần thẩm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thẩm phân máu xong vì mỗi lần thẩm phân kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%.

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

Tương tác thuốc

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrom P_{450} cần thiết cho chuyển hóa rifabutin.

Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang

dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol. (Tuy nhiên, astemizol hiện nay không còn được lưu hành trên thị trường)

Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophylin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương:

Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biểu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol

Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biểu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén fluconazol trong các đồ đựng kín và giữ ở nhiệt độ thích hợp từ 15ºC đến 30ºC.

Bảo quản bột fluconazol để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ dưới 30ºC. Sau khi pha chế, không cần giữ các hỗn dịch ở tủ lạnh và tránh làm đông băng. Hỗn dịch này bền vững trong 14 ngày, khi giữ ở nhiệt độ từ 5ºC đến 30ºC; quá thời gian này thuốc phải loại bỏ không được dùng.

Fluconazol truyền tĩnh mạch được đựng trong các chai thủy tinh hoặc chai nhựa và giữ ở nhiệt độ thích hợp giữa 15ºC và 30ºC và ổn định trong 24 tháng (chai thủy tinh) hoặc 18 tháng (chai nhựa) sau ngày xuất xưởng.

Tương kỵ

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Nếu chẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quá liều thì phải đưa người bệnh đến bệnh viện và giám sát cẩn thận ít nhất 24 giờ, phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ kali huyết và làm các xét nghiệm về gan, thận.

Nếu có bằng chứng tổn thương gan hoặc thận, người bệnh phải nằm viện cho đến khi không còn nguy hiểm có thể xảy ra cho các bộ phận này.

Trong 8 giờ đầu sau khi dùng thuốc nếu không có biểu hiện quá liều hoặc dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác không giải thích được thì có thể không cần giám sát tích cực nữa. Phải theo dõi tình trạng hô hấp, tuần hoàn cho đến khi người bệnh tỉnh táo, thở bình thường và mọi thứ ổn định.

Trường hợp quá liều trầm trọng nên tiến hành thẩm phân máu.

Thông tin quy chế

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

FLUTICASON PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Fluticasone propionate.

Mã ATC: D07A C17, R01A D08, R03B A05.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem 0,05%; thuốc mỡ 0,005%; thuốc xịt mũi 0,05%; thuốc phun sương dùng để hít mỗi liều: 44 microgam, 110 microgam và 220 microgam fluticason propionat; thuốc bột để hít liều cố định: 50 microgam/liều, 100 microgam/liều, 250 microgam/liều; thuốc bột để hít có salmeterol xinafoat: 100 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 250 microgam fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat; 500 fluticason và 50 microgam salmeterol xinafoat mỗi lần hít.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluticason propionat là một corticosteroid tổng hợp có nguyên tử fluor gắn vào khung steroid. Fluticason propionat chủ yếu có tác dụng của glucocorticoid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là sự phối hợp 3 tính chất quan trọng: chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc một phần do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid giảm viêm bằng cách làm ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bổ thể, đối kháng tác dụng của histamin và sự giải phóng kinin từ các cơ chất, giảm tăng sinh các nguyên bào sợi, giảm lắng đọng colagen và sau đó giảm tạo thành sẹo ở mô.

Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống phân bào ở nguyên bào sợi da và biểu bì.

Fluticason propionat là corticosteroid dùng tại chỗ có độ thanh thải bước đầu qua gan rất lớn, dẫn đến khả dụng sinh học toàn thân rất thấp. Điều đó làm giảm nguy cơ tác dụng phụ toàn thân sau khi dùng thuốc theo đường hít, ngay cả khi hít với liều rất cao.

Điều trị hen: Viêm là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của hen, hiệu quả trong điều trị hen của glucocorticoid là do tác dụng chống viêm của thuốc.

Glucocorticoid không có tác dụng trong điều trị cơn hen cấp, nhưng rất cần để ngăn ngừa những cơn hen mới. Dạng phun sương dùng theo đường hít của fluticason propionat được chỉ định để điều trị duy trì phòng ngừa cơn hen. Thuốc còn được chỉ định cho những người bệnh cần phải dùng corticosteroid theo đường uống để điều trị hen; theo thời gian, nhiều người trong số họ có thể giảm liều hoặc không cần dùng corticosteroid theo đường uống.

Những người bệnh hen mà cần phải dùng chất chủ vận beta 2- adrenergic như salbutamol hoặc terbutalin từ 4 lần/tuần trở lên, cũng cần phải điều trị lâu dài với

glucocorticoid theo đường hít. Với mục đích này ta nên chọn những glucocorticoid có tác dụng toàn thân rất ít như fluticason propionat.

Những người bệnh hen đã được điều trị duy trì bằng glucocorticoid theo đường hít cho thấy triệu chứng hen được cải thiện và giảm được số lần phải "điều trị cấp cứu" bằng thuốc chủ vận beta - adrenergic.

Fluticason propionat có tác dụng tương đối nhanh và cải thiện được tình trạng hen trong vòng 24 giờ sau khi hít thuốc, mặc dù vẫn chưa đạt được tác dụng tối đa trong 1 - 2 tuần hoặc lâu hơn sau khi bắt đầu điều trị. Sự cải thiện, có nghĩa là giảm tính tăng phản ứng của phế quản, có thể tiếp tục trong một số tháng. Với mọi người bệnh, cần phải điều chỉnh về liều thấp nhất có hiệu quả, khi hen đã ổn định, để giảm tác dụng phụ. Những người bệnh mà không đáp ứng đủ với liều ban đầu sau 2 tuần điều trị có thể dùng liều cao hơn. Sự an toàn và hiệu quả khi hít fluticason propionat vượt quá liều khuyến cáo vẫn chưa được xác định.

Điều trị thất bại thường do hít không đúng kỹ thuật, vì vậy điều rất quan trọng là thầy thuốc phải huấn luyện cho người bệnh biết cách sử dụng đúng. Sử dụng buồng hít khi dùng liều cao corticosteroid theo đường hít sẽ làm giảm tác dụng phụ và cải thiện hiệu quả hít.

Điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc theo mùa: Tác dụng của fluticason propionat trong điều trị viêm mũi dị ứng là do thuốc làm giảm giải phóng các chất trung gian gây viêm, các chất đó tạo ra các triệu chứng dị ứng như ngứa, hắt hơi, chảy nước mũi và phù.

Người bệnh phải sử dụng thuốc theo khoảng cách đều đặn như hướng dẫn vì hiệu quả điều trị tùy thuộc vào việc sử dụng thuốc đều đặn.

Các triệu chứng thường nhẹ bớt trong vòng 12 - 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc, tuy nhiên ở một số người bệnh phải tới 2 - 4 ngày sau mới đạt được hiệu quả điều trị tối đa.

Có thể cần phải điều trị thêm bằng uống các thuốc kháng histamin và/hoặc dùng tại chỗ thuốc chống ngạt mũi cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng.

Ở một số người bị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, đặc biệt những người đang có bệnh hen, có thể cần phải điều trị đồng thời liên tục với corticosteroid theo đường uống hoặc hít qua vùng miệng, thuốc giãn phế quản, kháng histamin, chống ngạt mũi để đạt được hiệu quả tối đa.

Có thể xảy ra giảm nhanh tác dụng chống viêm của các corticosteroid khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tới được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, sự hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thấm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân. Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Sinh khả dụng tương đối của thuốc sau khi phun mũi trung bình là dưới 2%. Nếu được hít theo đường miệng thì thuốc vào máu qua phổi và khả dụng sinh học của thuốc là 18%.

Qua da, niêm mạc mũi, và phổi, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào cơ, gan, da, ruột, và thận. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn sẽ được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không thay đổi và dưới dạng chất chuyển hóa qua thận, một lượng nhỏ chất chuyển hóa (dưới 5%) được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh hen.

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi dị ứng theo mùa, gây ra bởi lắng đọng dị nguyên trên niêm mạc mũi dẫn đến phản ứng quá mẫn tức thì.

Polyp mũi.

Bệnh phổi mạn tính gây tắc nghẽn (COPD) có viêm phế quản mạn tính (kết hợp với salmeterol xinafoat).

Các bệnh về da:

Eczema: Eczema atopi, eczema tiết bã, eczema hình đĩa.

Viêm da, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh.

Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến mảng lan rộng).

Liken phẳng, lupus ban đỏ hình đĩa.

Bệnh khác: Fluticason propionat còn được dùng theo đường uống để điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhiễm nấm ở vùng bôi thuốc.

