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 125 + 126)

GLUCOSE

Tên chung quốc tế: Glucose/Dextrose

Mã ATC: B05C X01; V04C A02; V06D C01.

Loại thuốc: Dịch truyền/chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% glucose khan đẳng trương với huyết thanh; dung dịch ưu trương 10%; 15%; 30%; 40%; 50% đựng trong ống tiêm 5 ml, trong chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

Dạng bột dùng để pha uống.

Viên nén 10mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glucose là đường đơn 6 carbon, được dùng theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch để điều trị thiếu hụt đường và dịch. Glucose thường được dùng để cung cấp năng lượng theo đường tiêm cho người bệnh và dùng cùng với các dung dịch điện giải để phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp. Glucose còn được sử dụng để điều trị chứng hạ đường huyết. Khi làm test dung nạp glucose, thì dùng glucose theo đường uống. Các dung dịch glucose còn được sử dụng làm chất vận chuyển các thuốc khác.

Dung dịch có nồng độ glucose khan 5,05% hoặc nồng độ glucose monohydrat 5,51% được coi là đẳng trương với máu, bởi vậy, dung dịch glucose 5% hay được dùng nhất trong bồi phụ nước theo đường tĩnh mạch ngoại vi. Các dung dịch glucose có nồng độ cao hơn 5% là các dung dịch ưu trương và thường được dùng để cung cấp carbohydrat (dung dịch 50% dùng để điều trị những trường hợp hạ đường huyết nặng).

Dược động học

Sau khi uống, glucose hấp thu rất nhanh ở ruột. Ở người bệnh bị hạ đường huyết thì nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 40 phút sau khi uống. Glucose chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước, đồng thời giải phóng ra năng lượng.

Chỉ định

Làm test dung nạp glucose (uống).

Thiếu hụt carbohydrat và dịch.

Phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp.

Hạ đường huyết do suy dinh dưỡng, do ngộ độc rượu, do tăng chuyển hóa khi bị stress hay chấn thương.

Điều trị cấp cứu trong tình trạng có tăng kali huyết (dùng cùng với calci và insulin).

Điều trị nhiễm thể ceton do đái tháo đường (sau khi đã điều chỉnh đường huyết và phải đi kèm với truyền insulin liên tục).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp được glucose.

Mất nước nhược trương nếu chưa bù đủ các chất điện giải.

Ứ nước.

Kali huyết hạ.

Hôn mê tăng thẩm thấu.

Nhiễm toan.

Vô niệu.

Bị chảy máu trong sọ hoặc trong tủy sống (không được dùng dung dịch glucose ưu trương cho các trường hợp này).

Mê sảng rượu kèm mất nước, ngộ độc rượu cấp.

Không được dùng dung dịch glucose cho người bệnh sau cơn tai biến mạch não vì đường huyết cao ở vùng thiếu máu cục bộ chuyển hóa thành acid lactic làm chết tế bào não.

Thận trọng

Phải theo dõi đều đặn đường huyết, cân bằng nước và các chất điện giải. Cần bổ sung các chất điện giải nếu cần.

Không truyền dung dịch glucose cùng với máu qua một bộ dây truyền vì có thể gây tan huyết và tắc nghẽn.

Truyền glucose vào tĩnh mạch có thể dẫn đến rối loạn dịch và điện giải như hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết.

Truyền lâu hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch glucose đẳng trương có thể gây phù hoặc ngộ độc nước.

Truyền kéo dài hoặc nhanh một lượng lớn dung dịch glucose ưu trương có thể gây mất nước tế bào do tăng đường huyết.

Không được truyền dung dịch glucose ưu trương cho người bệnh bị mất nước vì tình trạng mất nước sẽ nặng thêm do bị lợi niệu thẩm thấu.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị đái tháo đường (truyền nhanh có thể dẫn đến tăng đường huyết), bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, thiếu thiamin, không dung nạp glucose, bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, sốc, chấn thương.

Thời kỳ mang thai

Dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

An toàn đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau tại chỗ tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng dung dịch glucose ưu trương thường có pH thấp.

Kích ứng tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch, hoại tử chỗ tiêm nếu thuốc thoát ra ngoài mạch.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn nước và điện giải (hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết).

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Phù hoặc ngộ độc nước (do truyền kéo dài hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch đẳng trương).

Mất nước do hậu quả của đường huyết cao (khi truyền kéo dài hoặc quá nhanh các dung dịch ưu trương).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều và/hoặc tiêm insulin, nếu đường huyết tăng cao hoặc có đường niệu.

Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải.

Điều chỉnh thể tích dịch truyền và tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch có thể thực hiện qua tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm lớn hơn. Chỉ định dùng qua đường tĩnh mạch ngoại vi khi chỉ cần nuôi dưỡng người bệnh trong một thời gian ngắn; hoặc khi bổ trợ thêm cho nuôi dưỡng theo đường tiêu hóa; hoặc khi người bệnh có nhiều nguy cơ tai biến nếu truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm. Các tĩnh mạch ngoại vi dễ bị viêm tắc, nhất là khi dung dịch có độ thẩm thấu lớn hơn 600 mOsm/lít, do đó không nên truyền vào tĩnh mạch ngoại vi các dịch truyền có nồng độ glucose cao hơn 10%. Nếu buộc phải truyền qua tĩnh mạch ngoại vi thì phải truyền chậm (tốc độ truyền dung dịch glucose 50% trong trường hợp này chỉ nên 3 ml/phút). Phải truyền các

dung dịch glucose ưu trương theo đường tĩnh mạch trung tâm vì ở đấy dung dịch glucose được pha loãng nhanh hơn, tuy vậy không nên truyền lâu dài và phải thay đổi vị trí truyền.

Trong nuôi dưỡng theo đường tĩnh mạch, có thể truyền dung dịch glucose đồng thời với các dung dịch có acid amin hoặc nhũ tương mỡ (truyền riêng rẽ hoặc cùng nhau bằng hỗn hợp "3 trong 1" chứa trong cùng một chai).

Cung cấp glucose cho người bệnh suy dinh dưỡng, hoặc người bệnh rối loạn chuyển hóa do stress sau mổ phải bắt đầu từ từ do khả năng sử dụng glucose của người bệnh tăng lên dần dần. Nhiều người bệnh được nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền bị tăng đường huyết. Cần phải xác định nguyên nhân và điều chỉnh bằng các biện pháp không phải insulin trước khi sử dụng insulin nếu có thể được. Cần truyền tốc độ đều đều không ngừng đột ngột, tránh thay đổi đường huyết.

Tùy trường hợp có thể dùng insulin kèm thêm ví dụ điều trị nhiễm toan do đái đường. Nếu dùng insulin thì phải theo dõi thường xuyên đường huyết của người bệnh và điều chỉnh liều insulin. Tuy insulin làm tăng tác dụng nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền, nhưng vẫn cần phải thận trọng khi dùng để tránh nguy cơ hạ đường huyết và do insulin làm tăng lắng đọng acid béo ở các mô dự trữ mỡ khiến cho chúng ít vào được các đường chuyển hóa quan trọng. Nếu cần thiết, có thể tiêm insulin vào dưới da hoặc vào tĩnh mạch, hoặc cho thêm vào dịch truyền nuôi dưỡng. Một khi người bệnh đã ổn định với một liều insulin nhất định thì tiêm insulin riêng rẽ sẽ có lợi hơn về kinh tế, tránh lãng phí phải bỏ dịch truyền khi cần thay đổi liều insulin. Dùng insulin người là tốt nhất vì ít ảnh hưởng đến miễn dịch nhất. Liều dùng insulin là theo kinh nghiệm và điều kiện thực tế (ví dụ có thể dùng một nửa hoặc một phần ba liều cần dùng ngày hôm trước cùng với dịch truyền nuôi dưỡng hàng ngày). Cần tôn trọng các bước chuẩn bị và pha dịch truyền để giảm thiểu biến động hoạt tính của insulin do hiện tượng hấp phụ gây ra.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy theo nhu cầu của từng người bệnh.

Phải theo dõi chặt chẽ đường huyết của người bệnh. Liều glucose tối đa khuyên dùng là 500 - 800mg cho 1 kg thể trọng trong 1 giờ.

Để làm giảm áp lực não - tủy và phù não do ngộ độc rượu, dùng dung dịch ưu trương 25 đến 50%.

Tương kỵ

Trước khi pha thêm bất kỳ một thuốc gì vào dung dịch glucose để truyền phải kiểm tra xem có phù hợp không.

Dung dịch chứa glucose và có pH < 6 có thể gây kết tủa indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản

Chế phẩm đóng trong lọ kín, ở nhiệt độ không quá 25ºC. Không đông lạnh.

Thông tin quy chế

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

GLYCEROL
(Glycerin)

Tên chung quốc tế: Glycerol (glycerin).

Mã ATC: A06A G04, A06A X01.

Loại thuốc: Nhuận tràng thẩm thấu, thuốc thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Glycerin 50% với kali sorbat trong tá dược lỏng và vị chanh.

Viên đạn trực tràng: 1 g; 1,2 g; 2 g; 2,1 g; 82,5% (các cỡ trẻ em và người lớn)

Dung dịch thụt trực tràng: 2,3 g; 5,6 g: 3 g; 9g.

Thuốc nhỏ mắt: Dung dịch 10mg/ml, dung dịch 1% (có chứa benzalkonium clorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycerol là một tác nhân loại nước qua thẩm thấu, có các đặc tính hút ẩm và làm trơn. Khi uống, glycerol, làm tăng tính thẩm thấu huyết tương, làm cho nước thẩm thấu từ các khoang ngoài mạch máu đi vào huyết tương.

Glycerol đã được uống để làm giảm tạm thời nhãn áp và thể tích dịch kính trước và sau phẫu thuật mắt và để phụ trị trong điều trị glôcôm cấp. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (10 - 30 phút), làm giảm tối đa nhãn áp khoảng 1 - 1,5 giờ sau khi uống 1 liều. Thời gian tác dụng kéo dài khoảng 5 giờ. Dung dịch uống thường có vị khó uống, có thể cho uống lạnh hoặc kèm hương vị để dễ uống.

Glycerol có thể dùng ngoài để giảm phù nề giác mạc, nhưng vì tác dụng là tạm thời nên chủ yếu chỉ được dùng để làm thuận lợi cho việc khám và chẩn đoán nhãn khoa (thuốc tra mắt Ophthalgan).

Glycerol đã được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch để giảm áp lực nội sọ trong các trường hợp bệnh nhồi máu não hoặc đột quỵ, hội chứng Reye, viêm màng não nhiễm khuẩn.

Glycerol thường được dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc dung dịch để tăng áp lực thẩm thấu trong đại tràng và do đó thúc đẩy thải phân khi táo bón. Thuốc thường có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút. Thuốc còn có tác dụng kích thích đại tràng tại chỗ, gây trơn và làm mềm phân.

Dược động học

Khi uống: Glycerol dễ dàng hấp thụ ở ống tiêu hóa.

Trực tràng: Hấp thu kém.

Chuyển hóa: Glycerol chuyển hóa chủ yếu ở gan, 20% chuyển hóa ở thận. Chỉ có một phần nhỏ thuốc không chuyển hóa đào thải vào nước tiểu. Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi uống trong vòng 60 - 90 phút.

Nửa đời thải trừ: 30 - 45 phút.

Chỉ định

Táo bón.

Giảm phù nề giác mạc, giảm áp lực nhãn cầu.

Giảm áp lực nội sọ (ít sử dụng trên lâm sàng).

Trẻ sơ sinh: Nhuận tràng để thúc đẩy bài tiết bilirubin bằng cách làm giảm tuần hoàn ruột - gan, giảm thời gian vận chuyển ở đường tiêu hóa và kích thích tống phân xu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với glycerol hoặc bất kỳ một thành phần nào của thuốc.

Phù phổi, mất nước nghiêm trọng, khó tiểu tiện.

Khi gây tê hoặc gây mê vì có thể gây nôn.

Thận trọng

Glycerol phải được dùng thận trọng đối với người bệnh bị bệnh tim, thận hay gan vì glycerol làm tăng gánh tuần hoàn gây phù phổi cấp. Glycerol có thể gây tăng đường huyết và đường niệu, vì thế cần thận trọng khi dùng cho người bệnh đái tháo đường.

Glycerol cũng phải dùng thận trọng với người bệnh bị mất nước, người bệnh cao tuổi.

Glycerol có thể gây kích ứng khi dùng tại chỗ. Trước khi dùng glycerol có thể dùng trước một thuốc tê.

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch glycerol vì có thể gây huyết tán, hemoglobin niệu và suy thận cấp.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của thuốc chưa được xác định.

Glycerol có thể sử dụng trong quá trình mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa được biết glycerol có vào sữa hay không, nhưng do tính an toàn của thuốc chưa được xác định nên phải thận trọng đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, lú lẫn và mất định hướng. Trường hợp nặng có thể gây mất nước trầm trọng, loạn nhịp tim, hôn mê nguy hiểm đến tính mạng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Tiêu hóa: Nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Thần kinh trung ương: Choáng váng, lú lẫn.

Nội tiết và chuyển hóa: Uống nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Các triệu chứng khác: Khát.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Tim mạch: Loạn nhịp tim

Thần kinh trung ương: Đau.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết, mất nước.

Cục bộ: Kích ứng trực tràng, đau rát, co rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi sử dụng tại chỗ hay ở trực tràng, glycerol có thể gây kích ứng. Có thể sử dụng một thuốc tê trước khi dùng glycerol tại chỗ để giảm khả năng gây phản ứng đau.

Liều lượng và cách dùng

Chữa táo bón qua đường trực tràng:

Mỗi lần dùng 1 liều đơn và không nên dùng thường xuyên, chỉ dùng khi cần thiết và thường không nên dùng quá 1 tuần. Thuốc nhuận tràng dùng trong thời gian dài phải có sự theo dõi của bác sĩ.

Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng khoảng từ 15 - 30 phút. Nếu thuốc không có tác dụng cũng không nên dùng thêm liều nữa.

Trẻ sơ sinh: Liều 0,5 ml/kg, dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Dùng 1 viên đạn trực tràng trẻ em nếu cần, hay 2 - 5 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng 1 viên đạn trực tràng người lớn nếu cần, hay 5 - 15 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Người lớn và trẻ em:

Giảm phù nề giác mạc trước khi khám: Mỗi 3 - 4 giờ nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mắt.

Giảm áp lực nhãn cầu: Uống với liều 1 - 1,8 g/kg thể trọng trước khi mổ 1 - 1,5 giờ, cách 5 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 30 phút và kéo dài trong vòng 4 - 8 giờ.

Giảm áp lực nội sọ: Uống với liều 1,5 g/kg/ngày, chia làm 6 lần hoặc 1 g/kg/lần, cách 6 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 60 phút và kéo dài trong vòng 2 - 3 giờ.

Tương tác thuốc

Không có thông tin

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch glycerol uống cần phải bảo quản trong bình kín ở nhiệt độ dưới 40°C (tốt nhất là 15 - 30°C). Cần tránh để đông lạnh.

Viên đặt trực tràng: Bảo quản ở lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh kết hợp với glycerol tạo thành một hỗn hợp gây nổ. Glycerol cùng với bismut subnitrat hay kẽm oxyd bị biến màu đen khi để ra ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể gây ỉa chảy nặng, nôn, loạn nhịp tim, kích ứng trực tràng, đau rát trực tràng và co rút, tăng đường huyết.

Trường hợp quá liều mạnh phải ngừng thuốc và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Thông tin quy chế

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

GLYCIN

Tên chung quốc tế: Glycine.

Mã ATC: B05C X03.

Loại thuốc: Dung dịch tưới rửa - Acid amin (không thiết yếu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glycin 1,5% để tưới, rửa;

Viên nén có nhiều thành phần hoạt chất khác nhau, trong đó có glycin;

Dung dịch để truyền tĩnh mạch (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol, các chất điện giải).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycin (acid aminoacetic) là một acid amin không thiết yếu, tham gia vào sự tổng hợp protein của cơ thể, creatin, acid glycocholic, glutathion, acid uric, hem.... Trong cơ thể, glycin bị giáng hóa theo nhiều đường.

Glycin dùng theo đường uống, dưới dạng acid amin không thiết yếu tự do nhằm bổ trợ cho dinh dưỡng. Đôi khi glycin được dùng kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày. Glycin cũng được dùng như một thành phần trong một số dạng bào chế của aspirin nhằm mục đích giảm kích ứng dạ dày.

Dung dịch glycin 1,5% trong nước là dung dịch nhược trương, không gây tan máu, không dẫn truyền điện và có chỉ số khúc xạ gần giống như của nước nên dung dịch này có lợi khi được dùng để tưới, rửa đường niệu - sinh dục trong một số phẫu thuật, đặc biệt trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, nhưng dung dịch có thể bị hấp thu vào cơ thể từ các tĩnh mạch bị cắt đứt. Do đặc tính không dẫn truyền điện nên dung dịch này có thể dùng trong phẫu thuật dùng dao điện.

Trong trường hợp không có chất sinh calo, glycin hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa chủ yếu bằng khử amin để thành amoniac và bằng trao đổi amin để thành các acid amino khác, chủ yếu là serin. Ở người có chức năng gan bình thường, không có hiện tượng tăng nồng độ amoniac trong máu.

Chỉ định

Tưới, rửa trong phẫu thuật: Là dung dịch được lựa chọn trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo và các khối u ở bàng quang. Bơm rửa bàng quang khi nội soi. Tưới rửa bàng quang trong và sau khi mổ bàng quang.

Dùng đường uống: Bổ trợ dinh dưỡng.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày.

Dùng đường tiêm (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol và các chất điện giải trong các dung dịch tiêm truyền): Phòng và điều trị thiếu protein. Hội chứng

kém hấp thu. Bổ trợ dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật lớn ở những người bệnh không được ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hay nhiều thành phần của chế phẩm.

Không được tưới, rửa dung dịch glycin cho người bệnh vô niệu.

Không được truyền tĩnh mạch dung dịch có chứa acid amin (trong đó có glycin) cho người bị bệnh gan nặng, suy tim sung huyết, người bị ứ nước, nhiễm toan, suy thận có nitrogen trong máu tăng cao, rối loạn chuyển hóa acid amin, người không dung nạp fructose và sorbitol, thiếu fructose 1,6-diphosphat, ngộ độc methanol, kali huyết cao (đối với các chế phẩm có chứa sorbitol và các chất điện giải).

Thận trọng

Hấp thu nhiều các dung dịch tưới rửa glycin vào máu có thể dẫn đến rối loạn cân bằng nước và điện giải, rối loạn tim mạch và phổi.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người suy gan, vì sự hấp thu và chuyển hóa glycin sẽ gây tăng amoniac huyết.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycin ở người có các rối loạn chức năng tim phổi và thận.

Nếu truyền quá nhanh, sẽ có triệu chứng không dung nạp và tăng đào thải qua thận dẫn đến mất cân bằng acid amin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hấp thu từ dung dịch tưới rửa vào máu trong quá trình phẫu thuật có thể gây ra rối loạn ở hệ tuần hoàn và thần kinh.

Hấp thu nhiều dịch có glycin khi tưới rửa bàng quang trong lúc cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng được gọi là hội chứng "cắt bỏ qua niệu đạo". Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: Đau ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, vô niệu, khó thở, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, bồn chồn, lẫn lộn, kích thích, đau đầu, co giật, ớn lạnh, rối loạn thị giác và mù. Nhồi máu cơ tim, hôn mê, đôi khi nguy hiểm tới tính mạng.

Có nguy cơ cao của hấp thu dịch từ các dung dịch tưới rửa dùng trong phẫu thuật nội soi ở đường tiết niệu. Nếu sự hấp thu vào máu xảy ra quá mức có thể dẫn đến tăng thể tích máu, tan máu và suy thận, kèm theo là giảm tạm thời natri, albumin và hemoglobin huyết thanh.

Hấp thu một lượng lớn dung dịch glycin có thể dẫn đến tăng amoniac trong máu do chuyển hóa nhanh. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng có thể là oxalat và chất này có thể ảnh hưởng lên chức năng thận.

Hấp thu từ các dung dịch tưới rửa vào máu có thể dẫn đến rối loạn về phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, các chất điện giải trong huyết thanh, glucose huyết, cân bằng acid - base.

Liều lượng và cách dùng

Tưới rửa

Dung dịch glycin 1,5% được dùng trong một số phẫu thuật, đặc biệt là phẫu thuật qua niệu đạo, vì nó không dẫn điện và trong suốt, tiện cho quan sát.

Dùng theo đường truyền tĩnh mạch: Liều lượng tùy theo từng trường hợp.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày: Có nhiều chế phẩm có thành phần hoạt chất khác nhau, liều dùng tùy theo từng chế phẩm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dung dịch tưới rửa ở nhiệt độ phòng, dưới 40°C, tránh để đông lạnh. Không được làm nóng dung dịch tưới rửa quá 66°C.

GONADORELIN

Tên chung quốc tế: Gonadorelin.

Mã ATC: H01C A01, V04C M01.

Loại thuốc: Hormon giải phóng gonadotropin tổng hợp (kích thích tiết gonadotropin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Gonadorelin acetat bột pha tiêm 0,8mg và 3,2mg/lọ.

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm: 100 microgam (base); 500 microgam (base)/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadorelin là một dạng tổng hợp của hormon giải phóng gonadotropin dưới đồi (GnRH). Thuốc này kích thích tổng hợp và giải phóng hormon kích nang trứng (FSH) và đặc biệt hormon tạo hoàng thể (LH) ở thùy trước tuyến yên. GnRH được tiết ra theo từng nhịp ngắt quãng (pulsatile) và được các hormon sinh dục kiểm soát. Hormon gonadotropin (LH và FSH) giải phóng từ tuyến yên để đáp ứng với gonadorelin sẽ kích thích các tuyến sinh dục tiết ra hormon sinh dục. Một liều đơn duy nhất gonadorelin có tác dụng làm tăng hormon sinh dục tuần hoàn trong máu; dùng liên tục dẫn đến giảm tổng hợp GnRH ở tuyến yên và cuối cùng là giảm tiết các hormon sinh dục.

Gonadorelin được dùng để phân biệt giữa tổn thương tuyến yên và dưới đồi ở người giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin. Gonadorelin cũng được dùng để chẩn đoán dạy thì sớm trung tâm (phụ thuộc GnRH) hoặc do ngoại biên.

Gonadorelin cũng được dùng để điều trị vô kinh và vô sinh do giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin.

Dược động học

Khi tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch một liều 100 microgam gonadorelin, nửa đời ban đầu là 2 - 10 phút; nửa đời cuối cùng là 10 - 40 phút. Thời gian tác dụng: 3 - 5 giờ. Được chuyển hóa nhanh thành những mảnh peptid không có hoạt tính sinh học, và thải trừ qua thận dưới dạng những chất chuyển hóa không có hoạt tính. Suy thận sẽ làm kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải của GnRH.

Chỉ định

Gonadorelin acetat bột pha tiêm được chỉ định để điều trị vô kinh và vô sinh dưới đồi nguyên phát.

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được sử dụng để chẩn đoán rối loạn chức năng của trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gonadorelin, thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào

của thuốc. Bệnh nặng lên do mang thai (thí dụ u prolactin ở tuyến yên). Người có đa nang buồng trứng hoặc nguyên nhân không rụng trứng ngoài nguyên nhân dưới đồi.

Adenom tuyến yên.

Thận trọng

Khi áp dụng để chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục, kết quả thử nghiệm với gonadorelin phải được phân tích bởi người có hiểu biết về sinh lý trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

Khuyến cáo người bệnh vô kinh do trọng lượng cơ thể béo phải điều trị cân nặng bằng chế độ ăn trước khi dùng thuốc.

Tuy trong y văn, thuốc này có thể tăng nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng cho tới nay các số liệu dịch tễ học chưa đầy đủ.

Phải khuyên người bệnh ngừng thuốc khi có triệu chứng đầu tiên về ban da, mày đay, tim đập nhanh, khó nuốt và khó thở, hoặc sưng có thể nghi do phù mạch. Không dùng gonadorelin đồng thời với những thuốc kích thích rụng trứng khác.

Dùng liệu pháp gonadotropin acetat phải được giám sát như sau:

Siêu âm buồng trứng trước khi điều trị, ngày thứ 7 và 14 sau khi điều trị.

Định lượng progesteron huyết thanh giữa thời kỳ hoàng thể.

Theo dõi lâm sàng chỗ tiêm.

Khám thực thể bao gồm tiểu khung mỗi khi đến khám định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay gonadorelin được dùng để kích thích phóng noãn mục đích có thai. Không dùng gonadorelin khi đã mang thai.

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin cho phụ nữ mang thai. Tuy vậy, kinh nghiệm cho thấy một số phụ nữ sau khi kích thích phóng noãn chu kỳ trước đã mang thai mà không biết, lại kích thích buồng trứng tiếp theo, chưa thấy có độc hại dị tật đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin ở người cho con bú. Không chỉ định gonadorelin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết và chuyển hóa: Bốc hỏa.

Da: Phát ban, cứng mô ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở bụng hoặc dạ dày.

Nội tiết: Tăng kích thích buồng trứng vừa phải, đa thai.

Liều lượng và cách dùng

Gonadorelin acetat để tiêm. Điều trị vô kinh dưới đồi nguyên phát dùng bơm tự động gián đoạn 5 - 20 microgam/trong vài giây đến 1 phút, cách 90 phút/1 lần:

Liều khuyên dùng là từ 5 đến 20 microgam mỗi lần, bơm trong vài giây, cứ 90 phút một lần. Nếu liều 5 microgam không đủ, hãy thử với liều 10 microgam trước khi chuyển sang liều 20 microgam. Tiêm gonadorelin bằng cách bơm theo nhịp vào tĩnh mạch hoặc dưới da, nhưng thường dùng tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bơm vài giây, cứ 90 phút một lần. Ống thông tĩnh mạch được đưa trong điều kiện vô khuẩn vào tĩnh mạch cẳng tay. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, rồi thêm 1.000 đơn vị quốc tế heparin.

Để tiêm dưới da, đưa ống thông vào dưới da, giữa khớp mu và rốn. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, không thêm heparin. Chuyển dung dịch đã pha vào dụng cụ chứa bằng chất dẻo vô khuẩn và bơm theo nhịp, dùng dụng cụ bơm và với một ống thông để liên tục. Quá trình bơm được lặp lại cứ 90 phút một lần. Lượng thuốc chứa trong dụng cụ đủ để điều trị trong 10 ngày, với cách dùng thông thường. Nếu rụng trứng không xảy ra, lại điều trị đợt nữa, kiểm tra điều trị bằng đo thân nhiệt và nếu có thể bằng siêu âm, và việc điều trị thường được tiếp tục vượt quá thời kỳ rụng trứng trong giai đoạn hoàng thể. Nhưng cũng có thể điều trị tiếp tục đến khi có kinh nguyệt hoặc tới khi cấy 1 trứng đã thụ tinh. Một cách khác, chức năng hoàng thể có thể được duy trì bằng tiêm bắp hCG (1500 đvqt) cách nhau 3 ngày, hoặc progesteron trong 14 ngày.

Gonadorelin hydroclorid để tiêm. Chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục.

Pha dung dịch tiêm: Dùng kỹ thuật vô khuẩn quy định, cho thêm 1 hoặc 2 ml dung môi cung cấp kèm với thuốc vào lọ 100 hoặc 500 microgam, tương ứng. Pha dung dịch ngay trước khi dùng. Loại bỏ dung dịch đã pha và dung môi không dùng đến.

Liều dùng

Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, 100 microgam (base). Lấy 1 mẫu máu 15 phút trước khi tiêm và sau khi tiêm lấy máu tĩnh mạch cách nhau đều đặn (15, 30, 45, 60 và 120 phút) để phân tích nồng độ LH huyết thanh.

Ghi chú: Ở phụ nữ, phải tiêm gonadorelin ở giai đoạn đầu chu kỳ kinh nguyệt (ngày 1 - 7), nếu có thể xác định được.

Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 2,5 microgam/kg cho tới tối đa 100 microgam (base).

Tương tác thuốc

Các corticosteroid, androgen, estrogen hoặc progestin có thể làm thay đổi các kết quả của thử nghiệm với gonadorelin do ảnh hưởng đến quá trình tiết gonadotropin của tuyến yên thông qua cơ chế tác động ngược.

Thuốc tránh thai uống hoặc digoxin có thể làm giảm nồng độ gonadotropin huyết thanh. Levodopa hoặc spironolacton có thể làm tăng nồng độ gonadotropin huyết thanh.

Metoclopramid hoặc phenothiazin có thể làm thay đổi đáp ứng với gonadorelin do làm tăng nồng độ prolactin huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Gonadorelin hydroclorid bột pha tiêm được bảo quản ở 15 - 25ºC. Gonadorelin acetat bột pha tiêm được bảo quản ở 8 - 20ºC. Thuốc tiêm gonadorelin đã pha được bảo quản ở phòng có điều hòa nhiệt độ và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng. Nếu xảy ra quá liều, cần thực hiện điều trị triệu chứng.

GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế: Gonadotropins.

Mã ATC:

Chorionic gonadotropin: G03G A01.

Human menopausal gonadotropin (menotropin): G03G A02.

Urofollitropin: G03G A04.

Follitropin alfa: G03G A05.

Follitropin beta (hormon tái tổ hợp FSH của người): G03G A06.

Serum gonadotropin: G03G A03.

Loại thuốc: Gonadotropin.

Dạng dùng và hàm lượng

Bột để pha tiêm (kèm dung môi):

hCG ống 1.500 đv, 2.000 đv, 5.000 đv, 10.000 đv.

Menotropin: 75 đvqt FSH + 75 đvqt LH/ống.

150 đvqt FSH + 150 đvqt LH/ống.

Follitropin alpha: 75 đv/ống, 150 đv/ống.