Loét ở vùng bôi thuốc.

Herpes, thủy đậu.

Không sử dụng thuốc với mục đích làm giảm co thắt phế quản cấp cho người bệnh hen.

Không dùng làm thuốc đầu tiên để điều trị cơn hen nặng hoặc những giai đoạn hen cấp khác cần phải dùng những biện pháp mạnh.

Không sử dụng thuốc vào niêm mạc mũi cho viêm mũi không dị ứng.

Không sử dụng thuốc bôi da cho trứng cá đỏ.

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm cơn hen xuất hiện trở lại.

Có thể gây suy tuyến thượng thận khi dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Không dùng tra mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Khi sử dụng thuốc phun niêm mạc mũi trong điều trị viêm mũi và thuốc hít trong điều trị hen:

Những người sử dụng fluticason propionat vài tháng hoặc lâu hơn có thể bị nhiễm nấm *Candida* hoặc những tác dụng phụ của thuốc lên niêm mạc mũi (khi dùng thuốc phun mũi) hoặc nhiễm nấm *Candida* ở họng (khi dùng theo đường hít để điều trị hen). Khi nhiễm nấm phát triển, cần điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cho người bệnh.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid theo đường hô hấp cho người nhiễm lao thể ẩn hoặc lao hoạt động ở đường hô hấp.

Vì glucocorticoid ức chế quá trình lành vết thương, những người vừa mới bị loét vách mũi, phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi không nên sử dụng fluticason propionat cho đến khi lành vết thương.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Khi dùng fluticason propionat trên mảng da rộng không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Những người bệnh bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.

Dùng fluticason propionat trên các vết thương nhiễm khuẩn mà không cho thêm kháng sinh thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn lan rộng.

Đối với trẻ em:

Trẻ em dễ bị suy giảm trục tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và mắc hội chứng dạng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy tuyến vỏ thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, khi dùng cho trẻ em phải hạn chế ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết dùng cho người mang thai có bệnh về da, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất.

Fluticason propionat còn được sử dụng cho người mang thai bị bệnh hen vì hen gây thiếu oxy dẫn đến nguy hiểm cho bào thai. Glucocorticoid với liều điều trị bình thường có nguy cơ thấp gây quái thai ở người. Liều cao corticosteroid dùng toàn thân có thể có nguy cơ thấp gây giảm sản thượng thận ở trẻ sơ sinh, nhưng có lẽ không có nguy cơ này khi dùng bất kỳ một dạng nào theo đường hít, đặc biệt khi dùng fluticason propionat.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú.

Khi điều trị thuốc tại chỗ cho người mẹ cho con bú, thuốc không gây tác hại cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Fluticason propionat ít gây tác dụng phụ, nhưng như tất cả các corticosteroid dùng tại chỗ, thuốc có thể gây quá mẫn hoặc kích thích tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Chảy máu cam, nóng rát mũi, nước mũi có máu, viêm họng, kích thích mũi và ngạt mũi.

Khác: Đau đầu.

Khi sử dụng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* họng miệng, kích thích họng, viêm họng, giọng khàn, ngạt mũi, viêm xoang, chảy nước mũi, đau xoang mũi, tổn thương ở miệng giống nhiễm *Candida*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: Đau đầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Hắt hơi, chảy mũi, khô mũi, viêm xoang, viêm phế quản, loét mũi, tổn thương vách mũi.

Khác: Chóng mặt, bệnh về mắt, vị khó chịu, buồn nôn, nôn, nổi mày đay.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Da: Teo da, vân da, nhiễm khuẩn thứ phát, nốt sần, viêm da ở mặt, da nhạy cảm, ngứa, khô da, bỏng, kích ứng, viêm nang, mụn trứng cá, trứng cá đỏ, giảm sắc tố da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Khi phun thuốc mũi, hoặc hít thuốc

Đường hô hấp: Nhiễm nấm *Candida* ở mũi và/hoặc họng, co thắt phế quản.

Khác: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Khi bôi thuốc trên da:

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận.

Da: Nổi ban, rậm lông, nhạy cảm.

Nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hít thuốc, khi đường hô hấp tăng phản ứng, có thể gây kích ứng không đặc hiệu, vì vậy cần phải hít salbutamol hoặc terbutalin để thông thoáng đường thở trước khi hít glucocorticoid.

Khản tiếng do nhiễm nấm *Candida* ở họng miệng là tác dụng phụ thường gặp. Có thể giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* bằng cách súc miệng và họng với nước sau mỗi lần hít thuốc và bằng cách dùng buồng hít để giảm đọng thuốc ở khoang miệng.

Cần quan tâm đặc biệt đối với những người bệnh chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng fluticason propionat đường hô hấp và cần theo dõi cẩn thận khả năng suy tuyến thượng thận cấp vì đã xảy ra tử vong do suy thượng thận ở người bị hen khi chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng corticosteroid theo đường hít ít có tác dụng toàn thân hơn.

Giống như với các thuốc khác điều trị hen dùng theo đường hít, có thể xảy ra co thắt phế quản có thở khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng fluticason propionat. Nếu xảy ra co thắt phế quản sau khi dùng thuốc, phải điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng nhanh theo đường hít, ngừng fluticason propionat và thiết lập điều trị thay thế.

Nếu có dấu hiệu suy trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc yếu mệt, nên ngừng thuốc hoặc giảm số lần dùng.

Ngừng thuốc nếu thấy có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Dùng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: Liều ban đầu và liều cao nhất của thuốc được khuyến cáo dựa trên điều trị hen trước đó, như sau:

Điều trị từ trước	Liều ban đầu	Liều tối đa
Chỉ dùng thuốc giãn phế quản	88 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Hít corticosteroid	88 - 220 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Uống corticosteroid	880 microgam, 2 lần hàng ngày	880 microgam, 2 lần hàng ngày

Từ 4 - 16 tuổi: 50 - 100 microgam, 2 lần hàng ngày, khi cần có thể điều chỉnh liều dùng của thuốc.

Trẻ em dưới 4 tuổi: Không nên sử dụng.

Dùng thuốc phun mũi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm:

Người lớn: Liều ban đầu khuyến cáo là 200 microgam/ngày (100 microgam cho mỗi bên mũi) dùng một lần hàng ngày hoặc chia thành 2 liều (dùng lúc 8 giờ sáng và 8 giờ tối), sau một số ít ngày đầu dùng thuốc có thể giảm liều và duy trì ở liều 100 microgam/ngày, dùng một lần.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 400 microgam.

Dùng thuốc cho thiếu niên và trẻ em trên 12 tuổi: Liều ban đầu là 100 microgam/ngày, nếu đáp ứng không đủ hoặc bệnh nặng có thể dùng liều 200 microgam/ngày, sau đó giảm xuống 100 microgam/ngày.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không nên dùng.

Dùng kem hoặc thuốc mỡ để điều trị các bệnh về da:

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 1 - 2 lần mỗi ngày, tùy theo tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng loại băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ẩm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc bôi trên mặt.

Thuốc kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc rỉ nước và các nếp gấp của cơ thể. Thuốc mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Để điều trị polyp mũi: Nhỏ 200 microgam vào mỗi lỗ mũi, ngày 1 đến 2 lần trong ít nhất từ 4 đến 6 tuần

Trước khi sử dụng thuốc: Đọc kỹ và làm theo đúng những hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời dạng thuốc xịt mũi fluticason propionat với những corticosteroid dùng theo đường hít và/hoặc theo đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ cường vỏ tuyến thượng thận và/hoặc ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Các thuốc tác động lên isoenzym 3A4 của cytochrom P_{450} ở gan ảnh hưởng lên chuyển hóa của fluticason.

Ketoconazol (liều 200 mg 1 lần/ngày) làm tăng nồng độ fluticason trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vỏ tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước. Trong trường hợp đó cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, ngừng dùng fluticason propionat. Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

Thông tin quy chế

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

FUROSEMID

Tên chung quốc tế: Furosemide.

Mã ATC: C03C A01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dung dịch uống 40 mg/5 ml, 10 mg/ml.