Follitropin beta: 50 đv/ống, 100 đv/ống, 150 đv/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadotropin (hoặc gonadotrophin) là những hormon điều hòa tuyến sinh dục do thùy trước tuyến yên tiết, gồm có FSH (hormon kích thích nang noãn) và LH (hormon hoàng thể hóa). Các gonadotropin này kích thích hoạt động bình thường của tuyến sinh dục và tiết hormon sinh dục ở cả nam và nữ. Trước đây gonadotropin được chiết xuất từ tuyến yên người nhưng hiện nay không dùng vì có khả năng bị ô nhiễm prion bệnh Creutzfeldt-Jacob.

Trong điều trị, một số dạng thuốc được dùng:

Gonadotropin nhau thai (hCG) được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai. Tác dụng của hCG là tác dụng của LH.

Menotropin (hMG) là gonadotropin lấy được từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh. Chế phẩm này chứa một lượng FSH và LH gần bằng nhau.

Hai chế phẩm trên (hCG, và hMG) chưa được tinh khiết nên chỉ được tiêm bắp để giảm các phản ứng mẫn cảm.

Urofollitropin (uFSH) chiết xuất được từ nước tiểu của người sau mãn kinh, là một chế phẩm FSH tinh chế đã loại bỏ được hầu hết LH. Chế phẩm này có thể tiêm dưới da.

Follitropin alpha và follitropin beta là hai chế phẩm tái tổ hợp FSH người (rFSH).

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của gonadotropin nhau thai (hCG) giống tác dụng của LH: Ở nam, CG kích thích tế bào Leydig của tinh hoàn biệt hóa và sản xuất androgen. Thuốc cũng làm các tế bào Sertoli của tinh hoàn biệt hóa và trưởng thành sớm, kích thích sản xuất androgen nên làm phát triển sớm đặc tính giới tính thứ phát ở trẻ nam tiền dạy thì và có thể làm tinh hoàn đi xuống nếu không có cản trở. Ở nữ, hCG gây phóng noãn (sau khi đã kích thích đầy đủ bằng FSH), làm phát triển thể vàng và kích thích bài tiết progesteron.

Menotropin (hMG), urofollotropin, follotropin alpha và beta tác dụng như FSH. Ở nữ, FSH kích thích và làm trưởng thành nang noãn và noãn. FSH tác động vào đầu chu kỳ kinh và tăng cho tới khi phóng noãn. FSH làm nang noãn trưởng thành một cách đặc biệt ngay cả khi có LH tăng tiết. Nếu vào cuối giai đoạn sinh nang noãn mà kết hợp cho hCG thì phóng noãn sẽ xảy ra. Ở nam, FSH có vai trò trong tạo tinh trùng.

Gonadotropin huyết thanh lấy được từ huyết thanh ngựa cái mang thai, hiện nay ít dùng.

Dược động học

Do bản chất là polypeptid, nên các chất gonadotropin này bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng dưới dạng tiêm. Sau khi tiêm bắp hCG, nồng độ CG (gonadotropin nhau thai) huyết thanh tăng trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh CG đạt được trong vòng 6 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ. Nồng độ CG huyết thanh bắt đầu giảm lúc 48 giờ và tiếp tục giảm tới mức không phát hiện được sau khoảng 72 giờ. Sau khi tiêm bắp CG, thuốc phân bố chủ yếu vào tinh hoàn ở nam và vào buồng trứng ở nữ; thuốc cũng có phân bố một lượng nhỏ vào các ống thận gần của vỏ thận.

Sự chuyển hóa chính xác của gonadotropin người lúc mãn kinh (menotropin) chưa được xác định đầy đủ. Nồng độ CG máu giảm theo 2 pha. Nửa đời trong pha đầu ($t_{1/2}$ alfa) khoảng 11 giờ và nửa đời pha cuối ($t_{1/2}$ beta) khoảng 23 giờ. Sau khi tiêm bắp CG liều điều trị, khoảng 10 - 12% liều bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; thuốc có thể tiếp tục phát hiện được trong nước tiểu tới 3 - 4 ngày. Sau khi tiêm bắp liều duy nhất menotropin, khoảng 8% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu.

Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, follitropin alpha và beta được hấp thu chậm, có sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70 đến 80%. Nồng độ đỉnh follitropin beta đạt được khoảng 12 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Nếu tiêm lặp lại, có tích lũy và đạt được trạng thái ổn định trong khoảng 3 - 4 ngày. Follitropin đào thải chậm ra ngoài cơ thể, nửa đời cuối nằm trong phạm vi từ 12 - 70 giờ. Khoảng 1/8 liều follitropin alpha đào thải vào nước tiểu.

Chỉ định

Dùng ở phụ nữ:

hCG dùng để gây phóng noãn và mang thai ở người vô sinh có nguyên nhân không phóng noãn thứ phát do suy tuyến yên (không do suy buồng trứng tiên phát)

và đã được điều trị thích hợp từ trước bằng FSH hoặc menotropin u khi nang phát triển do kích thích của FSH hoặc menotropin.

hCG cũng dùng phối hợp với menotropin và đôi khi với cả clomifen citrat như một thuốc phụ trợ trong phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác.

Dùng ở nam giới:

Vô sinh: hCG dùng phối hợp với menotropin để kích thích tạo tinh trùng ở người bị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin tiên phát hoặc thứ phát đã được điều trị trước bằng hCG một cách thích hợp.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì: hCG dùng để điều trị tinh hoàn ẩn không do tắc giải phẫu. Thông thường, hCG được coi làm tinh hoàn xuống ở người có tinh hoàn bị co kéo lên, nhưng đến tuổi dậy thì sẽ xuống. hCG có thể giúp ích trong chẩn đoán ở người không nắn thấy tinh hoàn để xem trong tương lai có phải cố định tinh hoàn không. Tinh hoàn xuống do thuốc thường chỉ tạm thời. Vì tinh hoàn không xuống rất hay trở thành ác tính, nên tất cả các tinh hoàn không xuống phải được điều trị bằng ngoại khoa. Thời gian điều trị phải bắt đầu trước tuổi dậy thì nhưng thời gian thích hợp nhất chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp CG nên bắt đầu vào 4 - 9 tuổi.

Điều trị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin ở một số người suy tuyến yên.

Chống chỉ định

Chống chỉ định hCG ở trẻ em dậy thì sớm, hoặc carcinom tuyến tiền liệt hoặc các u phụ thuộc androgen, người đã có phản ứng dị ứng với thuốc và người mang thai.

Chống chỉ định hCG trong trường hợp có quá kích thích buồng trứng do FSH.

Chống chỉ định menotropin ở nữ khi nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy buồng trứng tiên phát; rối loạn chức năng tuyến giáp hoặc tuyến thượng thận; tổn thương thực thể nội sọ như u tuyến yên; vô sinh không phải do không phóng noãn và suy tuyến yên; chảy máu bất thường đường sinh dục không rõ nguyên nhân; u nang buồng trứng hoặc to buồng trứng không do hội chứng buồng trứng đa nang; mang thai rõ hoặc nghi ngờ mang thai.

Menotropin chống chỉ định ở nam có nồng độ gonadotropin bình thường, chứng tỏ chức năng tuyến yên bình thường; nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy tinh hoàn tiên phát; hoặc vô sinh không phải do suy tuyến sinh dục bởi thiểu năng gonadotropin. Menotropin phải tránh dùng ở người chảy máu đường sinh dục bất thường, bị ung thư phụ thuộc hormon như ung thư vú, tử cung, tuyến tiền liệt, buồng trứng.

Thận trọng

CG: Vì androgen tiết ra do CG có thể dẫn đến giữ nước, nên phải dùng thận trọng CG cho người bị hen, co giật, đau nửa đầu, hoặc bệnh tim hoặc thận.

Nam trước tuổi dậy thì phải được giám sát cẩn thận, vì androgen tiết ra do CG có thể gây dậy thì sớm ở trẻ em điều trị bệnh tinh hoàn ẩn.

CG đặc biệt LH có thể gây nhiễu các xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng gonadotropin, Các phòng xét nghiệm phải xác định được mức độ phản ứng chéo với xét nghiệm gonadotropin và thầy thuốc đòi hỏi mức gonadotropin ở người bệnh đang dùng CG phải thông báo cho phòng xét nghiệm về điều trị này.

Chỉ các thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh mới được dùng CG phối hợp với menotropin và khi cơ sở đã sẵn có các phương tiện đánh giá thích hợp về lâm sàng và nội tiết. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ tại bệnh viện để phát hiện sớm các dấu hiệu buồng trứng to và/hoặc bị kích thích quá mức.

Giảm năng tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu hoặc u tuyến yên phải được điều trị bằng phương pháp thích hợp trước.

Độ an toàn và tính hiệu quả khi dùng CG cho trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

CG có thể gây độc cho thai nhi khi điều trị cho người mang thai.

Sau khi dùng liệu pháp menotropin/CG, khoảng 20% người mang thai có đa thai do phóng nhiều noãn.

Dị dạng bẩm sinh đã được báo cáo ở trẻ nhỏ thụ thai sau liệu pháp menotropin/CG; tuy nhiên các tác dụng đó không quy trực tiếp được cho liệu pháp gonadotropin.

Thời kỳ cho con bú

Vì chưa rõ gonadotropin có phân bố vào sữa hay không, nên dùng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng hCG để kích thích phóng noãn sau khi kích thích bằng FSH. Phần lớn các ADR là do buồng trứng bị kích thích quá mức, xảy ra ít nhất là 20% số người bệnh. Đó là do có sự khác nhau nhiều về tính nhạy cảm với điều trị giữa các người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phản ứng tại chỗ kèm đau, phát ban ở da, sưng hoặc kích ứng tại chỗ tiêm.

Nội tiết: Buồng trứng to từ nhẹ đến vừa, u nang buồng trứng, đau vùng chậu, vú cương đau, đa thai.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Buồng trứng bị kích thích quá mức có các triệu chứng ghi ở trên, cộng thêm ỉa chảy, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, màng tim, máu cô đặc và tăng đông máu. Nguy cơ đột quỵ, nghẽn mạch và huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tuần hoàn: Huyết khối nghẽn động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

CG thường được dung nạp tốt khi dùng với liều điều trị thông thường. Trẻ em nam trước dậy thì phải được giám sát cẩn thận trong khi điều trị CG. Nếu có dấu hiệu dậy thì sớm, phải ngừng điều trị; các biến đổi đó thường hồi phục trong vòng 4 tuần kể từ mũi tiêm CG cuối cùng.

Buồng trứng to ít đến to vừa không biến chứng do menotropin/CG thường thu nhỏ lại trong vòng 2 - 3 tuần không cần điều trị. Người bệnh phải được giám sát cẩn thận các dấu hiệu buồng trứng bị quá kích thích; được khám 2 ngày 1 lần và trong vòng 2 tuần sau điều trị; nếu buồng trứng to bất thường hoặc có đau bụng trong khi dùng menotropin, phải ngừng thuốc, và nếu có hội chứng tăng kích thích, phải ngừng gonadotropin.

Nếu có tràn máu trong ổ bụng do vỡ nang buồng trứng, cần phải phẫu thuật. Cắt bỏ 1 phần buồng trứng thường cũng đủ để giải quyết tai biến này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tất cả các thuốc gonadotropin chỉ dùng để tiêm bắp. Pha bột tiêm với dung môi được cung cấp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Urofollitropin, follitropin alpha và beta có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Liều lượng được tính theo đơn vị USP.

Liều lượng: Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh, dựa trên tính chất bệnh, tuổi, thể trọng, và đánh giá của thầy thuốc.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì (không do tắc giải phẫu): Phác đồ gợi ý: 4.000 đv/lần, 3 lần mỗi tuần, hoặc 5.000 đv/lần, 2 ngày/1 lần, dùng 4 liều; hoặc 15 liều mỗi liều 500 - 1.000 đv trong thời gian 6 tuần. Một cách khác, 500 đv/lần, có thể cho 3 lần mỗi tuần, trong 4 - 6 tuần; nếu liệu trình này không hiệu quả, có thể dùng 1 liệu trình nữa sau 1 tháng, dùng liều 1.000 đv/lần như phác đồ trên.

Suy tuyến sinh dục do giảm gonadotropin (do suy tuyến yên): Phác đồ gợi ý: 500 - 1.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, trong 3 tuần, tiếp theo liều như trên mỗi tuần 2 lần, trong 3 tuần; hoặc 4.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 6 - 9 tháng, tiếp theo cho liều 2.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 3 tháng.

Kích thích tạo tinh trùng: Cần phải điều trị trước với riêng CG. Liều lượng thông thường: 5.000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, cho tới khi đạt được nồng độ bình thường của testosteron huyết thanh và có nam tính hóa, như xuất hiện các đặc tính phụ của giới tính. Điều trị trước bằng CG có thể cần đến 4 - 6 tháng; sau đó, bắt đầu điều trị đồng thời với menotropin.

Liều thông thường khởi đầu của menotropin: Mỗi lần tiêm 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH, tiêm 3 lần mỗi tuần cùng với CG 2.000 đv/lần, tiêm 2 lần mỗi tuần. Phải tiếp tục liệu pháp menotropin/CG ít nhất 4 tháng để bảo đảm phát hiện được tinh trùng trong lần phóng tinh, vì phải mất khoảng 70 - 80 ngày để tế bào mầm đạt đến giai đoạn tinh trùng. Nếu có chứng cứ không tăng tạo tinh trùng sau 4 tháng liệu pháp menotropin/CG, có thể tiếp tục điều trị với liều lượng như trên, hoặc tăng menotropin tới 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH mỗi tuần 3 lần, liều lượng CG không thay đổi.

Gây phóng noãn và mang thai: Liều lượng menotropin phải tùy theo từng người bệnh. Các thuốc phải cho với liều lượng thấp nhất có hiệu quả.

Liều lượng đầu tiên thông thường menotropin để gây trưởng thành nang noãn: 75 đvqt FSH và 75 đvqt LH hàng ngày, trong 9 - 12 ngày, cho tới khi có chứng cứ nang noãn chín, đánh giá bằng định lượng nồng độ estrogen trong nước tiểu hoặc xác định (tăng trưởng của một nang noãn duy nhất) bằng siêu âm. Không được cho menotropin kéo dài trên 12 ngày. Sau đó, có thể cho một liều CG 10.000 đv duy nhất, 1 ngày sau liều cuối cùng của menotropin. Nếu buồng trứng to bất thường sau liều cuối cùng của menotropin, hoặc nếu tổng lượng estrogen bài tiết một ngày trong nước tiểu lớn hơn 100 microgam hoặc bài tiết estriol trong nước tiểu lớn hơn 50 microgam, thì không được cho CG vì có nhiều khả năng xảy ra hội chứng quá kích thích buồng trứng. Liều menotropin lớn hơn 150 đvqt FSH và 150 đvqt LH không được khuyến cáo. Nhưng trong thụ tinh trong ống nghiệm, menotropin đã được cho với liều cung cấp 75 tới 300 đvqt FSH cùng với 75 tới 300 đvqt LH hàng ngày.

Hormon tái tổ hợp kích thích nang trứng (follitropin alpha hoặc beta): Được dùng để điều trị vô sinh ở nữ do không có phóng noãn, ở nữ không đáp ứng với điều trị clomiphen. Liều lượng và phác đồ điều trị phải được xác định tùy theo nhu cầu của mỗi người bệnh. Điều trị thường bắt đầu tiêm dưới da từ 75 đến 150 đv mỗi ngày và cho trong 7 đến 14 ngày; nếu không đáp ứng, liều có thể tăng cách nhau 7 hoặc 14 ngày cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng nhưng không thái quá. Khi đó, ngừng điều trị và sau 1 hoặc 2 ngày cho 1 liều duy nhất CG 5.000 - 10.000 đơn vị để gây phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa có số liệu được biết về tương tác thuốc.

Thay đổi kết quả xét nghiệm: CG có thể gây ảnh hưởng tới xét nghiệm miễn dịch phóng xạ định lượng các gonadotropin, đặc biệt với LH.

Độ ổn định và bảo quản

Bột CG để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40°C, nên để ở giữa 15 - 30°C. Sau khi pha với dung môi được cung cấp, dung dịch thuốc bền vững trong 30 - 90 ngày tùy thuộc vào cách bào chế đặc hiệu, khi bảo quản ở 2 - 15°C.

Bột menotropin tiêm bán trên thị trường phải bảo quản ở 3 - 30°C. Menotropin không bền vững trong dung dịch. Sau khi pha, thuốc phải được dùng ngay, bất cứ phần nào còn lại cũng phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Quá liều CG có thể dẫn đến giữ nước trong cơ thể hoặc dậy thì sớm ở trẻ em nam. Quá liều menotropin kết hợp với CG có thể gây hội chứng quá kích thích buồng trứng. Nếu có tràn máu màng bụng do vỡ nang noãn, cần phải phẫu thuật, cắt bỏ một phần buồng trứng thường đủ để điều trị biến chứng này.

Cần ngừng các thuốc ngay. Không có điều trị đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Gonadotropin (human, chorionic, rau thai) có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

GUAIFENESIN

Tên chung quốc tế: Guaifenesin.

Mã ATC: R05C A03.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 200mg; viên nang giải phóng kéo dài 300mg.

Viên nén 100mg, 200mg; viên nén giải phóng kéo dài 1200mg.

Dung dịch uống 100mg/5ml, 200mg/5ml.

Chế phẩm dạng thuốc phối hợp với dyphylin, theophylin, pseudoephedrin, codein, dextromethorphan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Guaifenesin có tác dụng long đờm nhờ kích ứng niêm mạc dạ dày, sau đó kích thích tăng tiết dịch ở đường hô hấp, làm tăng thể tích và giảm độ nhớt của dịch tiết ở khí quản và phế quản. Nhờ vậy, thuốc làm tăng hiệu quả của phản xạ ho và làm dễ tống đờm ra ngoài hơn. Cơ chế này khác với cơ chế của các thuốc chống ho, nó không làm mất ho. Thuốc được chỉ định để điều trị triệu chứng ho có đờm quánh đặc khó khạc do cảm lạnh, viêm nhẹ đường hô hấp trên. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giãn phế quản, thuốc chống sung huyết mũi, kháng histamin hoặc thuốc chống ho opiat.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Trong máu, 60% lượng thuốc bị thủy phân trong vòng 7 giờ. Chất chuyển hóa không còn hoạt tính được thải trừ qua thận. Sau khi uống 400mg guaifenesin, không phát hiện thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của guaifenesin khoảng 1 giờ.

Chỉ định

Làm long đờm khi ho có đờm đặc, ứ đọng đờm, gây cản trở đường hô hấp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với guaifenesin.

Trẻ em dưới 4 tuổi.

Thận trọng

Không sử dụng guaifenesin trong các trường hợp ho kéo dài hay mạn tính như ở bệnh nhân hút thuốc, bị hen, viêm phế quản mạn tính, khí thũng hoặc ho có quá nhiều đờm.

Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ trong khi sử dụng thuốc. Không tự ý sử dụng thuốc quá 7 ngày mà không tham khảo ý kiến bác sĩ.

Guaifenesin được coi là không an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin do thuốc gây rối loạn chuyển hóa porphyrin trên động vật thí nghiệm.

Sử dụng ở trẻ em: Guaifenesin đã từng được dùng cho trẻ em. Tuy nhiên đã có nhiều báo cáo về ngộ độc và quá liều, có thể gây tử vong do dùng các chế phẩm thuốc ho và chữa cảm lạnh không kê đơn có chứa các chất long đờm (bao gồm cả guaifenesin) cho trẻ nhỏ. Vì vậy khuyến cáo không tự ý sử dụng guaifenesin cho trẻ dưới 4 tuổi trừ khi có chỉ định của bác sĩ.

Một số kết hợp không hợp lý như kết hợp guaifenesin với thuốc ho, vì phản xạ ho giúp tống đờm ra ngoài, nhất là ở người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đủ lớn trên phụ nữ mang thai. Do chưa thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ của thuốc đối với thai, cần thận trọng và chỉ nên sử dụng guaifenesin cho phụ nữ có thai khi xét thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng guaifenesin ở phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng khi dùng guaifenesin cho đối tượng bệnh nhân này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng hiếm hoặc ít gặp: Chóng mặt, đau đầu, tiêu chảy, nôn hoặc buồn nôn, đau bụng, ban da, mày đay.

Sỏi thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết. Nếu nôn nhiều hoặc đau bụng nhiều nên ngừng thuốc. Tránh dùng thuốc kéo dài. Rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi, nhất là dưới 2 tuổi. Cần uống nhiều nước để giúp làm lỏng đờm quánh.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc tác dụng kéo dài: Phải nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền. Uống thuốc với một cốc nước đầy.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 200 - 400mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600mg hoặc 1,2 g mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 2,4 g mỗi ngày.

Trẻ em 6 đến dưới 12 tuổi: 100 - 200mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 1,2 g mỗi ngày.

Trẻ em 4 đến dưới 6 tuổi: 50 - 100mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 300mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 600mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc: Không sử dụng chế phẩm phối hợp guaifenesin với dextromethorphan cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO.

Cần thận trọng khi sử dụng chế phẩm phối hợp của guaifenesin và phenylpropanolamin cho bệnh nhân tăng huyết áp, có bệnh tim, đái tháo đường hay bệnh mạch ngoại vi, phì đại tuyến tiền liệt và glôcôm.

Tương tác thuốc - xét nghiệm: Sử dụng guaifenesin có thể cho kết quả dương tính giả ở xét nghiệm đo acid vanilylmandelic trong nước tiểu. Cần ngừng dùng guaifenesin 48 giờ trước khi lấy mẫu nước tiểu để làm xét nghiệm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30°C, trong bao bì kín, trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất.

Tương kỵ

Không có thông tin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp tính: Nếu dùng guaifenesin với liều cao hơn liều điều trị thông thường có thể gây buồn nôn, nôn.

Xử trí: Rửa dạ dày nếu phát hiện sớm, chữa triệu chứng.

Mạn tính: Lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin có thể gây sỏi thận.

Thông tin quy chế

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

HYDROGEN PEROXID

Tên chung quốc tế: Hydrogen peroxid.

Mã ATC: A01A B02, D08A X01, S02A A06.

Loại thuốc: Thuốc tẩy uế, sát trùng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch hydrogen peroxide (nước oxy già): 3, 6, 27 và 30%.

Gel hydrogen peroxid 1,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydrogen peroxid là một chất oxy hóa, có tác dụng sát trùng, tẩy uế, làm sạch vết thương và khử mùi. Thuốc có hoạt tính kháng khuẩn yếu, kháng virut (kể cả HIV) và cầm máu nhẹ.

Tác dụng của hydrogen peroxid là do khi tiếp xúc với mô có chứa enzym catalase, hydrogen peroxid sẽ giải phóng ra oxygen mới sinh có tính oxy hóa mạnh, làm phá hủy một số vi sinh vật gây hại, tác dụng cơ học của sủi bọt đã loại bỏ mảnh vụn của mô và loại bỏ mủ để làm sạch vết thương. Giải phóng oxygen mới sinh và sủi bọt xảy ra nhanh hơn ở các vết thương, vùng da bị trầy sát, ở niêm mạc so với vùng da lành. Máu và mủ ở vết thương làm giảm tác dụng của hydrogen peroxid. Hoạt tính kháng khuẩn của hydrogen peroxid tương đối yếu và chậm, thuốc ngấm kém vào mô và vết thương. Tác dụng sủi bọt cơ học của thuốc làm sạch các mảnh vụn mô, có thể làm giảm số lượng vi khuẩn ở vết thương hơn là tác dụng kháng khuẩn của thuốc. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ duy trì trong khoảng thời gian oxygen được giải phóng nên ngắn.

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể tẩy trắng tóc và làm tổn thương mô.

Chỉ định

Sát trùng, khử mùi (dung dịch 1,5 - 3%),

Dùng tại chỗ:

Để làm sạch các vết thương nhỏ;

Súc miệng, bôi miệng để điều trị viêm miệng, viêm lợi cấp và khử mùi hôi của miệng: dùng không quá 7 ngày;

Lấy ráy tai;

Tẩy uế, tẩy trùng kính sát tròng, dụng cụ nội soi, thiết bị thẩm phân (dùng dung dịch 6%).

Chống chỉ định

Không được tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ đậm đặc (từ 35% trở lên) cho bất cứ mục đích điều trị nào.

Thận trọng

Thuốc cần được sử dụng thận trọng trong những trường hợp sau:

Không nên sử dụng hydrogen peroxid để rửa hoặc súc miệng trong thời gian dài. Không dùng quá 7 ngày nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Các dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (27 và 30%) được sử dụng để pha những dung dịch loãng hơn. Không được bôi lên mô các dạng chưa pha loãng.

Không nên sử dụng hydrogen peroxid cho những vết thương đang lành vì gây tổn thương mô

Với những dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (20 - 30%) nên sử dụng thận trọng vì chúng kích ứng mạnh da và niêm mạc.

Thận trọng khi sử dụng hydrogen peroxid để thụt rửa đại tràng vì đã thấy tắc mạch do khí, vỡ đại tràng hoặc viêm ruột hoại tử. Cũng đã thấy tổn thương tại chỗ niêm mạc đại - trực tràng khi dùng dung dịch hydrogen peroxid 3% để thụt tháo và do hydrogen peroxid còn dư lại sau khi sát trùng dụng cụ nội soi trực tràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể gây tổn thương mô.

Dung dịch hydrogen peroxid có thể gây kích ứng, "bỏng" da và niêm mạc.

Khi sử dụng nhắc lại nhiều lần, đặc biệt trong thời gian dài làm thuốc súc miệng hoặc rửa miệng, hydrogen peroxid có thể gây phì đại nhú lưỡi (có thể hồi phục được).

Sẽ nguy hiểm khi tiêm hoặc nhỏ hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể, do oxy giải phóng ra không có đường thoát. Thụt đại tràng bằng dung dịch hydrogen peroxid đã gây ra tắc mạch do khí, vỡ đại tràng, viêm trực tràng, viêm loét đại tràng và hoại tử ruột.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng ngoài. Không được tiêm hoặc uống.

Để làm sạch vết thương hoặc vết loét, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3% hoặc gel hydrogen peroxid 1,5%, dùng tại chỗ.

Để súc miệng hoặc khử mùi hôi của miệng trong điều trị viêm miệng cấp, dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3%. Thường pha loãng 15 ml dung dịch hydrogen peroxid 6% với một nửa cốc nước ấm, súc miệng về phía tổn thương khoảng 10 ml dung dịch, ít nhất 1 phút trước khi nhổ ra. Có thể súc miệng tới 4 lần mỗi ngày (sau khi ăn và lúc đi ngủ).

Để làm sạch những vết thương nhỏ ở miệng hoặc lợi: Dùng một lượng nhỏ gel hydrogen peroxid 1,5% bôi vào vùng bị bệnh, để yên ít nhất một phút, sau đó khạc nhổ ra. Thường bôi 4 lần một ngày, bôi hàng ngày.

Dung dịch hydrogen peroxid nhỏ tai để lấy ráy tai, thường pha loãng 1 phần dung dịch hydrogen peroxid 6% với 3 phần nước trước khi dùng.

Trẻ nhỏ dưới 12 tuổi phải dùng dưới sự giám sát của người lớn.

Để làm sạch thấu kính áp tròng, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 3%. Tuy nhiên để tránh kích ứng giác mạc, cần bất hoạt bằng natri pyruvat, catalase hoặc natri thiosulfat, hoặc bằng chất xúc tác platin trước khi sử dụng.

Để tẩy trùng dụng cụ nội soi, thường ngâm dụng cụ đó trong 30 phút với dung dịch hydrogen peroxid 6%. Tuy nhiên, phần hydrogen peroxid còn dư có thể gây kích ứng niêm mạc cho người, do đó, trước khi sử dụng, cần phải rửa sạch thật kỹ. Cần chú ý là hydrogen peroxid làm hỏng bề mặt cao su, plastic, mạ nickel - bạc, crom và ít tác dụng đối với enterovirus và mycobacteria.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch hydrogen peroxid bị giảm chất lượng khi để lâu hoặc lắc nhiều lần. Tiếp xúc với ánh sáng hoặc tiếp xúc với nhiều chất oxy hóa hoặc chất khử sẽ tăng nhanh phân hủy.

Dung dịch hydrogen peroxid cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30ºC. Để đảm bảo ổn định tốt, bề mặt bên trong của đồ đựng dung dịch hydrogen peroxid có càng ít vết nhám càng tốt vì vết nhám thúc đẩy sự phân hủy dung dịch hydrogen peroxid. Không nên giữ dung dịch trong thời gian dài. Các dung dịch hydrogen peroxid không có chất ổn định phải để ở nhiệt độ dưới 15ºC, tránh ánh sáng.

Dung dịch hydrogen peroxid 30% được chứa trong những đồ đựng không đóng đầy và có một lỗ thoát nhỏ trên nắp, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15ºC, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không để dung dịch hydrogen peroxid tiếp xúc với những chất oxy hóa hoặc chất khử vì tương kỵ hóa học và dẫn đến phân hủy.

Quá liều và xử trí

Nuốt phải một lượng nhỏ hydrogen peroxid 3% thường chỉ gây rối loạn tiêu hóa nhẹ. Uống phải dung dịch 10% hoặc cao hơn hoặc một lượng lớn dung dịch 3% có thể thấy tai biến, thậm chí tử vong. Kích ứng đường tiêu hóa như nôn, buồn nôn, sùi bọt mép, nôn ra máu có thể xuất hiện. Mụn nước hoặc bỏng niêm mạc thường xuất hiện với dung dịch 30% hoặc cao hơn. Sự giải phóng một khối lượng lớn oxygen ở dạ dày có thể gây đau dạ dày, đầy bụng, ợ hơi. Ngừng thở, hôn mê, co giật, lú lẫn, xanh tím, ngủ lịm, thở rít, ngừng hô hấp, tuần hoàn đã được báo cáo. Tắc mạch do khí đặc biệt nguy hiểm khi dùng dung dịch đậm đặc. Tổn thương thần kinh có thể xảy ra ngay lập tức và gây tử vong sau khi uống dung dịch 35% ở trẻ em và người lớn. Bôi ngoài da dung dịch đậm đặc cũng có thể gây mụn nước, ban đỏ, hoại tử từng vùng trên da và ban xuất huyết. Nồng độ trên 10% có thể gây loét hoặc thủng giác mạc khi để tiếp xúc với mắt.