Thuốc tiêm 10 mg/ml, 20 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Furosemid là thuốc lợi tiểu dẫn chất sulfonamid thuộc nhóm tác dụng mạnh, nhanh, phụ thuộc liều lượng. Thuốc tác dụng ở nhánh lên của quai Henle, vì vậy được xếp vào nhóm thuốc lợi tiểu quai. Cơ chế tác dụng chủ yếu của furosemid là ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na^+- K^+- $2Cl^-$ ở đoạn dày của nhánh lên quai Henle, làm tăng thải trừ những chất điện giải này kèm theo tăng bài xuất nước. Thuốc cũng làm giảm tái hấp thu Na^+, Cl^- và tăng thải trừ K^+ ở ống lượn xa và có thể tác dụng trực tiếp cả trên ống lượn gần. Furosemid không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Furosemid làm tăng đào thải Ca^{2+}, Mg^{2+}, hydrogen, amoni, bicarbonat và có thể cả phosphat qua thận. Mất nhiều kali, hydro và clor có thể gây ra kiềm chuyển hóa. Do làm giảm thể tích huyết tương nên có thể gây ra hạ huyết áp nhưng thường chỉ giảm nhẹ.

Furosemid có tác dụng giãn mạch thận, giảm sức cản ở mạch thận và dòng máu qua thận tăng sau khi dùng thuốc. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết kèm với nhồi máu cơ tim cấp, sau khi tiêm tĩnh mạch furosemid, sức lọc cầu thận tăng tạm thời nhưng đáng kể, đồng thời giảm sức cản mạch ngoại biên và tăng lượng máu tĩnh mạch ngoại biên. Khi dùng liều cao ở bệnh nhân suy thận mạn, tốc độ lọc của cầu thận có thể tăng lên tạm thời. Nếu bài niệu quá mức do thuốc làm giảm thể tích huyết tương, có thể xảy ra giảm dòng máu qua thận và giảm tốc độ lọc cầu thận.

Furosemid ít tác động lên nồng độ glucose huyết hơn thiazid, tuy nhiên có thể gây tăng glucose huyết, có glucose niệu và thay đổi dung nạp glucose, có thể là kết quả của hạ kali máu.

Dược động học

Furosemid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 60 - 70%, nhưng hấp thu thay đổi và thất thường, bị ảnh hưởng bởi dạng thuốc, các quá trình bệnh tật và sự có mặt của thức ăn. Tuy nhiên, dù uống lúc đói hay no đáp ứng lợi niệu đều tương tự. Ở bệnh nhân suy tim, hấp thu furosemid còn thất thường hơn. Sinh khả dụng có thể giảm xuống 10% ở người bệnh thận, tăng nhẹ trong bệnh gan. Khi uống, tác dụng xuất hiện nhanh sau 1/2 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ

và duy trì tác dụng từ 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể chưa rõ ràng cho tới vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng của thuốc xuất hiện sau khoảng 5 phút, đạt mức tối đa trong vòng 20 - 60 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Chưa biết được nồng độ thuốc cần thiết trong huyết thanh để đạt được tác dụng lợi niệu tối đa, nhưng mức độ đáp ứng không tương quan với nồng độ đỉnh hoặc nồng độ trung bình của thuốc trong huyết thanh. Ở người suy thận nặng đáp ứng lợi niệu có thể kéo dài.

Tới 99% furosemid gắn vào albumin huyết tương. Phần furosemid tự do (không gắn) cao hơn ở người bị bệnh tim, suy thận và xơ gan. Furosemid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ từ 30 phút đến 120 phút ở người bình thường, kéo dài ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân suy gan, thận.

Furosemid qua được hàng rào nhau thai và phân phối vào sữa mẹ. Độ thanh thải của furosemid không tăng khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Phù trong suy tim sung huyết, bệnh thận và xơ gan. Hỗ trợ điều trị phù phổi cấp.

Đái ít do suy thận cấp hoặc mạn tính.

Tăng huyết áp, đặc biệt khi do suy tim sung huyết hoặc do suy thận. Điều trị hỗ trợ cơn tăng huyết áp.

Tăng calci huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với furosemid và các dẫn chất sulfonamid, ví dụ như sulfamid chữa đái tháo đường.

Giảm thể tích máu, mất nước, hạ kali máu nặng, hạ natri máu nặng

Tình trạng tiền hôn mê gan, hôn mê gan kèm xơ gan.

Vô niệu hoặc suy thận do các thuốc gây độc đối với thận hoặc gan.

Thận trọng

Theo dõi các chất điện giải, đặc biệt là kali và natri, tình trạng hạ huyết áp, bệnh gút, bệnh đái tháo đường, suy thận, suy gan. Tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng. Giảm liều ở người già để giảm nguy cơ độc với thính giác. Khi nước tiểu ít, phải bù đủ thể tích máu trước khi dùng thuốc.

Thận trọng khi dùng furosemid ở trẻ em, nhất là khi dùng kéo dài. Phải theo dõi cẩn thận cân bằng nước và điện giải. Trẻ sơ sinh thiếu tháng khi dùng furosemid có thể có nguy cơ bị bệnh còn ống động mạch. Furosemid chiếm chỗ của bilirubin tại vị trí gắn albumin, phải dùng thận trọng ở trẻ em bị vàng da. Độ thanh thải của furosemid ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với người lớn, nửa đời thải trừ trong huyết tương dài gấp 8 lần, phải tính toán khi dùng liều nhắc lại.

Tốc độ truyền tĩnh mạch không quá 4 mg/phút, chậm hơn ở bệnh nhân suy thận, hội chứng gan thận hoặc suy gan.

Thận trọng với những người bệnh phì đại tuyến tiền liệt hoặc đái khó vì có thể thúc đẩy bí tiểu cấp.

Dùng furosemid được coi là không an toàn ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, vì thường kèm với đợt cấp của bệnh.

Ở bệnh nhân giảm năng tuyến cận giáp, dùng furosemid có thể gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Furosemid có thể làm ảnh hưởng đến thai do làm giảm thể tích máu mẹ.

Các nghiên cứu trên động vật thấy furosemid có thể gây sảy thai, gây chết thai và mẹ mà không giải thích được. Có bằng chứng thận ứ nước xảy ra ở thai khi mẹ điều trị với furosemid. Không có đủ những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng furosemid trong thời kỳ có thai khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng furosemid trong thời kỳ cho con bú có nguy cơ ức chế bài tiết sữa. Nên ngừng cho con bú nếu dùng thuốc là cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn chủ yếu xảy ra khi điều trị liều cao, hay gặp nhất là mất cân bằng nước và điện giải, đặc biệt ở người suy gan, suy thận, sau khi dùng liều cao và kéo dài. Các dấu hiệu của mất cân bằng điện giải bao gồm đau đầu, tụt huyết áp, hoa mắt, chóng mặt, rối loạn thị giác, chuột rút, khô miệng, khát nước, yếu, mệt, ngủ lịm, buồn ngủ, không ngủ được, đái ít, loạn nhịp tim và rối loạn tiêu hóa. Giảm thể tích máu và mất nước có thể xảy ra, đặc biệt ở người già. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn, nguy cơ hạ kali huyết của furosemid có thể ít hơn lợi niệu thiazid. Khác với thiazid, furosemid làm tăng thải trừ calci trong nước tiểu và nhiễm calci thận đã được thông báo ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Giảm thể tích máu trong trường hợp điều trị liều cao. Hạ huyết áp thế đứng.

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải bao gồm giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.

Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết và bệnh gút

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Ban da, dị cảm, mày đay, ngứa, ban xuất huyết, viêm da tróc vảy, phản ứng mẫn cảm với ánh sáng (có thể nghiêm trọng)

Phản ứng quá mẫn: Viêm mạch, viêm thận kẽ, sốt.

Máu: Ức chế tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, glucose niệu (có thể ít hơn lợi niệu thiazid).

Viêm tụy và vàng da ứ mật (nhiều hơn thiazid).

Tai: Ù tai, giảm thính lực, điếc (nhất là khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa với liều cao, tốc độ nhanh). Điếc có thể không hồi phục, đặc biệt ở bệnh nhân dùng cùng các thuốc khác cũng có độc tính với tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Kiểm tra thường xuyên điện giải đồ. Bổ sung kali hoặc dùng kèm với thuốc lợi tiểu giữ kali khi người bệnh có nguy cơ cao hạ kali huyết. Tránh tiêm bắp hoặc tĩnh mạch nhanh và vượt quá liều thông thường điều trị 20 - 40 mg để giảm bớt nguy cơ gây ù tai, giảm thính lực, điếc.

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở não. Vì vậy không dùng để điều trị tăng huyết áp cho người cao tuổi.

Giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu ADR ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Furosemid thường dùng đường uống. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần bắt đầu tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc khi bệnh nhân không thể uống được.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong 1 - 2 phút. Dùng bằng đường uống ngay khi có thể. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch, tốc độ không quá 4 mg/phút ở người lớn. Để truyền tĩnh mạch, pha loãng furosemid trong các dung dịch natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc dextrose 5%, điều chỉnh pH lớn hơn 5,5 khi cần thiết.

Liều dùng:

Điều trị phù: Liều uống: Người lớn: Liều thông thường 20 - 80 mg, 1 lần trong ngày vào buổi sáng. Nếu không đáp ứng, cho liều tăng thêm 20 đến 40 mg mỗi lần, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới khi đạt được tác dụng mong muốn (bao gồm cả sụt cân). Sau đó, liều có hiệu quả có thể cho uống 1 - 2 lần mỗi ngày hoặc cho uống mỗi tuần 2 - 4 ngày liền. Để duy trì, có thể giảm liều ở một số người bệnh. Trong trường hợp phù nặng, có thể thận trọng điều chỉnh liều tới 600 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống thông thường 2 mg/kg, uống một lần trong ngày. Nếu cần liều có thể tăng thêm 1 hoặc 2 mg/kg, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới liều tối đa 6 mg/kg. Tuy vậy, thường không cần thiết phải vượt quá mỗi liều 4 mg/kg hoặc cho quá 1 - 2 lần mỗi ngày. Để duy trì, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều tiêm: Người lớn liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 20 - 40 mg, một liều duy nhất. Nếu không đáp ứng với liều đầu tiên, liều thứ hai và mỗi liều tiếp theo có thể tăng thêm 20 mg, nhưng không được cho trước 2 giờ mỗi lần, cho

tới khi đạt được đáp ứng lợi niệu mong muốn. Sau đó liều đơn có hiệu quả có thể cho 1 - 2 lần mỗi ngày.

Để điều trị phù phổi cấp ở người lớn, có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 - 2 phút liều 40 mg. Nếu trong vòng 1 giờ không thấy tác dụng, có thể tăng liều tới 80 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút. Ở người lớn có cơn tăng huyết áp, chức năng thận bình thường, có thể cho tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút liều 40 - 80 mg furosemid (cùng với thuốc giảm huyết áp khác); nếu chức năng thận giảm, có thể cần dùng liều cao hơn.

Đối với trẻ em, để điều trị phù phổi cấp hoặc phù do suy tim sung huyết hoặc do thận, liều khởi đầu thông thường là 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nếu cần, đối với phù không đáp ứng, liều có thể tăng thêm 1 mg/kg nhưng không cho sớm hơn 2 giờ, cho tới khi đạt được hiệu quả mong muốn. Thông thường liều 1 mg/kg đã cho đáp ứng thỏa đáng, ít khi phải dùng đến liều 2 mg/kg. Liều tiêm tối đa đối với trẻ em là 6 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, dùng liều cao như vậy có nhiều nguy cơ tiềm ẩn.

Điều trị tăng huyết áp: Liều thường dùng ở người lớn đường uống là mỗi lần 20 - 40mg, ngày 2 lần. Theo dõi chặt chẽ huyết áp khi dùng furosemid đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khi uống 40 mg, ngày 2 lần mà huyết áp không giảm, nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác hơn là tăng liều furosemid. Khi tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn, có thể cần dùng liều cao hơn. Liều uống có thể tăng đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn hoặc tác dụng không mong muốn trở nên không dung nạp được, liều tối đa gợi ý là 480 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nếu không đạt được đáp ứng đầy đủ với liều tối đa, dùng phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc thay thuốc.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em: Liều uống khởi đầu thường là 0,5 - 2 mg/kg, ngày một hoặc hai lần, sau đó có thể tăng lên đến 6 mg/kg/ngày khi cần thiết.

Điều trị tăng calci huyết:

Người lớn tăng nhẹ nồng độ calci huyết: Uống 120 mg/ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg, nhắc lại nếu cần thiết sau mỗi 1 - 2 giờ. Nếu mức độ nhẹ hơn, có thể dùng liều nhỏ hơn, cách 2 - 4 giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, cách nhau 4 giờ cho tới khi đạt yêu cầu.

Người cao tuổi có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc hơn.

Liệu pháp liều cao:

Suy thận cấp hoặc mạn: Furosemid liều cao đã dùng để điều trị bổ trợ cho liệu pháp khác để điều trị suy thận cấp hoặc mạn, bao gồm thẩm phâm màng bụng hoặc thận nhân tạo. Ở một số bệnh nhân, furosemid có thể trì hoãn nhu cầu thẩm phân, tăng khoảng cách cần làm thẩm phân, rút ngắn thời gian nằm viện hoặc cho phép đưa nước vào cơ thể tự do hơn đôi chút.

Người lớn: Có thể bắt đầu bằng uống 80 mg/ngày và tăng thêm 80 - 120 mg/ngày cho tới khi đạt yêu cầu. Khi cần thiết phải có lợi niệu ngay, liều uống khởi đầu 320 - 400 mg/ngày. Một số người bệnh đã uống tới 4 g/ngày. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch dao động từ 100 mg đến 2 g ở người lớn. Liều cao nhất tiêm tĩnh mạch là 6 g/ngày.

Trong khi dùng liệu pháp furosemid liều cao, nhất thiết phải kiểm tra theo dõi cân bằng nước - điện giải. Đặc biệt ở người bị sốc, phải đo huyết áp và thể tích máu tuần hoàn để điều chỉnh lại trước khi bắt đầu liệu pháp này. Liệu pháp liều cao này chống chỉ định trong suy thận do các thuốc gây độc cho thận hoặc gan và trong suy thận kết hợp với hôn mê gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi niệu khác: Làm tăng tác dụng của furosemid. Các thuốc lợi niệu giữ kali có thể làm giảm sự mất kali khi dùng furosemid (có lợi).

Kháng sinh: Cephalosporin làm tăng độc tính với thận, aminoglycosid làm tăng độc tính với tai và thận, vancomycin làm tăng độc tính với tai.

Muối lithi: Làm tăng nồng độ lithi trong máu, có thể gây độc. Nên tránh dùng nếu không theo dõi được nồng độ lithi huyết chặt chẽ.

Glycosid tim: Làm tăng độc tính của glycosid trên tim do furosemid làm hạ kali huyết. Cần theo dõi kali huyết và điện tâm đồ.

Thuốc chống viêm không steroid: Làm tăng nguy cơ độc với thận, giảm tác dụng lợi tiểu.

Corticosteroid: Tăng nguy cơ giảm kali huyết, đối kháng với tác dụng lợi tiểu.

Các thuốc chống đái tháo đường: Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của thuốc chống đái tháo đường. Cần theo dõi và điều chỉnh liều.

Thuốc giãn cơ không khử cực: Làm tăng tác dụng giãn cơ.

Thuốc chống đông: Làm tăng tác dụng chống đông.

Cisplatin: Làm tăng độc tính với tai và thận.

Các thuốc hạ huyết áp: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Nếu phối hợp cần điều chỉnh liều. Đặc biệt khi phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, huyết áp có thể giảm nặng.

Thuốc chống động kinh: Phenytoin làm giảm tác dụng của furosemid, carbamazepin làm giảm natri huyết.

Cloral hydrat: Gây hội chứng đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, toát mồ hôi.

Probenecid: Làm giảm thanh thải qua thận của furosemid và giảm tác dụng lợi niệu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương (clopromazin, diazepam, clonazepam, halothan, ketamin): Tăng tác dụng giảm huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc còn chất lượng thể hiện dung dịch không màu, thuốc viên màu trắng, thuốc biến màu là hỏng.

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30ºC, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Dung dịch tiêm truyền phải chuẩn bị trước khi dùng, có thể dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Dung dịch furosemid tiêm là dung dịch kiềm nhẹ, không được trộn lẫn hoặc pha loãng trong dung dịch glucose hoặc dung dịch acid, không được phối hợp bất cứ thuốc gì vào dịch truyền hoặc bơm tiêm có chứa furosemid.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Mất nước, giảm thể tích máu, tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải, hạ kali huyết, nhiễm kiềm giảm clor.

Xử trí: Bù lại lượng nước và điện giải đã mất. Kiểm tra thường xuyên điện giải trong huyết thanh, mức carbon dioxid và huyết áp. Phải đảm bảo dẫn lưu đầy đủ ở bệnh nhân bị tắc đường ra của nước tiểu từ trong bàng quang (như phì đại tuyến tiền liệt). Thẩm phân máu không làm tăng thải trừ furosemid.