Cần lưu ý dung dịch hydrogen peroxid chỉ dùng ngoài, không được tiêm hoặc đưa vào các khoang kín của cơ thể. Các dung dịch đậm đặc được dùng để pha thành dung dịch loãng hơn, không bôi trực tiếp dung dịch chưa pha loãng vào mô. Không dùng dung dịch hydrogen peroxid dài ngày.

Thông tin quy chế

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

INDINAVIR SULFAT

Tên chung quốc tế: Indinavir.

Mã ATC: J05A E02.

Loại thuốc: Kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 200mg (tính theo indinavir).

Viên nén: 400mg (tính theo indinavir).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Indinavir là chất ức chế enzym protease của virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (HIV), thuốc có tác dụng mạnh và có khả năng chọn lọc cao. Tác dụng của indinavir là ức chế protease ghi mã của HIV-1 và HIV-2. Enzym này cần cho sự phân chia các tiền chất polypeptid để tạo ra các protein cấu trúc và các enzym thiết yếu của virus đó bao gồm các enzym phiên mã ngược, integrase và protease. Các chất ức chế protease ngăn cản sự trưởng thành của virus do đó có tác dụng trên các tế bào bị nhiễm bệnh cấp và mạn bao gồm các bạch cầu đơn nhân to; đại thực bào thường không bị các chất ức chế enzym phiên mã ngược nhóm dideoxynucleosid tác động.

Indinavir không tác động đến các giai đoạn đầu của chu trình sao chép của HIV, tuy nhiên thuốc ngăn cản và hạn chế được sự lan rộng thêm của virus ở trong cơ thể.

Indinavir là thuốc ức chế đặc hiệu cao trên protease của HIV, ở những nồng độ thích hợp trong lâm sàng thuốc không ảnh hưởng đến hoạt tính các enzym của người.

Nếu chỉ dùng indinavir đơn lẻ, virus kháng thuốc sẽ phát triển ngay trong vòng khoảng một tháng, do đó trong điều trị không bao giờ được dùng indinavir đơn lẻ. Ít có khả năng xảy ra kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế enzym phiên mã ngược của HIV, vì các enzym đích của chúng khác nhau. Có sự kháng chéo đáng chú ý giữa indinavir và ritonavir, chất ức chế protease. Kháng chéo giữa indinavir và các chất ức chế protease khác của HIV cũng đã xảy ra ở những mức độ khác nhau.

Indinavir chuyển hóa qua hệ thống cytochrom P_{450} ở gan và đường tiêu hóa.

Indinavir có tác dụng kháng virus mạnh trong lâm sàng, làm giảm được lượng RNA của virus trong huyết tương 10 đến 100 lần ngay trong giai đoạn điều trị đầu tiên.

Để giảm nguy cơ kháng thuốc, có thể dùng phối hợp các chất ức chế protease với các thuốc kháng retrovirus khác (như các nucleosid).

Dùng indinavir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác không thể tiêu diệt hoàn toàn HIV, nhưng có thể ức chế sự phát triển virus, làm giảm nồng độ RNA của virus trong huyết thanh, làm tăng số lượng tế bào $TCD_4^{(+)}$, do đó làm giảm nhiễm trùng cơ hội trong nhiễm HIV/AIDS.

Dược động học

Indinavir được hấp thu nhanh theo đường uống và đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong 0,8 giờ. Sinh khả dụng khoảng 65% sau liều duy nhất.

Thức ăn ở dạ dày làm giảm đáng kể sự hấp thu của indinavir khi uống, do đó nên dùng thuốc lúc đói. Bữa ăn giàu calo, protein hoặc chất béo có thể làm giảm hấp thu thuốc khoảng 75%.

Khoảng 60% thuốc được gắn với protein trong huyết tương, thuốc qua hàng rào máu - não.

Indinavir bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 và bị glucuronid hóa ở gan và cho ít nhất là 7 sản phẩm chuyển hóa, gồm 1 chất liên hợp glucuronid và 6 chất chuyển hóa oxy hóa. Indinavir được thải trừ nhanh, nửa đời thải trừ trong huyết tương trung bình 1 giờ 48 phút. Ở người xơ gan và suy gan, kéo dài tới 2 giờ 48 phút ± 30 phút. Thuốc đạt nồng độ thấp trong dịch não - tủy.

Indinavir được thải trừ chủ yếu qua phân (> 80%) và qua nước tiểu (< 20%) ở cả dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV. Thuốc luôn luôn được dùng kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác (phác đồ điều trị 2 thuốc, thí dụ indinavir - zidovudin) hoặc với 2 thuốc kháng retrovirus khác [phác đồ điều trị 3 thuốc, thí dụ indinavir - lamivudin - zidovudin (hoặc stavudin)].

Chống chỉ định

Quá mẫn với indinavir.

Thận trọng

Cần lưu ý khi dùng cho người bị suy gan, vì indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Cần giảm liều cho những người bệnh này. Nếu suy gan nặng không nên dùng.

Mặc dù thuốc bài tiết qua thận tương đối ít nhưng phải uống đủ nước để tránh nguy cơ sỏi thận, người bệnh suy chức năng thận cần được theo dõi.

Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì các thuốc ức chế protease của HIV làm tăng glucose huyết và làm bệnh xuất hiện hoặc nặng thêm lên.

Indinavir có thể làm tăng chảy máu ở người bị hemophili.

Lưu ý ở người bị ỉa chảy nặng, vì sự hấp thu các thuốc ức chế protease của HIV có thể bị ngăn cản, do đó không đạt được nồng độ điều trị trong máu.

Người bệnh dùng indinavir cần được thầy thuốc có kinh nghiệm theo dõi chặt chẽ và được nhắc nhở rằng nếu thấy có bất kỳ sự thay đổi nào về tình trạng sức khỏe thì phải tìm đến các cơ sở điều trị. Cần biết rằng việc trị liệu bằng indinavir cũng không làm giảm được nguy cơ lây truyền HIV qua quan hệ tình dục hoặc qua đường máu và vẫn phải duy trì những biện pháp đề phòng lây truyền HIV trong thời gian trị liệu với các thuốc kháng retrovirus.

Thời kỳ mang thai

Vì indinavir có khả năng làm tăng bilirubin huyết và gây độc với thận ở trẻ sơ sinh, không nên dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Không dùng indinavir để phòng lây truyền HIV trực tiếp từ mẹ sang trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù còn chưa biết indinavir có tiết vào sữa mẹ hay không nhưng do thuốc có thể gây ra những phản ứng phụ nguy hiểm cho trẻ đang bú mẹ, người mẹ dùng indinavir không nên cho con bú. Hơn nữa do khả năng lây truyền HIV cho những trẻ nhỏ chưa bị bệnh nên người ta vẫn khuyên mẹ bị nhiễm HIV không nên cho con bú, mặc dù có dùng thuốc kháng retrovirus hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy, đắng miệng, mệt mỏi, đau đầu, choáng váng, nổi ban da, ngứa, suy chức năng thận.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ợ chua, khó tiêu, khô miệng, giảm cảm giác, mất ngủ, khó tiểu tiện, khô da và tăng nhiễm sắc, tăng glucose huyết, sỏi thận, suy thận, hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng dị ứng (đôi khi là phản ứng phản vệ), tiểu tiện ra máu, thiếu máu cấp do tan máu.

Viêm gan (ở người bệnh dùng indinavir phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác), vàng da.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đơn lẻ indinavir trong điều trị sẽ rất nhanh chóng gây kháng thuốc; bởi vậy phải phối hợp với ít nhất 1 thuốc kháng retrovirus khác.

Trong điều trị HIV, indinavir được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược của nucleosid. Phải uống thuốc ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Khẩu phần ăn cần ít mỡ. Cần uống đủ nước (ít nhất là 1,5 lít/ngày). Có thể phải ngừng điều trị nếu có đợt sỏi thận cấp.

Liều dùng của indinavir sulfat được tính theo indinavir (116mg indinavir sulfat tương đương với khoảng 100mg indinavir).

Liều khuyến cáo cho người lớn là 800mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Người suy gan nhẹ hoặc trung bình do xơ gan dùng liều 600mg/lần, cách 8 giờ uống một lần.

Liều ở trẻ em từ 4 tuổi trở lên: Uống cùng với thuốc kháng retrovirus khác, 500mg/m^2, 8 giờ uống một lần, không được vượt quá liều của người lớn.

Tương tác thuốc

Indinavir và các thuốc tương tự ức chế protease của HIV được chuyển hóa chủ yếu nhờ cytochrom P_{450}. Chúng thường cạnh tranh với nhiều thuốc cũng được chuyển hóa theo cùng một con đường, nên thường làm nồng độ của các thuốc trong huyết tương cùng tăng.

Dùng đồng thời indinavir với astemizol, cisaprid, midazolam, terfenadin và triazolam có thể làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này do tranh chấp cytochrom P_{450} và có khả năng gây ra các tác dụng phụ nguy hiểm như chứng loạn nhịp tim, nhiễm độc thần kinh và các độc tính khác. Do đó chống chỉ định dùng đồng thời indinavir với các thuốc trên.

Chống chỉ định dùng đồng thời indinavir và rifampicin vì rifampicin là chất gây cảm ứng mạnh cho cytochrom P_{450} và do đó có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương xuống dưới mức có tác dụng điều trị.

Dùng đồng thời indinavir (800mg, cách 8 giờ một lần) và rifabutin (300mg/ngày) trong 10 ngày đã làm giảm diện tích dưới đường cong của nồng độ thuốc trong huyết tương biến thiên theo thời gian (AUC) của indinavir 32% và làm tăng AUC của rifabutin lên 204%, do đó nên giảm 50% liều rifabutin nếu dùng cùng với indinavir.

Dùng đồng thời indinavir (liều duy nhất 400mg) và ketoconazol (liều duy nhất 400mg) sẽ làm tăng AUC của indinavir 68%, do đó nên giảm liều dùng của thuốc ức chế protease của HIV xuống 600mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang điều trị với ketoconazol.

Mặc dù indinavir được dung nạp tốt khi dùng cùng với thuốc ức chế enzym phiên mã ngược dideoxynucleosid, nhưng dùng đồng thời indinavir với zidovudin có thể làm tăng tỉ lệ một số tác dụng phụ nhất định (như suy nhược, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau đầu, choáng váng) so với khi dùng thuốc đơn lẻ.

Trong khi pH acid có thể cần cho sự hấp thu tối ưu của indinavir thì didanosin lại bị phân hủy nhanh ở pH acid. Do đó, nếu dùng indinavir đồng thời với didanosin, phải uống cách xa nhau ít nhất một giờ và cả 2 thuốc phải đều uống lúc đói.

Dùng đồng thời indinavir và nevirapin có thể làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương vì nevirapin là chất gây cảm ứng cytochrom P_{450}, do đó cần xem xét tăng liều indinavir cho người lớn lên 1000mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh đang dùng nevirapin.

Dùng đồng thời indinavir và delavirdin sẽ làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của indinavir vì delavirdin ức chế chuyển hóa của indinavir. Do đó cần xem xét giảm liều indinavir cho người lớn xuống 600mg/lần, cách 8 giờ uống một lần ở người bệnh phải điều trị đồng thời 2 thuốc này.

Carbamazepin, dexamethason, efavirenz, nevirapin, phenobarbital, phenytoin: Làm giảm nồng độ indinavir trong máu.

Ritonavir, saquinavir: Làm tăng nồng độ của indinavir trong máu.

Nelfinavir dùng đồng thời với indinavir: Nồng độ của 1 trong 2 thuốc có thể tăng.

Indinavir làm tăng nguy cơ nhiễm độc nấm cựa gà, không dùng phối hợp 2 loại thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang indinavir sulfat nơi khô ở nhiệt độ từ 15 - 30^0C trong các chai lọ nút kín và có thêm chất hút ẩm.

Quá liều và xử trí

Liều gây chết cấp của indinavir cho người còn chưa được biết. Các liều duy nhất uống hoặc đưa vào trong màng bụng lớn gấp 10 đến 20 lần liều điều trị ở người đã không gây chết cho chuột nhắt hoặc chuột lớn.

Các biểu hiện quá liều indinavir chủ yếu là kéo dài các phản ứng không mong muốn của thuốc.

Nếu xảy ra quá liều cấp thì cần tiến hành điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng và theo dõi chặt chẽ người bệnh. Vì còn chưa biết việc thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng có thể loại trừ được indinavir hay không, không nên dùng biện pháp này để tăng thải trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Indinavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

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

ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid.

Mã ATC: J04A C01.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300, 150, 100 và 50mg. Sirô 50mg/5 ml. Ống tiêm 1 g/10 ml; 100mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoniazid, còn có tên gọi là hydrazid isonicotinic acid (INH) là thuốc được lựa chọn hàng đầu và được sử dụng kết hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị và phòng lao. Thuốc đặc hiệu cao, có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và một số *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis, M. kansasii*. Isoniazid diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Nồng độ tối thiểu kìm vi khuẩn lao là 0,02 - 0,2 microgam/ml. Trong số các mycobacteria không gây bệnh lao (không điển hình) chỉ có *M. kansaii* thường nhạy cảm với INH. Tuy nhiên, bao giờ cũng phải làm test *in vitro*, vì nồng độ ức chế cần thiết có thể khá cao, vượt quá 500 microgam/ml. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn với các mycobacteria phân chia nhanh nhưng chỉ có tác dụng kìm hãm các khuẩn đang không phân chia. Các vi khuẩn phân chia được 1 hoặc 2 lần trước khi ngừng phân chia.

Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa biết, nhưng có thể do thuốc ức chế tổng hợp acid mycolic là thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn nhạy cảm, dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao.

Kháng thuốc mắc phải và tự nhiên của *M. tuberculosis* đối với isoniazid cả *in vivo* và *in vitro* đã được chứng minh diễn ra theo kiểu bậc thang. Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh, nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và không bao giờ được dùng đơn độc. Ở Việt Nam, tỉ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Dạng thương phẩm có dạng chỉ chứa isoniazid, có dạng chứa isoniazid và một hoặc hai thuốc chống lao khác với các hàm lượng khác nhau.

Dược động học

Isoniazid hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường tiêu hóa và tiêm bắp. Sau khi uống liều 5mg/ kg thể trọng được 1 - 2 giờ thì đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 3 - 5 microgam/ml. 10% - 15% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 65 - 90%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai và vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetylisoniazid và acid isonicotinic và được đào thải qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác của thuốc (isonicotinyl glycin, isonicotinyl hydrazon, N-methylisoniazid) chỉ có ít trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại người chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Trung bình 50% dân số châu Phi và châu Âu thuộc loại chuyển hóa isoniazid chậm, ngược lại, người châu Á chủ yếu thuộc loại chuyển hóa nhanh.

Hiệu quả điều trị của isoniazid không khác nhau giữa nhóm chuyển hóa nhanh và chậm, nếu isoniazid được dùng hàng ngày hoặc 2 - 3 lần trong tuần. Tuy nhiên hiệu quả điều trị sẽ giảm ở nhóm người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh nếu chỉ dùng isoniazid 1 lần trong tuần.