Thông tin quy chế

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

GLIBENCLAMID

Tên chung quốc tế: Glibenclamide.

Mã ATC: A10B B01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg, 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén dạng vi tinh thể: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glibenclamid (ở Mỹ còn gọi là glyburid) là một sulfonylurê chống đái tháo đường dùng đường uống. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Tuy các thuốc sulfonylurê có tác dụng giảm glucose huyết nói chung giống nhau, nhưng có thể khác nhau về mức độ tác dụng đặc hiệu và các tác dụng này có thể thay đổi tùy theo thời gian điều trị. Cùng một lượng dùng, glibenclamid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất, một liều glibenclamid 5 mg tác dụng tương đương xấp xỉ 500 - 750 mg acetohexamid, 250 - 375 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 5 - 10 mg glipizid, hoặc 1 - 1,5 g tolbutamid.

Cơ chế chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường chưa được biết đầy đủ, làm giảm glucose huyết chủ yếu là do kích thích các tế bào beta của tuyến tụy tăng tiết insulin nội sinh. Nếu không còn tế bào beta tuyến tụy hoạt động, glibenclamid mất tác dụng. Ngoài ra, khi điều trị ngắn ngày, glucose huyết giảm còn do thuốc làm giảm lưu lượng glucose của gan vào máu và làm tăng tác dụng insulin đối với các tế bào đích ngoại biên.

Khi điều trị glibenclamid kéo dài, cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Dung nạp glucose vẫn tiếp tục được cải thiện do glibenclamid, tuy nồng độ insulin nội sinh giảm dần xuống mức như trước khi điều trị. Các tác dụng ngoài tụy tỏ ra đóng góp một phần đáng kể làm giảm glucose huyết. Nhiều tác dụng ngoài tụy đã được nghiên cứu nhưng tác dụng chính là gan giảm tạo glucose và tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên đối với insulin.

Dược động học

Glibenclamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thời gian xuất hiện tác dụng là 45 - 60 phút và đạt mức tối đa trong vòng 1,5 - 3 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 4 giờ, hoặc 2 - 3 giờ khi dùng ở dạng vi tinh thể. Thời gian tác dụng kéo dài 16 - 24 giờ, hoặc 12 - 24 giờ nếu dùng ở dạng vi tinh thể. Ở người đái tháo đường lúc no, tác dụng giảm glucose huyết khi uống một liều đơn glibenclamid buổi sáng kéo dài có thể tới 24 giờ. Có một vài chứng cứ cho thấy nồng độ glibenclamid trong huyết tương cần đạt được khoảng 30 - 50 nanogam/ml

để làm giảm glucose huyết. Glibenclamid liên kết nhiều (90 - 99%) với protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Glibenclamid được bào chế dưới dạng vi tinh thể có sinh khả dụng tốt. Glibenclamid chuyển hóa hoàn toàn ở gan, chất chuyển hóa chủ yếu cũng có tác dụng hạ glucose huyết yếu. Thể tích phân bố của glibenclamid khoảng 0,125 lít/kg. Nửa đời của glibenclamid trung bình 1,4 - 1,8 giờ (khoảng 0,7 - 3 giờ), và có thể kéo dài ở người suy gan hoặc suy thận. Thải trừ 30 - 50% liều qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa trong 24 giờ đầu, 50% qua mật rồi vào phân. Thuốc không thẩm phân được.

Chỉ định

Được chỉ định dùng cùng với chế độ ăn uống và luyện tập để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi không giải quyết được bằng chế độ ăn uống và luyện tập.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường có biến chứng: Nhiễm toan, tăng thể ceton, hôn mê.

Đái tháo đường khi có stress (thí dụ sốt cao, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn nặng): Tạm thời ngừng glibenclamid, thay bằng insulin.

Tổn thương nặng gan hoặc thận, thiếu dinh dưỡng nặng.

Các đợt diễn biến cấp của bệnh mạn tính.

Đái tháo đường typ 2 cho người dưới 18 tuổi.

Quá mẫn với glibenclamid, với bất cứ thành phần nào trong thuốc hoặc với các sulfonamid khác.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng glibenclamid vì, cũng như các sulfonylurê khác, có khả năng gây hạ glucose huyết rất nặng. Hạ glucose huyết có nhiều khả năng xảy ra khi ăn ít, tập luyện quá sức, kéo dài, hoặc khi uống rượu, hoặc khi dùng phối hợp thêm một thuốc làm giảm glucose huyết khác. Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra ở người cao tuổi, suy nhược, suy thận hoặc suy gan.

Glibenclamid có thể làm tăng cân, có thể do làm tăng tiết insulin (như vậy, có thể làm tăng sức thèm ăn. Cần chú ý đến chế độ ăn).

Phải theo dõi đều đặn lâm sàng và xét nghiệm, gồm có định lượng glucose trong nước tiểu và máu lúc đói, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả hoặc điều trị bị thất bại ngay từ đầu (dùng liều tối đa mà vẫn không giảm được glucose huyết) hoặc thất bại thứ phát (không kiểm soát được tăng glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải thận trọng dùng glibenclamid cho người thiếu hụt G_6PD vì có nguy cơ làm tan hồng cầu (thiếu máu huyết tán) do sulfonylurê.

Thận trọng khi dùng glibenclamid vì có mẫn cảm chéo giữa các sulfonylurê, sulfonamid.

Thời kỳ mang thai

Sulfonylurê có thể qua nhau thai và gây hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh. Do vậy, với người mang thai, phải thay glibenclamid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa biết glibenclamid có vào được sữa mẹ hay không, nhưng một vài thuốc đái tháo đường nhóm sulfonylurê khác đã thấy trong sữa. Do lo ngại hạ đường huyết nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ nên không dùng glibenclamid cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 2% người bệnh điều trị bằng glibenclamid có thể hiện phản ứng không mong muốn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Hạ glucose huyết.

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu toàn thể, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm mạch dị ứng.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da do viêm gan và/hoặc do ứ mật.

Mắt: Tổn thương thị giác tạm thời.

Vì nồng độ glucose huyết thay đổi sau khi bắt đầu điều trị bằng glibenclamid, nên người bệnh có thể có một giai đoạn giảm thị lực tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, hoặc tổn thương hệ tim mạch, hoặc khi điều trị bằng corticosteroid hoặc khi phẫu thuật, cần chuyển tạm thời sang dùng insulin.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ hạ glucose huyết nếu ăn uống không đủ, hoặc bỏ bữa mà vẫn dùng thuốc. Khi đó cần giảm liều. Nếu hạ glucose huyết tiến triển kéo dài, phải đến bệnh viện để bác sĩ theo dõi.

Việc điều trị đái tháo đường cần được kiểm tra đều đặn. Trước khi đạt được mức glucose huyết tối ưu, hoặc khi thay đổi chế phẩm chống đái tháo đường, hoặc khi dùng thuốc không đều đặn thì sự tỉnh táo nhanh nhẹn và khả năng phản ứng

của người bệnh có thể bị ảnh hưởng đến mức làm cho người bệnh không đối phó được kịp thời khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống, viên thông thường và viên vi hạt không tương đương về mặt sinh học, liều lượng phải điều chỉnh khi chuyển dùng từ viên này sang viên kia.

Thuốc thường uống 1 liều duy nhất vào buổi sáng (bữa sáng) hoặc bữa chính đầu tiên hoặc 30 phút trước khi ăn sáng. Nếu liều uống > 6 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Ít nhất hàng năm phải ngừng glibenclamid một lần để đánh giá xem thuốc còn hiệu quả không. Nếu thuốc hết hiệu quả trong thời gian điều trị duy trì, phải ngừng thuốc này.

Mục đích điều trị: Giữ nồng độ glucose trong huyết tương trước khi ăn (lúc đói) khoảng 70 - 130 mg/decilít và cao nhất sau khi ăn (1 - 2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn) dưới 180 mg/decilít nồng độ HbA_{1c} < 7%.

Liều dùng:

Người lớn, uống:

Người bệnh chưa điều trị bao giờ: Viên nén thông thường: Liều đầu tiên thông thường: 2,5 - 5 mg/ngày.

Người cao tuổi, suy nhược, suy dinh dưỡng, suy thận hoặc suy gan: 1,25 mg/ngày.

Điều chỉnh liều tùy theo dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị; mỗi lần tăng không được vượt quá 2,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần.

Liều duy trì: 1,25 - 20 mg/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Liều > 10 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Viên dạng vi tinh thể: Liều đầu tiên: 1,5 - 3 mg/ngày. Đối với người dễ bị hạ glucose huyết: Bắt đầu từ 0,75 mg/ngày; tăng mỗi lần không quá 1,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần. Liều duy trì 0,75 - 12 mg/ngày. Liều tối đa: 12 mg/ngày. Liều > 6 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Người bệnh chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác sang dùng glibenclamid. Nói chung, không cần giai đoạn chuyển tiếp; thuốc chống đái tháo đường đang dùng có thể ngừng ngay và cho glibenclamid liều ban đầu 2,5 - 5 mg/ngày. Không được vượt quá 5 mg/ngày. Đối với clorpropamid, do nửa đời thải trừ kéo dài, để tránh biến chứng hạ glucose huyết, có thể nghỉ thuốc 2 - 3 ngày trước khi cho glibenclamid hoặc phải giám sát hạ glucose huyết trong 2 tuần đầu chuyển thuốc.

Người bệnh chuyển từ insulin sang dùng glibenclamid: Liều đầu tiên phụ thuộc vào liều insulin đã dùng trước kia, theo bảng sau:

Liều insulin đã dùng hàng ngày trước đây (đơn vị)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng bình thường)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng vi tinh thể)	Thay đổi liều insulin (sau khi dùng glibenclamid)
< 20	2,5 - 5	1,5 - 3	Không tiếp tục dùng
20 - 40	5	3	Không tiếp tục dùng
> 40	5 (tăng từng 1,25 - 2,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	3 (tăng từng 0,75 - 1,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	Giảm liều insulin đến 50% (giảm liều insulin cùng với tăng liều glibenclamid)

Tương tác thuốc

Thuốc nên tránh dùng với bosentan vì có thể gây tăng tác dụng của bosentan và giảm tác dụng của glibenclamid.

Các thuốc làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các sulfonamid, salicylat, phenylbutazon, các thuốc chống viêm không steroid, fluoroquinolon, các dẫn chất cumarin, các thuốc chẹn beta, các chất ức chế monoaminoxydase, cimetidin, ranitidin, perhexilin, cloramphenicol, clofibrat và fenofibrat, sulfinpyrazon, probenecid, pentoxifylin, cyclophosphamid, azapropazon, các tetracyclin, các chất ức chế men chuyển đổi angiotensin, rượu, fluconazol, miconazol, ciprofloxacin, enoxacin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, kháng sinh nhóm quinolon, clarithromycin.

Các thuốc làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrynic, các thuốc uống tránh thai có estrogen/gestagen, các dẫn chất phenothiazin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, các hormon giáp trạng và các corticosteroid, phenytoin, thuốc chẹn calci, rifampicin, isoniazid.

Tác dụng hạ glucose huyết cũng có thể bị ảnh hưởng khi phối hợp với các thuốc điều trị lao.

Glucose huyết tăng khi phối hợp glibenclamid với salbutamol, hoặc terbutalin (tiêm tĩnh mạch).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp glibenclamid có thể do uống quá liều hoặc do cố ý (tự tử) hay do bất cẩn (uống nhầm). Có người lớn uống liều trên 200 mg nhưng không bị tử vong, ngược lại có người chỉ dùng liều 2,5 - 5 mg đã bị hạ glucose huyết nặng và tử vong.

Triệu chứng: Triệu chứng nhiễm độc cấp glibenclamid là hạ glucose huyết gây nhức đầu, kích thích, bồn chồn, mồ hôi ra nhiều, mất ngủ, run rẩy, rối loạn hành vi và kém tỉnh táo, nhanh nhẹn; có thể rất nặng gây mất ý thức, co giật, hôn mê và tử vong. Hạ glucose huyết thường không kéo dài, nhưng trong một số trường hợp, có thể mất ý thức kéo dài tới 3 - 5 ngày (thường gặp ở người cao tuổi). Hạ glucose huyết kéo dài ngay cả khi đã được truyền tĩnh mạch dextran; trường hợp nặng thường xảy ra ở người suy thận và/hoặc suy gan.

Xử trí: Chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần phải được giám sát chặt cho tới khi chắc chắn hồi phục hoàn toàn. Phải theo dõi ít nhất 24 - 72 giờ sau khi tỉnh vì hạ glucose huyết có thể tái lại sau khi đã tỉnh.

Nếu người bệnh bị hạ glucose huyết nhẹ (chưa mất ý thức, không có biểu hiện thần kinh): Tích cực cho uống glucose, ăn đường (khoảng 20 - 30 g) và báo ngay cho thầy thuốc biết. Có thể ăn thêm đường sau 15 phút nếu thấy cần thiết, điều chỉnh liều glibenclamid và chế độ ăn, luyện tập.

Nếu hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật hoặc các biểu hiện thần kinh khác): Phải cho nhập viện ngay, điều trị cấp cứu. Cho tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch tiêm dextrose 50% (50 ml), tiếp theo cho truyền tĩnh mạch ngay dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền sao cho duy trì nồng độ glucose trong huyết tương trên 100 mg/decilít. Có khi cần phải tiêm tĩnh mạch thêm glucagon và/hoặc corticosteroid cách 3 giờ/lần, lấy máu để theo dõi glucose huyết trong 24 giờ đầu. Cần chú ý tránh làm tăng glucose huyết quá mức. Nếu có co giật, dùng thuốc chống co giật.

In vitro, than hoạt hấp thụ được glibenclamid.

Thông tin quy chế

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

GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

Mã ATC: A10B B07.

Loại thuốc: Sulfonylure - chống đái tháo đường.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg. Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glipizid là một thuốc uống chống đái tháo đường thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ 2. Giống như các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glipizid làm giảm nồng độ glucose trong máu ở người đái tháo đường typ 2 không phụ thuộc insulin và cả ở người không bị đái tháo đường. Tuy tác dụng làm giảm glucose huyết thường giống nhau giữa các loại sulfonylure khác nhau, các thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng. Trên cơ sở trọng lượng, glipizid là một trong những thuốc sulfonylure chống đái tháo đường mạnh nhất. Tuy chưa có mối quan hệ chính xác giữa các liều, liều hàng ngày glipizid 5 mg kiểm soát được nồng độ glucose huyết xấp xỉ cùng mức với liều hàng ngày acetohexamid 500 mg, clorpropamid hoặc tolazamid 250 mg, glyburid 2,5 - 5 mg, hoặc tolbutamid 0,5 - 1 g. Thời gian tác dụng của glipizid có thể kéo dài tới 24 giờ.

Cơ chế tác dụng chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường tuy còn chưa được xác định đầy đủ, nhưng các thuốc này, bao gồm cả glipizid, đầu tiên làm giảm nồng độ glucose huyết chủ yếu bằng kích thích các tế bào bêta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Nếu các tế bào bêta tuyến tụy không hoạt động, glipizid không hiệu quả. Glipizid cũng làm tăng tác dụng insulin ngoại biên ở các vị trí hậu thụ thể (có thể nằm trong tế bào) trong thời gian điều trị ngắn ngày.

Cơ chế tác dụng của glipizid trong điều trị lâu dài chưa được biết đầy đủ. Tác dụng kéo dài của glipizid đối với tiết insulin nội sinh không giống với đa số các sulfonylurê khác, nhưng tầm quan trọng về lâm sàng trong hiệu quả lâu dài của thuốc còn chưa được làm sáng tỏ. Tuy tác dụng này có thể góp phần cải thiện dung nạp glucose ở nhiều bệnh nhân khi được điều trị glipizid lâu dài nhưng chỉ có tác dụng này thôi thì có vẻ chưa đủ cho đáp ứng có hiệu quả và kéo dài của thuốc và dung nạp glucose có thể được cải thiện ở một số người bệnh mà không có tăng tiết insulin. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói thường không tăng trong điều trị glipizid kéo dài. Thuốc thường không làm thay đổi tiết glucagon. Trong khi điều trị kéo dài sulfonylurê, bao gồm cả glipizid, các tác dụng ngoài tuỵ về cơ bản đã góp phần vào tác dụng làm giảm glucose huyết của thuốc. Một số tác dụng ngoài tuỵ chính gồm có tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên với insulin và giảm tân tạo glucose ở gan. Có chứng cứ là glipizid làm tăng tác dụng ngoại vi của insulin ở vị trí hậu thụ thể (có thể trong tế bào) trong điều trị lâu dài, và tác dụng này tỏ ra là cơ chế tác dụng chính của liệu pháp kéo dài.