Khi chức năng thận giảm, thải trừ isoniazid chỉ hơi chậm lại, nhưng điều này lại ảnh hưởng nhiều đến nhóm người bệnh chuyển hóa chậm. Vì vậy nếu người bệnh suy thận nặng, đặc biệt có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút mà người bệnh này lại thuộc loại chuyển hóa chậm thì nhất thiết phải giảm liều.

Khoảng 75 - 95% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Dự phòng lao:

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau:

Những người trong gia đình có người bị lao và người thường xuyên tiếp xúc với người mới được chẩn đoán bệnh lao (AFB (+)) mà có test Mantoux dương tính và chưa tiêm phòng BCG, bất kể tuổi nào.

Những người có test Mantoux dương tính đang được điều trị đặc biệt như điều trị corticosteroid dài ngày, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc độc hại với tế bào hoặc điều trị bằng chiếu tia xạ.

Người nhiễm HIV có test Mantoux dương tính hoặc biết đã có tiếp xúc với người bệnh có khuẩn lao trong đờm, ngay cả khi test Mantoux âm tính.

Điều trị lao:

Isoniazid được chỉ định phối hợp với các thuốc chống lao khác như rifampicin, pyrazinamid, streptomycin hoặc ethambutol theo các phác đồ điều trị chuẩn. Nếu

vi khuẩn kháng isoniazid hoặc người bệnh gặp tác dụng không mong muốn nặng, thì phải ngừng dùng isoniazid thay bằng thuốc khác.

Nhiễm một số các mycobacteria không điển hình nhạy cảm, phối hợp với một số kháng sinh khác. Trước khi dùng, phải xác định *in vitro* nồng độ ức chế tối thiểu.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với isoniazid, người có tiền sử bị tổn thương gan do isoniazid,

Người bị suy gan nặng, viêm gan nặng,

Người bị viêm đa dây thần kinh và người bị động kinh.

Thận trọng

Người bị suy dinh dưỡng, người dễ mắc bệnh hệ thần kinh (ví dụ: đái tháo đường, nghiện rượu). Cần dùng đồng thời pyridoxin ở những người này.

Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Thận trọng với người bị porphyrin niệu.

Trong thời gian điều trị isoniazid mà uống rượu hoặc phối hợp với rifampicin thì có nguy cơ làm tăng độc tính với gan.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid qua được nhau thai. Cho tới nay chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid cho người mang thai. Nên bổ sung vitamin B_6 (25mg/ngày) trong khi dùng isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid vào sữa mẹ. Chưa có tài liệu cũng như dấu hiệu nào về các tác dụng không mong muốn xảy ra với trẻ đang bú mẹ khi các bà mẹ này điều trị isoniazid. Cần theo dõi trẻ sơ sinh có mẹ đang dùng isoniazid để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy tác dụng không mong muốn chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn khác như phản ứng mẫn cảm và gây viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, khô miệng, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Nổi ban (kể cả ban đỏ đa dạng), ban xuất huyết, hội chứng giống lupus, rụng tóc.

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các tác dụng khác: Mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm, táo bón, tăng đường huyết, tăng phản xạ, vú to, rối loạn chảy máu và đông máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các tác dụng không mong muốn của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những tác dụng không mong muốn kéo dài, ví dụ như trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, người có tiền sử loạn thần, suy thận, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, urê huyết cao, người nhiễm HIV, người đang dùng thuốc chống động kinh như hydantoin. Cần phải đánh giá chức năng gan trước khi dùng isoniazid ở những người này.

Để giảm bớt tác dụng không mong muốn của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B_6 hàng ngày với liều từ 10mg/ngày. Nếu bị viêm thần kinh ngoại vi thì dùng vitamin B_6 liều 50mg ngày 3 lần.

Nếu có các triệu chứng viêm gan (khó chịu, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn) thì cần tạm ngừng thuốc để đánh giá.

Liều lượng và cách dùng

Tốt nhất là uống trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Có thể uống thuốc cùng với bữa ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa.

Phòng bệnh:

Trẻ em: Uống 5mg/kg/24 giờ, tối đa 300mg/24 giờ, ngày một lần trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp, 10mg/kg thể trọng, tối đa 300mg mỗi ngày một lần.

Người lớn: Uống 5mg/kg/24 giờ (liều thường dùng là 300mg/24 giờ). Dùng hàng ngày trong 6 - 12 tháng.

Tiêm bắp: 300mg mỗi ngày một lần.

Điều trị:

Isoniazid bao giờ cũng phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác, như streptomycin, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol theo các phác đồ điều trị quốc gia.

Liều điều trị thông thường ở người lớn và thiếu niên:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao).

Uống 10mg/kg thể trọng, cho tới 300mg isoniazid, dùng mỗi ngày một lần hoặc mỗi tuần uống 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Tiêm bắp, 5mg/kg thể trọng, mỗi ngày một lần, trong suốt thời gian điều trị; hoặc mỗi tuần tiêm 2 hoặc 3 lần theo quy định của phác đồ điều trị.

Liều điều trị thông thường ở trẻ em:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác (dựa vào chương trình quốc gia chống lao). Uống 10mg/kg: 3 lần/tuần hoặc 15mg/kg: 2 lần/tuần.

Tiêm bắp, 5mg/kg thể trọng, cho tới 200mg mỗi ngày một lần.

Tương tác thuốc

Isoniazid phối hợp với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, primidon) làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương do đó tăng độc tính lên gan của isoniazid và nguy cơ tăng độc tính của các thuốc trên. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid ức chế chuyển hóa của benzodiazepin (diazepam, triazolam) làm tăng độc tính. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Isoniazid có tác dụng ức chế MAO, có thể gây ra hội chứng serotonin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin hoặc các thuốc có serotonin.

Isoniazid làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết thanh, vì vậy làm giảm tác dụng điều trị nấm của thuốc này.

Isoniazid làm tăng nồng độ của theophylin trong huyết tương. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Ether, các thuốc mê (nitơ oxyd, ketamin, halothan, thiopental, alfentanil) làm tăng độc tính lên gan của isoniazid. Phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Các thuốc kim loại kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd), nhất là oxyd nhôm, làm giảm hấp thu isoniazid. Cần phải uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.

Các corticoid dùng đường toàn thân làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid do làm tăng thải trừ isoniazid.

Dùng đồng thời rifampicin, cycloserin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.

Dùng đồng thời isoniazid với niridazol có thể làm tăng tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.

Isoniazid, cycloserin, ethionamid làm tăng tác dụng phụ của nhau lên hệ thần kinh. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với cycloserin hoặc ethionamid.

Dùng isoniazid với disulfuram có thể gây rối loạn vận động và tâm thần do rối loạn chuyển hóa dopamin. Tránh dùng kết hợp hai thuốc này.

Isoniazid ức chế sự nhân lên của BCG, bởi vậy vắc xin BCG có thể không có tác dụng ở người đang được điều trị bằng isoniazid.

Độ ổn định và bảo quản

Isoniazid thuốc viên phải bảo quản trong lọ nút chặt, ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất từ 15 - 30°C, tránh ánh sáng.

Đối với dạng thuốc tiêm isoniazid, phải bảo quản ở chỗ mát, ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất từ 15 - 30°C, tránh để đóng băng. Dung dịch isoniazid có xu hướng kết tinh ở nhiệt độ thấp, cần làm ấm dung dịch để tiêm về nhiệt độ phòng trước khi dùng.

Tương kỵ

Không trộn isoniazid với các thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc trong dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng:

Isoniazid liều 1,5 g trở lên có nguy cơ gây độc; liều 10 - 15 g có thể gây chết người nếu không được cấp cứu, hoặc liều gây tử vong là trên 200mg/kg thể trọng. Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác và thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thống thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Xử trí:

Xử trí quá liều isoniazid là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với pyridoxin hydroclorid. Liều dùng của pyridoxin hydroclorid ngang với liều isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng.

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g

pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây các tác dụng không mong muốn về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid. Liều tối đa pyridoxin chưa biết. Liều trong phạm vi 70 - 357mg/kg tiêm trong vòng 1 giờ và 52 g tiêm tĩnh mạch đã được dùng trong quá liều isoniazid mà không có triệu chứng độc của pyridoxin.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc qua thận ra khỏi cơ thể và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra.

Thẩm phân thận nhân tạo và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với dùng thuốc lợi tiểu. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc. Chống nhiễm toan chuyển hóa.

Thông tin quy chế

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

ISOSORBID DINITRAT

Tên chung quốc tế: Isosorbide dinitrate.

Mã ATC: C01D A08, C05A E02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch chữa bệnh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (nhai, ngậm, uống, tác dụng kéo dài): 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 60mg.

Viên nang (tác dụng kéo dài): 20mg, 40mg.

Viên đặt dưới lưỡi: 2,5mg; 5mg.

Dung dịch khí dung: 1,25mg. Dung dịch khí dung có chứa ethanol, glycerol.

Miếng dán: 0,1mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng chung của nhóm nitrat: Vào trong cơ thể, các nitrat được chuyển hóa thành gốc oxyd nitric (NO) nhờ glutathion-S-reductase và cystein; NO kết hợp với nhóm thiol thành nitrosothiol (R-SNO), chất này hoạt hóa guanylat cyclase để chuyển guanosin triphosphat (GTP) thành guanosin 3',5'-monophosphat vòng (GMPc). GMPc làm cho myosin trong các sợi cơ thành mạch không được hoạt hóa, không có khả năng kết hợp với actin nên làm giãn mạch.

Các nitrat tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn cả hệ động mạch và cả mạch vành. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ đọng máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn các động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi (giảm hậu gánh), kết quả làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hơi nhanh và tăng sức co bóp cơ tim. Các nitrat còn có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Trong suy vành, giảm tiền gánh, giảm hậu gánh sẽ làm giảm công và mức tiêu thụ oxygen của cơ tim, cung và cầu về oxy của cơ tim được cân bằng sẽ nhanh chóng cắt cơn đau thắt ngực. Thuốc cũng làm giãn động mạch vành, làm mất co thắt mạch, dùng lâu dài còn có tác dụng phân bố lại máu có lợi cho các vùng dưới nội tâm mạc và làm phát triển tuần hoàn bàng hệ.

Trong suy tim, nitrat do làm giảm lượng máu về tim nên đã cải thiện được tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy giảm các dấu hiệu ứ máu, với liều thích hợp, thuốc lại làm giảm hậu gánh, tạo điều kiện cho tim tống máu tốt hơn, tăng thể tích tâm thu và cung lượng tim.

Dùng các nitrat lâu dài, dễ xảy ra hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu enzym glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ chế làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn

mạch của thuốc. Vì vậy trong ngày nên thu xếp có một thời gian khoảng ít nhất 8 giờ không dùng thuốc.

Để điều trị suy tim sung huyết, thường phối hợp isosorbide dinitrate với thuốc khác. Trong một nghiên cứu ở người da đen, liều phối hợp 20mg isosorbide dinitrate và 37,5mg hydralazin hydroclorid ngày 3 lần đã cho kết quả tốt. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều mỗi lần có thể gấp đôi; nếu thấy có tai biến, nên dùng liều mỗi lần bằng một nửa; sau đó nếu tai biến giảm, có thể nâng lên liều bình thường.

Dược động học

Hấp thu: Isosorbid dinitrat dạng uống được hấp thu nhanh qua niêm mạc đường tiêu hóa, tuy nhiên sinh khả dụng rất dao động giữa các cá thể (10 - 90%) do thuốc bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu. Với dạng bào chế viên nén quy ước, sinh khả dụng của isosorbide dinitrate là khoảng 25%. Thuốc hấp thu nhanh hơn khi ngậm dưới lưỡi hoặc nhai, sinh khả dụng đường dưới lưỡi đạt khoảng 40 - 50%.

Thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào dạng bào chế và cách dùng thuốc:

Tác dụng chống đau thắt ngực:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 3 phút	2 giờ
Nhai	Trong vòng 3 phút	2 - 2,5 giờ
Uống	1 giờ	Tới 8 giờ
Viên giải phóng chậm	1 giờ	Tùy dạng bào chế

Tác dụng trên huyết động:

Dạng bào chế	Khởi đầu tác dụng	Thời gian tác dụng
Dưới lưỡi	Trong vòng 15 - 30 phút	1,5 - 4 giờ
Nhai	Trong vòng 5 phút	2 - 3 giờ
Uống	Trong vòng 20 - 60 phút	4 - 6 giờ
Viên giải phóng chậm	Trong vòng 2 giờ	Tùy dạng bào chế

Phân bố: Isosorbide dinitrate phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn là 2 - 4 lít/kg. Tỷ lệ kết hợp với protein huyết tương khoảng 28%.

Chuyển hoá: Isosorbide dinitrate chủ yếu được chuyển hóa ở gan, hai chất chuyển hóa chính đều có hoạt tính là isosorbid-2-mononitrat (2-ISMN) có thời gian tác dụng ngắn và isosorbid-5-mononitrat (5-ISMN) có thời gian tác dụng dài

hơn. Nửa đời thải trừ huyết tương của isosorbide dinitrate là 50 ± 20 phút, của 2-ISMN khoảng 2 giờ, của 5-ISMN khoảng 5 giờ.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn isosorbide dinitrate, 80 - 100% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác).

Chống chỉ định

Huyết áp thấp, trụy tim mạch.

Thiếu máu nặng.

Tăng áp lực nội sọ, glôcôm.

Nhồi máu cơ tim thất phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim nguyên phát thể tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt.

Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Không phối hợp với thuốc ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ: sildenafil).

Thận trọng

Khi dùng thuốc, phải tăng liều từ từ để tránh nguy cơ hạ huyết áp thế đứng và đau đầu ở một số người bệnh; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Chưa có báo cáo nào về ảnh hưởng của thuốc với phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có thải trừ qua sữa hay không. Không nên dùng isosorbid dinitrat cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ngày đầu điều trị thường có nhức đầu (25% người dùng), do tác dụng giãn mạch của thuốc. Triệu chứng này hết sau một tuần.

Thường gặp, ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi làm da bừng đỏ nhất là ở ngực và mặt, giãn các mạch trong mắt dễ gây tăng tiết dịch và làm tăng nhãn áp, giãn các mạch trong não có thể gây tăng áp lực nội sọ và làm đau đầu.

Hạ huyết áp thế đứng, choáng váng, chóng mặt hay xảy ra khi dùng thuốc cho những người bệnh có huyết áp thấp, người già.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ngoài da: Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Máu: Với liều cao hơn liều điều trị, có thể có methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{++} của huyết cầu tố thành Fe^{+++} làm cho huyết sắc tố không vận chuyển được oxygen.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cơn đau thắt ngực: Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai: 2,5 - 5mg/lần; nếu chưa giảm triệu chứng, dùng thêm liều tương tự sau mỗi 5 - 10 phút; không được dùng quá 3 liều trong khoảng 15 - 30 phút. Có thể thay bằng dạng phun với liều 1,25mg/lần, phun 1 - 3 lần vào dưới lưỡi không hít, mỗi lần cách nhau 30 giây.