Tác dụng của glipizid đối với lipid máu ở người đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) có thể chỉ có sau khi đã kiểm soát được nồng độ glucose trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Glipizid hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Chuyển hóa bước đầu của glipizid rất ít và sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi uống khoảng từ 80 - 100%. Thức ăn làm chậm hấp thu glipizid nhưng không tác động đến nồng độ đỉnh đạt được trong huyết thanh hoặc mức độ hấp thu của thuốc.

Sau khi uống 1 liều đơn 5 mg glipizid lúc đói hoặc no, thuốc xuất hiện trong huyết tương hoặc huyết thanh trong vòng 15 - 30 phút và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương hoặc huyết thanh xấp xỉ 310 - 450 nanogam/ml và thường đạt được trong vòng 1 - 3 giờ (dao động 1 - 6 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường chậm 20 - 40 phút ở người no so với người đói. Thuốc có thể phải trải qua tuần hoàn ruột - gan. AUC của glipizid tăng theo liều lượng tăng. Nếu uống viên glipizid giải phóng chậm, thời gian đạt được nồng độ ổn định của glipizid trong huyết tương chậm khoảng 1 - 2 ngày ở người cao tuổi so với người trẻ hơn. Sau khi uống viên glipizid giải phóng chậm ở người đái tháo đường typ 2 và người bệnh dưới 65 tuổi, phải ít nhất vào ngày thứ năm sau khi uống, mới đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Tuy chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ glipizid trong huyết tương và tác dụng làm giảm đường huyết của thuốc, nồng độ insulin trong huyết tương chỉ tăng khi nồng độ glipizid trong huyết tương bằng 200 nanogam/ml hoặc cao hơn.

Phân bố: Phân bố glipizid vào các mô và dịch ở người chưa được biết rõ. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho chuột, nồng độ thuốc cao nhất đạt được ở gan và máu còn nồng độ thấp hơn thấy ở phổi, thận, tuyến thượng thận, cơ tim, tuyến nước bọt, mỡ sau vai; không phát hiện được thuốc ở não hoặc tủy sống. Ở người, một lượng nhỏ thuốc phân bố vào mật và một lượng rất nhỏ phân bố vào hồng cầu và nước bọt. Không rõ glipizid có vào sữa mẹ không. Thể tích phân bố ở gian trung tâm trung bình 4,2 - 4,6 lít (dao động: 3,5 - 13,2 lít) và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 10,2 - 11,7 lít (dao động: 4,6 - 15,1 lít), như vậy gợi ý là thuốc phân bố chủ yếu vào dịch ngoài tế bào.

Ở nồng độ 9 - 612 nanogam/ml, glipizid gắn vào protein huyết tương khoảng 92 - 99%. Glipizid ít có ái lực gắn vào albumin huyết thanh hơn so với glyburid. Không giống một số sulfonylurê chống đái tháo đường khác (như acetohexamid, clorpropamid, tolazamid, tolbutamid), glipizid cũng giống glyburid chủ yếu gắn vào protein không do ion; hậu quả là glipizid có thể ít bị đẩy khỏi vị trí gắn bởi các thuốc khác gắn mạnh vào protein có tính chất ion.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ glipizid huyết thanh giảm theo 2 pha. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho người khoẻ mạnh hoặc người đái tháo đường có chức năng thận và gan bình thường, nửa đời của thuốc trung bình 8,4 -

36 phút (dao động: 4 - 36 phút) trong pha đầu, và 2,1 - 3,6 giờ (dao động: 1,1 - 3,7 giờ) trong pha cuối. Sau khi uống ở người khỏe hoặc người bị đái tháo đường hoặc chức năng thận và gan bình thường, nửa đời đào thải cuối cùng của glipizid trung bình 3 - 4,7 giờ (dao động: 2 - 7,3 giờ). Nửa đời đào thải cuối cùng của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid dao động từ 2 đến 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận và gan bình thường. Nồng độ glipizid huyết thanh có thể tăng ở người bệnh suy thận hoặc gan. Nửa đời bán thải cuối của glipizid không chuyển hóa có vẻ tăng ít ở người bệnh có chức năng thận kém. Nửa đời bán thải cuối của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid có thể kéo dài trên 20 giờ ở người có chức năng thận kém; tuy nhiên, các chất chuyển hóa của glipizid được coi là không có hoạt tính, nên ít có ý nghĩa lâm sàng, ít nhất là đối với người bệnh có suy thận vừa.

Glipizid hầu như hoàn toàn chuyển hóa ở gan. Glipizid và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu vào nước tiểu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng được đào thải vào phân, hầu như qua mật, chỉ có một lượng rất nhỏ có thể đào thải vào phân dưới dạng không đổi sau khi uống. Phần lớn thuốc đào thải vào nước tiểu trong vòng 6 - 24 giờ đầu sau khi uống.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi tăng glucose huyết không kiểm soát được bằng điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với glipizid, các sulfonylurê khác hoặc sulfonamid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 phụ thuộc insulin, đặc biệt đái tháo đường thiếu niên, đái tháo đường nhiễm toan - thể ceton, tiền hôn mê do đái tháo đường.

Suy thận hoặc suy gan nặng.

Phẫu thuật, mang thai, cho con bú: Khi đó phải dùng insulin thay thế.

Thận trọng

Chung:

Hạ glucose huyết: Tất cả các sulfonylurê đều có thể gây hạ đường huyết trầm trọng. Vì vậy, phải chọn đúng người bệnh, tìm liều thích hợp và hướng dẫn sử dụng thuốc là các điều quan trọng để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Phải giám sát chặt chẽ người cao tuổi, suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc suy thận hay suy gan và liều lượng glipizid phải được điều chỉnh cẩn thận ở những người bệnh này. Suy gan hoặc thận có thể làm tăng nồng độ glipizid trong máu và suy gan có thể làm giảm khả năng tạo glycogen, cả 2 yếu tố này làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết trầm trọng. Uống rượu, hoạt động, tập luyện kéo dài, lao động nặng, ăn ít không đủ calo, dùng nhiều thuốc chống đái tháo đường, suy tuyến thượng thận hoặc tuyến yên đều rất dễ gây hạ glucose huyết. Hạ glucose huyết rất khó nhận ra ở người cao tuổi, người đang dùng thuốc chẹn bêta.

Khi người bệnh đã có lượng đường máu ổn định nhưng bị các stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật phải ngừng ngay glipizid và thay bằng insulin.

Phải giám sát, đánh giá đều đặn lâm sàng và xét nghiệm bao gồm định lượng glucose máu và nước tiểu, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả và để phát hiện điều trị thất bại nguyên phát (không giảm được glucose huyết thỏa đáng khi đã dùng liều tối đa khuyến cáo) hoặc điều trị thất bại thứ phát (mất kiểm soát nồng độ glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải ngừng glipizid, khi thấy thuốc không còn tác dụng khi đang điều trị duy trì (thất bại thứ phát).

Phải thông báo, hướng dẫn đầy đủ về bệnh đái tháo đường, nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích của liệu pháp glipizid và các điều trị khác. Cần nhấn mạnh chế độ ăn là chính, glipizid không thay thế được chế độ ăn mà chỉ hỗ trợ. Cần giải thích cho người bệnh về thất bại tiên phát và thứ phát khi điều trị sulfonylurê uống chống đái tháo đường.

Phải ngừng thuốc khi thấy vàng da ứ mật hoặc có tác dụng phụ về da kéo dài trong thời gian điều trị glipizid.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng cho người mang thai. Trong trường hợp này, thay glipizid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù không biết glipizid có thải qua sữa hay không, nhưng một số sulfonylurê thải được qua sữa, vì vậy cần thận trọng khi điều trị glipizid ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, cảm giác đầy bụng, táo bón, nóng rát ngực.

Ngoài da: Ban đỏ, mày đay, mẫn cảm ánh sáng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù.

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết, hạ natri huyết, hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (tiểu tiện ít, gây ứ nước, giảm natri huyết và tác động đến hệ thần kinh). Nhưng đối với glipizid một số cho là có thể gây tăng bài niệu nhẹ.

Máu: Rối loạn tạo máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, suy tủy, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Gan: Vàng da, ứ mật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Glipizid thường được uống. Viên giải phóng chậm phải nuốt, không được nhai, nghiền hoặc chia nhỏ. Cần thông báo cho người bệnh khi thấy trong phân có một chất giống viên thuốc là bình thường. Viên glipizid giải phóng chậm thường uống ngày 1 lần vào bữa điểm tâm.

Viên glipizid thông thường uống một lần vào buổi sáng khoảng 30 phút trước bữa điểm tâm. Glipizid thường được khuyến cáo uống khoảng 30 phút trước một bữa ăn để giảm tối đa nồng độ glucose trong máu sau ăn. Uống glipizid mỗi ngày một lần với liều 15 - 20 mg có thể kiểm soát thỏa đáng nồng độ glucose trong máu suốt ngày ở phần lớn người bệnh ăn theo lối thông thường. Khi liều hàng ngày vượt quá 15 - 20 mg, phải chia làm nhiều liều trước các bữa ăn có đủ calo. Liều uống tối đa mỗi ngày 1 lần được khuyến cáo là 15 mg. Liều hàng ngày cao hơn 30 mg, chia làm 2 lần dùng trong thời gian dài đã từng được sử dụng an toàn.

Liều lượng:

Xác định liều glipizid phải dựa vào kết quả kiểm tra glucose trong máu và nước tiểu, phải tùy theo từng người bệnh để đạt được hiệu quả tối ưu. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ để xác định được liều tối thiểu glipizid có hiệu quả và để phát hiện thất bại tiên phát hay thứ phát của thuốc. Nếu liều lượng thích hợp không được thực hiện đúng, hạ glucose huyết có thể xảy ra. Đối với người bệnh thông thường đã được kiểm soát nồng độ glucose huyết tốt bằng chế độ ăn nhưng tạm thời bị mất kiểm soát thì có thể dùng ngắn ngày glipizid.

Liều khởi đầu ở người bệnh chưa được điều trị:

Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg mỗi ngày (viên thông thường hoặc viên giải phóng chậm), ở người cao tuổi hoặc người có bệnh gan là 2,5 mg (viên thông thường) hoặc 5 mg (viên giải phóng chậm) mỗi ngày. Liều khởi đầu phải thận trọng ở người suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc cao tuổi, hoặc chức năng thận, gan kém, vì nhiều khả năng có nguy cơ hạ glucose huyết. Liều lượng tiếp theo phải được điều chỉnh theo tính dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị của người bệnh; liều lượng điều chỉnh thường tăng mỗi ngày 2,5 đến 5 mg cách nhau ít nhất vài ngày (thường 3 đến 7 ngày) khi dùng viên thông thường. Nhà sản xuất viên giải phóng chậm khuyến cáo nếu nồng độ glucose huyết lúc đói được dùng để giám sát đáp ứng, điều chỉnh liều phải dựa vào ít nhất 2 trị số liên tiếp tương tự có được ít nhất 7 ngày sau điều chỉnh liều lần trước.

Liều duy trì: Thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân từ 2,5 - 40 mg/ngày. Đa số người bệnh cần 5 - 25 mg mỗi ngày nếu dùng viên thông thường, hoặc 5 - 10 mg mỗi ngày nếu dùng viên giải phóng chậm. Điều chỉnh liều khoảng 3 tháng 1 lần, dựa trên định lượng HbA_{1c} nếu dùng viên giải phóng chậm. Đối với người bệnh dùng liều đầu tiên 5 mg/ngày viên giải phóng chậm, liều lượng có thể tăng tới 10 mg/ngày sau 3 tháng nếu đáp ứng với glucose huyết không thỏa đáng, dựa trên

định lượng HbA_{1c}. Các liều tăng sau phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, dùng liều thấp nhất hiệu quả có thể.

Liều đầu tiên khi chuyển từ viên glipizid thông thường sang viên giải phóng chậm: có thể chuyển an toàn sang viên giải phóng chậm bằng tổng liều hàng ngày tương đương gần nhất sang liều uống 1 lần/ngày. Một cách khác, có thể bắt đầu liều đầu tiên 5 mg viên giải phóng chậm.

Liều đầu tiên khi chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác:

Chuyển từ sulfonylurê chống đái tháo đường uống sang glipizid: Không cần giai đoạn chuyển tiếp, thuốc dùng trước có thể ngừng ngay. Đối với clorpropamid, vì có nửa đời đào thải kéo dài, có nguy cơ giảm glucose huyết, nên cần theo dõi sát trong 2 tuần đầu trong giai đoạn chuyển tiếp khi dùng viên glipizid thông thường hoặc 1 - 2 tuần khi dùng viên giải phóng chậm.

Chuyển từ insulin sang glipizid: Nếu đang dùng liều insulin 20 đv/ngày hoặc thấp hơn, có thể chuyển thẳng sang liều glipizid thông thường đầu tiên được khuyến cáo và ngừng ngay insulin. Nếu liều insulin dùng cao hơn 20 đv/ngày, phải cho glipizid thông thường liều đầu tiên được khuyến cáo và liều insulin giảm khoảng 50%. Sau đó, cách nhau ít nhất vài ngày lại giảm liều insulin và liều glipizid xuống một lần, mỗi lần giảm từ 2,5 - 5 mg/ngày. Trong thời gian ngừng insulin, phải kiểm tra nước tiểu tìm đường và ceton 3 lần mỗi ngày. Nếu liều insulin cao hơn 40 đv/ngày, nên vào bệnh viện.

Phối hợp glipizid với các thuốc uống chống đái tháo đường khác:

Cũng như với các sulfonylurê khác, một số người bệnh điều trị đơn độc bằng glipizid không đạt được hiệu quả tốt, có thể phối hợp với một thuốc uống chống đái tháo đường thứ hai. Trong trường hợp này, liều glipizid được giữ như trước, liều thuốc kết hợp thứ hai phải dùng với liều thấp nhất được khuyến cáo, rồi tăng dần tới mức đạt hoặc phục hồi hiệu quả.

Tương tác thuốc

Tác nhân làm giảm tác dụng: Các thuốc chẹn bêta, cholestyramin, hydantoin, rifamicin, lợi tiểu thiazid, tác nhân kiềm hóa nước tiểu, than.

Tác nhân làm tăng tác dụng: Đối kháng thụ thể H_2, thuốc chống đông máu uống, androgen, thuốc chống nấm (miconazol, fluconazol), salicylat, gemfibrozil, sulfonamid, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, probenecid, ức chế MAO, methyldopa, digitalis glycozid, các tác nhân acid hóa nước tiểu, thuốc chống viêm không steroid.

Tác nhân làm tăng độc tính: Cimetidin làm tăng tác dụng hạ đường huyết.

Alcol: Tác dụng như disulfiram gây đỏ bừng, đau đầu, buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên glipizid trong lọ kín, tránh ánh sáng, dưới 30°C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đường huyết thấp, đau nhói môi và lưỡi, buồn nôn, ngáp, lú lẫn, kích động, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, co giật, sững sờ, hôn mê.

Xử trí: chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải được giám sát chặt cho tới khi phục hồi hoàn toàn.

Nếu chỉ có triệu chứng giảm đường huyết mà không mất ý thức hoặc tác dụng bất thường về thần kinh, phải tích cực cho uống glucose và điều chỉnh liều glipizid và bữa ăn cho thích hợp. Nếu giảm đường huyết nặng có hôn mê, co giật hoặc các tổn thương thần kinh khác, phải điều trị cấp cứu tại bệnh viện. Phải tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch dextrose 50% (thí dụ 50 ml), tiếp theo ngay là truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền đủ để duy trì nồng độ glucose huyết lớn hơn 100 mg/dl. Ở một số bệnh nhân, có thể phải cho thêm glucagon và/hoặc corticosteroid tĩnh mạch. Trong 24 giờ đầu, ít nhất cách 3 giờ 1 lần, phải kiểm tra glucose huyết. Phải tránh làm tăng glucose huyết quá cao. Nếu có co giật, phải cho thuốc chống co giật. *In vitro*, than hoạt hấp phụ tốt glipizid. Có thể cho than hoạt trong vài giờ sau khi uống quá liều. Vì glipizid gắn mạnh vào protein, thẩm phân có thể không làm tăng đào thải thuốc. Bệnh nhân cần phải được theo dõi ít nhất 24 - 48 giờ sau khi tỉnh vì hạ đường huyết có thể tái lại.

Thông tin quy chế

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

(Xem tiếp Công báo số 127 + 128)

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