Điều trị duy trì, phòng cơn đau thắt ngực:

Uống: Liều khởi đầu 5 - 20mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; liều duy trì 10 - 40mg/lần, 2 - 3 lần/ngày; nên bố trí nhịp dùng thuốc để trong ngày có một khoảng thời gian không dùng thuốc để tránh hiện tượng "giảm hoặc mất dung nạp thuốc" (ví dụ dùng thuốc vào 7 giờ sáng; 12 giờ trưa và 5 giờ chiều với bệnh nhân dùng 3 lần/ngày, hoặc vào 7 giờ sáng và 12 giờ trưa với bệnh nhân dùng thuốc 2 lần/ngày để có khoảng thời gian không dùng nitrat là 10 - 14 giờ mỗi ngày). Có thể dùng dạng giải phóng chậm 20 - 40 - 60mg để giảm số lần uống. Tuy nhiên vẫn chưa rõ với dạng bào chế này, khoảng thời gian giữa các liều bao nhiêu là phù hợp để tránh hiện tượng “giảm hoặc mất dung nạp thuốc”, nhưng tối thiểu phải trên 18 giờ.

Có thể dùng đường truyền tĩnh mạch, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, thường dùng 2 - 12mg/giờ, có thể tăng đến 20mg/giờ nếu cần thiết.

Điều trị suy tim sung huyết:

Ngậm dưới lưỡi hoặc nhai 5 - 10mg mỗi 2 - 3 giờ, hoặc uống 30 - 160mg/ngày chia nhiều lần. Liều uống có thể tăng đến 240mg/ngày nếu cần thiết. Cũng có thể dùng đường truyền tĩnh mạch với liều tương tự liều dùng trong đau thắt ngực.

Người cao tuổi: Không có chỉ dẫn đặc biệt, tuy nhiên cần thận trọng, nhất là với người mẫn cảm với thuốc gây hạ huyết áp.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Các chế phẩm có chứa nitrat khi dùng với rượu sẽ làm tăng tác dụng giãn mạch và gây hạ huyết áp tư thế đứng nghiêm trọng.

Khi dùng thuốc cùng với disopyramid phosphat tác dụng chống tiết nước bọt của disopyramid cản trở sự hòa tan của viên ngậm isosorbid dinitrat.

Các thuốc nhóm nitrat nói chung chống chỉ định dùng cùng các thuốc nhóm ức chế 5-phosphodiesterase (ví dụ như sildenafil) do cộng hợp tác dụng giãn mạch gây tụt huyết áp nghiêm trọng, đã có trường hợp tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản nơi khô ráo trong dụng cụ kín, ở nhiệt độ 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Thường gặp nhất khi dùng quá liều là hạ huyết áp, đau đầu như búa bổ, nhịp tim nhanh, đỏ bừng mặt. Khi liều quá cao có thể xảy ra methemoglobin huyết.

Xử trí: Điều trị hạ huyết áp cần để người bệnh ở tư thế nằm nâng cao 2 chân, có thể tiêm truyền dịch, điều trị chứng xanh tím do methemoglobin huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm xanh methylen với liều 1 - 2mg/kg thể trọng. Rửa dạ dày ngay lập tức nếu dùng thuốc qua đường uống.

Thông tin quy chế

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

ISOSORBID

Tên chung quốc tế: Isosorbide.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 45% (100 g/220 ml) có 4,6 mEq natri và 0,9 mEq kali trong 220 ml dung dịch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu, không chứa các chất điện giải. Isosorbid tác động trên cả ống lượn gần và quai Henle, trong đó vị trí tác động chính là quai Henle.

Isosorbid không có tác động trên thụ thể đặc hiệu, mà tác động vào thành phần dịch ống thận bằng cách phân tán vào dịch ngoài tế bào. Isosorbid ức chế sự tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống lượn gần và nhánh lên của quai Henle. Đào thải Na^+, K^+, Ca^{2+}, PO_4^{3-} được tăng lên. Lưu lượng máu trong thận tăng, mức lọc cầu thận của các nephron ở vùng vỏ tăng lên. Ngược lại, mức lọc cầu thận của các nephron ở sâu lại giảm. Vì vậy thuốc làm tăng nồng độ thẩm thấu huyết thanh, từ đó làm tăng thể tích trong mạch và làm giảm áp lực nội sọ và áp lực trong nhãn cầu.

Isosorbid làm tăng khả năng đào thải hầu hết các chất điện giải bao gồm Na^+, K^+, Ca^{2+},mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}.

Dược động học

Isosorbid hấp thu nhanh sau khi uống và phân bố đến tất cả các dịch trong cơ thể. Tác dụng thuốc xuất hiện trong vòng 30 phút và kéo dài từ 5 đến 6 giờ. Thuốc thấm tốt vào nhãn cầu và thời gian đạt tác dụng tối đa là 1 giờ đến 1,5 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 5 đến 9,5 giờ.

Thuốc gần như không chuyển hóa và thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Chỉ định

Isosorbid là thuốc lợi tiểu thẩm thấu dùng làm giảm áp lực trong nhãn cầu trước và sau phẫu thuật mắt.

Điều trị cắt cơn glôcôm cấp tính.

Chống chỉ định

Người bệnh vô niệu do bệnh thận nặng.

Người bệnh không đáp ứng với liều thuốc dùng thử.

Người bệnh hay bị buồn nôn, nôn.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị suy tim sung huyết kèm suy thận.

Thời kỳ mang thai

Không có thông tin đầy đủ về tác dụng gây quái thai của thuốc hay tác dụng phụ không mong muốn của thuốc đến bào thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc ít gây buồn nôn và nôn hơn các thuốc lợi niệu thẩm thấu khác.

Các tác dụng không mong muốn khác gồm: Nhức đầu, lú lẫn, mất phương hướng.

Hiếm gặp: Tăng natri huyết, tăng thẩm thấu, phát ban, ngất, chóng mặt.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng đường uống, liều đầu tiên dùng từ 1 - 3 g/kg thể trọng, uống 2 - 4 lần/ngày tùy theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

KẼM OXYD

Tên chung quốc tế: Zinc oxide.

Mã ATC: C05A X04.

Loại thuốc: Thuốc bảo vệ da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ kẽm oxyd 46%.

Kẽm oxyd thường được dùng phối hợp với các hoạt chất khác trong các chế phẩm gồm nhiều vị thuốc, dưới các dạng: Kem dùng ngoài, hồ bôi, thuốc mỡ, đạn trực tràng, bột phấn trẻ em, băng dính.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kẽm oxyd có tính chất làm săn da và sát khuẩn nhẹ và được dùng bôi tại chỗ để bảo vệ, làm dịu tổn thương chàm (eczema) và các chỗ trợt da nhẹ. Kẽm oxyd thường được dùng với hắc ín than đá hoặc ichthammol để điều trị chàm. Kẽm oxyd phản xạ tia cực tím nên còn được dùng trong các thuốc bôi chống nắng.

Trong phần lớn các chế phẩm chứa kẽm oxyd còn có những chất khác như titan oxyd, bismuth oxyd, glycerol, bôm (nhựa thơm) Peru, ichthammol... đặc biệt các chất mỡ có tính chất bít kín nên có thể dễ gây bội nhiễm. Một vài chất còn có thể gây dị ứng.

Kẽm oxyd cũng còn là chất cơ sở để làm một số loại xi măng nha khoa. Khi trộn với acid phosphoric, kẽm oxyd tạo thành một vật liệu cứng mà thành phần chủ yếu là kẽm phosphat; vật liệu này trộn với dầu đinh hương hoặc eugenol dùng để hàn răng tạm thời.

Chỉ định

Dưới những dạng thuốc mỡ và hồ bôi dược dụng, kẽm oxyd được dùng rộng rãi trong điều trị da khô, các bệnh da và nhiễm khuẩn da như:

Vùng da bị kích ứng do lỗ dò tiêu hóa, hậu môn nhân tạo, mở thông bàng quang.

Điều trị hỗ trợ chàm (eczema).

Vết bỏng nông, không rộng.

Cháy nắng, hồng ban do bị chiếu nắng, bảo vệ da do nắng.

Trứng cá, côn trùng châm đốt, ban do tã lót, vảy da đầu, tăng tiết nhờn, chốc, nấm da, vảy nến, loét giãn tĩnh mạch, ngứa.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm, đặc biệt với pyrazol.

Tổn thương da bị nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Trước khi bôi thuốc và trong quá trình điều trị phải đảm bảo vô khuẩn vùng được bôi thuốc vì có thể bội nhiễm ở các vùng bị thuốc che phủ.

Một số chế phẩm không thích hợp với các tổn thương có tiết dịch.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Các tá dược, bôm (nhựa thơm) Peru, lanolin có thể gây chàm tiếp xúc.

Dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng chế phẩm.

Liều lượng và cách dùng

Tổn thương trên da: Sau khi khử khuẩn, bôi đều một lớp thuốc mỏng lên vùng da bị tổn thương, 1 - 2 lần một ngày. Có thể dùng một miếng gạc vô khuẩn che lên.

Chàm, nhất là chàm bị lichen hóa: Bôi một lớp dày chế phẩm (hồ nước) có chứa ichthammol, kẽm oxyd, glycerol lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần một ngày.

Đau ngứa hậu môn, nhất là trong những đợt trĩ: Bôi thuốc mỡ hoặc đặt đạn trực tràng có kẽm oxyd, bismuth oxyd, resorcin, sulphon, caraghenat vào hậu môn, ngày 2 - 3 lần, sau mỗi lần đi ngoài. Không nên dùng dài ngày. Nếu sau 7 - 10 ngày dùng không thấy đỡ thì phải thăm khám hậu môn trực tràng để tìm nguyên nhân gây chảy máu và cuối cùng phát hiện bệnh ác tính.

Tổn thương do suy tĩnh mạch mạn tính, băng sau phẫu thuật giãn tĩnh mạch: Bôi phủ vết thương bằng chế phẩm có 20% kẽm oxyd trong vaselin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm. Bảo quản thuốc mỡ ở nhiệt độ < 25°C.

Thông tin quy chế

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

KÍ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

ACTH	Adrenocorticotropic hormon
Acetyl CoA	Acetylcoenzym A
ADH	Hormon chống bài niệu
ADN (hoặc DNA)	Acid desoxyribonucleic
ADP	Adenosin diphosphat
ADR	Tác dụng không mong muốn
ALL	Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho
ALT (GPT)	Alaninaminotransferase
AML	Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy
AMP	Adenosin monophosphat
ARN (hoặc RNA)	Acid ribonucleic
ARN_m (hoặc RNA_m)	ARN thông tin

ARN_t (hoặc RNA_t)	ARN vận chuyển
AST (GOT)	Aspartataminotransferase
ASTS	Chương trình giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh (Antibiotics Sensitivity Testing Studies)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời gian
AV(blốc)	(Blốc) nhĩ thất, blốc N-T
BUN	Nitrogen của urê - huyết
^oC	Độ bách phân (độ Celsius)
CoA	Coenzym A
Cal	Calo
cAMP	AMP vòng (adenosin monophosphat vòng)
CFU	Đơn vị tạo khuẩn lạc
cGMP	GMP vòng (guanosin monophosphat vòng)
ChE	Cholinesterase
Ci	Curi
CK	Creatinkinase
CLL	Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho
cm	Centimet
cm^2	Centimet vuông
CML	Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy
CNS	Hệ thần kinh trung ương
CPK	Creatinphosphokinase
Clcr	Độ thanh thải creatinin
Cyt. P_{450}	Cytochrom P_{450}
dd	Dung dịch
2, 3- DPG	Acid 2,3- diphosphoglyceric
DTQGVN	Dược thư quốc gia Việt Nam
đv	Đơn vị
đvqt	Đơn vị quốc tế
ĐTĐ	Điện tâm đồ
ĐNĐ	Điện não đồ
FSH	Hormon kích nang (noãn)
g	Gam
GABA	Acid gamma aminobutyric
GDP	Guanosin diphosphat
GMP	Guanosin monophosphat
Gn	Gonadotrophin
GnRH	Hormon giải phóng gonadotrophin
GOT (AST)	Glutamic oxaloacetic transaminase
G6PD	Glucose- 6- phosphat dehydrogenase
GPT (ALT)	Glutamic pyruvic transaminase
gram (+)	Gram dương (vi khuẩn)

gram (-)	Gram âm (vi khuẩn)
GTP	Guanosin triphosphat
Hb	Hemoglobin
HBsAg	Kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B
	HBVVirus viêm gan B
HCG	Gonadotropin màng đệm người
Hct (Ht)	Hematocrit
HDL	Lipoprotein tỷ trọng cao
HLA	Kháng nguyên bạch cầu người
5- HT	5- hydroxytryptamin, serotonin
IFN- α, IFN- β	*Interferon-alpha, interferon-beta*
Ig	Immunoglobulin
Ig A, E, G, M	Immunoglobulin A, E, G, M
IL	Interleukin
IL-1, IL-2	Interleukin-1, Interleukin-2
IMAO	Chất ức chế monoaminoxidase (Monoamine oxidase inhibitor)
MU	Million units (triệu đơn vị)
ng	Nanogam (10^{-9} g)
nm	Nanomet (10^{-9} m)
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid
PAF	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PAS	Acid para amino salicylic
PCO_2	Phân áp khí carbonic
pg	Picogam (10^{-12} g)
PG	Prostaglandin
PG A, B, C,	Prostaglandin A, B, C
PGI_2	Prostacyclin
PHA	Phytohemagglutinin
PO_2	Phân áp oxygen
SD	Độ lệch chuẩn
SE	Sai số chuẩn
STH	Hormon tăng trưởng
T_3	Triiodothyronin
T_4	Thyroxin
$t_{1/2}$	Nửa đời
TCA	Acid tricloracetic
TK	Thần kinh
TKTW	Thần kinh trung ương
TSH	Hormon kích giáp
TX	Thromboxan
TXA_2, TXB_2	Thromboxan A_2, thromboxan B_2
Vd, vd	Ví dụ
VLDL	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp
X	Xem
vđ	Vừa đủ

LANSOPRAZOL

Tên chung quốc tế: Lansoprazole.

Mã ATC: A02B C03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiết acid dịch vị, thuốc ức chế bơm proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng chậm (chứa hạt bao, tan trong ruột): 15mg, 30mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lansoprazol là dẫn chất benzimidazol có tác dụng chống tiết acid dạ dày. Lansoprazol có liên quan cấu trúc và dược lý với omeprazol. Lansoprazol là một thuốc ức chế bơm proton có tác dụng và sử dụng tương tự omeprazol. Lansoprazol gắn vào hệ thống enzym H^+/K^+ATPase còn gọi là bơm proton ở trong tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này nên các tế bào thành không tiết ra acid hydrocloric ở giai đoạn cuối cùng. Lansoprazol là một base yếu, không ức chế trực tiếp hệ thống enzym này. Thuốc cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Từ máu, thuốc vào tế bào thành và do tính chất base yếu, thuốc tích tụ trong các ống nhỏ tiết acid của tế bào thành và ở đó, thuốc được chuyển thành các chất chuyển hóa sulfenamid có hoạt tính; các chất chuyển hóa có hoạt tính phản ứng với nhóm sulfhydryl của H^+/K^+ATPase làm bơm proton mất hoạt tính. Do các chất chuyển hóa sulfenamid tạo thành 1 liên kết cộng không thuận nghịch với H^+/K^+ ATPase, nên tiết acid bị ức chế cho tới khi enzym mới được tổng hợp, điều này giải thích tại sao thời gian tác dụng của thuốc kéo dài tuy nửa đời huyết tương của thuốc ngắn.

Lansoprazol ức chế dạ dày tiết acid cơ bản và khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào vì thuốc ngăn cản tiết acid ở giai đoạn cuối. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày liên quan đến liều dùng và thời gian điều trị. Mức độ ức chế tiết acid dạ dày tương tự sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch lansoprazol 30mg/ngày trong 7 ngày ở người khỏe mạnh.

Lansoprazol làm tăng nồng độ gastrin trong huyết tương; nồng độ gastrin huyết thanh đạt mức cao trong vòng 2 tháng liệu pháp và trở về mức trước khi điều trị trong vòng 1 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc. Lansoprazol cũng làm giảm tiết pepsin và làm tăng pepsinogen huyết thanh. Tuy nhiên, các tác dụng này không mạnh bằng ức chế tiết acid.

Tác dụng làm tăng gastrin dạ dày và làm giảm acid hydrocloric dạ dày kéo dài chưa được đánh giá đầy đủ ở người, cần phải theo dõi lâu dài để loại trừ khả năng tăng nguy cơ gây u dạ dày ở người bệnh dùng lâu dài lansoprazol.

Lansoprazol có thể loại trừ *Helicobacteria pylori* ở người bị loét dạ dày hoặc tá tràng bị nhiễm vi khuẩn này. Nếu phối hợp với 1 hoặc nhiều thuốc chống nhiễm khuẩn (như amoxicilin, clarithromycin) lansoprazol có thể có hiệu quả tiệt trừ nhiễm *H. pylori*.

Dược động học

Lansoprazol hấp thu nhanh, nồng độ tối đa trung bình đạt được trong khoảng 1,7 giờ sau khi uống, với khả dụng sinh học tuyệt đối trên 80%. Ở người khoẻ, nửa đời trong huyết tương là 1,5 (± 1,0) giờ. Cả nồng độ thuốc tối đa và diện tích dưới đường cong (AUC) đều giảm khoảng 50% nếu dùng thuốc khoảng 30 phút sau khi ăn. Lansoprazol liên kết với protein huyết tương khoảng 97%. Lansoprazol chuyển hóa nhiều ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P_{450} để thành hai chất chuyển hóa chính để bài tiết ra ngoài: sulfon lansoprazol và hydroxy lansoprazol. Các chất chuyển hóa này có rất ít hoặc không còn tác dụng chống tiết acid. Các chất được chuyển đổi từ lansoprazol trong tế bào thành để ức chế tiết acid không có trong tuần hoàn toàn thân. Khoảng 20% thuốc dùng được bài tiết vào mật và nước tiểu.

Thải trừ lansoprazol bị kéo dài ở người bị bệnh gan nặng, nhưng không thay đổi ở người suy thận nặng. Do vậy, cần giảm liều đối với người bị bệnh gan nặng.

Chỉ định

Điều trị cấp và điều trị duy trì viêm thực quản có trợt loét ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (dùng tới 8 tuần).

Điều trị loét dạ dày - tá tràng cấp (do nhiễm hoặc không nhiễm *H. pylori*).

Điều trị và dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị các chứng tăng tiết toan bệnh lý, như hội chứng Zollinger - Ellison, u đa tuyến nội tiết, tăng dưỡng bào toàn thân.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lansoprazol hoặc các thành phần khác của thuốc.

Có thai trong 3 tháng đầu.

Thận trọng

Cần giảm liều đối với người bị bệnh gan.

Người mang thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo dùng lansoprazol cho người mang thai. Không biết rõ thuốc có đi qua nhau thai vào bào thai không. Tuy nhiên, dùng lâu và với liều cao đã gây ung thư trên cả chuột nhắt và chuột cống đực và cái, do vậy không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cả lansoprazol và các chất chuyển hóa đều bài tiết qua sữa ở chuột cống và có thể sẽ bài tiết qua sữa người mẹ. Vì tác dụng gây ung thư của thuốc trên súc vật đã được chứng minh, nên tránh dùng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng phụ thường gặp nhất với lansoprazol là ở đường tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, ngoài ra một số người bệnh có đau đầu, chóng mặt.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón, khó tiêu.

Da: Phát ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi

Cận lâm sàng: Tăng mức gastrin huyết thanh, enzym gan, hematocrit, hemoglobin, acid uric và protein niệu.

Liều lượng và cách dùng

Viêm thực quản có trợt loét (ở người bệnh trào ngược dạ dày thực quản):

Điều trị triệu chứng thời gian ngắn cho tất cả các trường hợp viêm thực quản:

Liều người lớn thường dùng 15 - 30mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần. Có thể dùng thêm 8 tuần nữa, nếu chưa khỏi.

Điều trị duy trì sau chữa khỏi viêm thực quản trợt loét để giảm tái phát: Người lớn 15mg/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Loét dạ dày: 15 tới 30mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 - 8 tuần. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn sáng.

Loét tá tràng: 15mg, 1 lần/ngày, dùng trong 4 tuần hoặc đến khi khỏi bệnh.

Dùng phối hợp với amoxicilin và clarithromycin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở người bệnh loét tá tràng thể hoạt động như sau:

Phối hợp 3 thuốc: 30mg lansoprazol + 1 g amoxicilin và 500mg clarithromycin, dùng 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ, trong 10 đến 14 ngày. Tất cả 3 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Phối hợp 2 thuốc: 30mg lansoprazol + 1 g amoxicilin, dùng 3 lần hàng ngày, trong 14 ngày. Cả 2 loại thuốc đều uống trước bữa ăn.

Điều trị duy trì sau khi loét tá tràng đã khỏi: 15mg/lần/ngày. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả khi điều trị duy trì kéo dài quá 1 năm.

Tăng tiết toan khác (thí dụ hội chứng Zollinger-Ellison.)

Liều thường dùng cho người lớn bắt đầu là 60mg, 1 lần/ngày. Nên uống vào buổi sáng trước bữa ăn. Sau đó, điều chỉnh liều theo sự dung nạp và mức độ cần thiết để đủ ức chế tiết acid dịch vị và tiếp tục điều trị cho đến khi đạt kết quả lâm sàng. Liều uống giao động từ 15mg uống cách nhật đến 180mg uống hàng ngày cần để duy trì tiết acid dịch vị cơ bản dưới 10 mEq/giờ (5 mEq/giờ ở người bệnh trước đó có phẫu thuật dạ dày). Liều trên 120mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Cần điều chỉnh liều cho người có bệnh gan nặng. Phải giảm liều, thường không được vượt quá 30mg/ngày.

Lansoprazol không bền trong môi trường acid (dịch dạ dày), vì vậy phải uống lansoprazol trước khi ăn và không cắn vỡ hoặc nhai viên nang.

Loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid (NSAID):

Điều trị loét nhưng vẫn uống NSAID: Người lớn 30mg/ngày uống 1 lần trong 8 tuần.

Phòng loét dạ dày do NSAID ở người bệnh có tiền sử loét: Người lớn liều thường dùng 15mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần. Hiệu quả kém so với misoprostol 200mg, 4 lần/ngày.

Trẻ em: Trào ngược dạ dày thực quản: Trẻ 1 - 11 tuổi, cân nặng ≤ 30 kg: 15mg/lần, 1 lần/ngày, cho tới 12 tuần; cân nặng > 30 kg: 30mg/lần, 1 lần/ngày, trong 12 tuần; trẻ 12 - 17 tuổi, liều uống thông thường khi không có loét: 15mg/ngày, cho tới 8 tuần, và nếu có loét: 30mg/ngày, cho tới 8 tuần.

Suy thận: Dược động học của lansoprazol có thể thay đổi, nhưng không cần phải chỉnh liều thuốc. Tuy nhiên khi dùng gói chứa lansoprazol, amoxicilin, và clarithromycin, nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng khi hệ số thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Suy gan nặng: Cần xem xét giảm liều.

Tương tác thuốc

Lansoprazol được chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom P_{450}, nên tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng hệ enzym này. Do vậy, không nên dùng lansoprazol cùng với các thuốc khác cũng được chuyển hóa bởi cytochrom P_{450}.

Không thấy có ảnh hưởng lâm sàng quan trọng tới nồng độ của diazepam, phenytoin, theophylin, prednisolon hoặc warfarin khi dùng cùng với lansoprazol.

Lansoprazol làm giảm tác dụng của ketoconazol, itraconazol và của các thuốc khác có sự hấp thu cần môi trường acid.

Sucralfat làm chậm và giảm hấp thu lansoprazol (khoảng 30%).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ thân nhiệt, an thần, co giật, giảm tần số hô hấp.

Điều trị hỗ trợ: Phương pháp thẩm tách không loại được thuốc.

Thông tin quy chế

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

LORAZEPAM

Tên chung quốc tế: Lorazepam.

Mã ATC: N05B A06.

Loại thuốc: Thuốc chống lo âu, an thần loại benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5mg, 1mg, 2mg.

Dung dịch uống: 2mg/ ml.

Viên nén đặt dưới lưỡi: 0,5mg, 1mg, 2mg.

Ống tiêm: 2mg/ml, 4mg/ml (có alcol benzylic 2%, polyethylenglycol 400 và propylenglycol).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lorazepam là một benzodiazepin tác dụng ngắn, có tác dụng nói chung tương tự như diazepam. Thuốc dùng để điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, chứng mất ngủ (lo âu hoặc căng thẳng do stress đời sống hàng ngày thường không cần phải dùng thuốc giải lo âu), chống co giật trong trạng thái động kinh. Khi điều trị trạng thái động kinh, thuốc có tác dụng chống động kinh kéo dài nên thường được ưa dùng đầu tiên nếu dễ tiêm được tĩnh mạch. Ngoài ra, thuốc còn gây giảm trí nhớ, làm thư giãn cơ nên được dùng trong tiền mê. Thuốc có thể được dùng đơn độc, nhưng thường được phối hợp với thuốc khác như thuốc đối kháng thụ thể 5-HT, và/hoặc corticosteroid để điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Lorazepam ức chế hệ thần kinh trung ương ở các mức, bao gồm cả hồi viền và tổ chức lưới của não, bằng cách gắn vào thụ thể benzodiazepin nằm trong phức hợp thụ thể của GABA (gamma aminobutyric acid) và bằng cách điều hòa GABA. GABA là một chất ức chế dẫn truyền thần kinh của não. Lorazepam làm tăng tác dụng ức chế của GABA đối với tính kích thích của neuron ở não, do làm tăng tính thấm của màng tế bào neuron đối với ion Cl^-. Sự di chuyển ion Cl^- (anion) vào trong tế bào làm tăng điện thế qua màng, dẫn đến trạng thái bị kích thích kém hơn và gây trạng thái ổn định, như vậy, xung thần kinh có thể bị chặn hoàn toàn. Tăng tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh của GABA dẫn đến hậu quả là lorazepam cũng làm não giảm lượng sản xuất ra các chất kích thích dẫn truyền thần kinh bao gồm norepinephrin, serotonin, acetylcholin, và dopamin. Lorazepam có nguy cơ cao gây phụ thuộc thuốc.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống hoặc tiêm bắp, lorazepam được hấp thu nhanh và sinh khả dụng khoảng 90%. Thời gian thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng: An thần, gây ngủ: uống: trong vòng 60 phút, tiêm bắp: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 15 - 30 phút. Chống co giật: uống: 30 - 60 phút, tiêm tĩnh mạch: 5 phút. Thời gian tác dụng của thuốc: 6 - 8 giờ.

Phân bố: Thể tích phân bố V_d ở trẻ sơ sinh: 0,75 lít/kg, người lớn: 1,3 lít/kg. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa. Gắn vào protein khoảng 85%. Phần thuốc tự do có thể cao đáng kể ở người cao tuổi. Thuốc chuyển hóa ở gan thành glucuronid không có hoạt tính. Nửa đời thải trừ: trẻ sơ sinh: 40,2 giờ; trẻ lớn hơn: 10,5 giờ; người lớn: 12,9 giờ; người cao tuổi: 15,9 giờ; suy thận giai đoạn cuối: 32 - 70 giờ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, một ít qua phân.

Chỉ định

Uống: Điều trị chứng lo âu, điều trị ngắn ngày (dưới 4 tháng) triệu chứng lo âu hoặc lo âu kết hợp với triệu chứng trầm cảm.

Tiêm tĩnh mạch: Trạng thái động kinh, tiền mê, chống nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lorazepam hoặc bất cứ thành phần nào khác. Có thể có mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác.

Bệnh glôcôm cấp góc hẹp.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ (tiêm).

Tiêm thuốc vào động mạch.

Suy hô hấp nặng trừ trường hợp thở máy.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng cho người cao tuổi, người suy nhược, người có bệnh gan, người nghiện rượu hoặc suy thận, người bị bệnh phổi mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ngừng thở khi ngủ). Phải dùng liều thấp nhất cho người cao tuổi và suy nhược.

Thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương phụ thuộc vào liều, có thể dẫn đến ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc mất phối hợp động tác. Tránh lái xe hoặc đứng máy. Phải thận trọng khi phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh hoặc thuốc chống loạn thần khác.

Cần thận trọng đối với người dễ ngã (người cao tuổi).

Lorazepam có thể gây quên thuận chiều. Phản ứng nghịch thường như hung hăng gây gổ, kích động đã gặp, đặc biệt ở tuổi thiếu niên, hoặc bệnh nhân loạn thần.

Phải dùng thận trọng đối với người bị trầm cảm, đặc biệt khi có nguy cơ tự sát. Trầm cảm có từ trước có thể nặng lên hoặc xuất hiện trong khi điều trị bằng lorazepam. Không khuyến cáo dùng lorazepam cho người bị trầm cảm tiên phát hoặc loạn thần.

Phải thận trọng khi dùng lorazepam cho người có tiền sử nghiện thuốc. Lorazepam có thể gây phụ thuộc thuốc; khi ngừng thuốc đột ngột, có thể có hội chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng cơ và bụng, nôn, toát mồ hôi).

Phải thận trọng khi dùng lorazepam như một thuốc ngủ để điều trị rối loạn giấc ngủ. Phải tìm các nguyên nhân có thể gây ra. Nếu thất bại sau 7 - 10 ngày điều trị, phải nghĩ đến một bệnh nội khoa hoặc một bệnh loạn thần.

Lorazepam tiêm có chứa polyethylen glycol và propylen glycol đã gây độc khi dùng liều cao và/hoặc truyền dịch kéo dài. Thuốc cũng chứa cả benzyl alcol, tránh dùng cho trẻ sơ sinh.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa xác định được đối với trẻ dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng gây quái thai đã thấy ở một số nghiên cứu trên động vật. Thuốc qua nhau thai ở người. Trẻ sơ sinh có thể bị ức chế hô hấp, hội chứng cai thuốc hoặc giảm trương lực cơ khi mẹ dùng thuốc ở những tháng cuối thai kỳ, hoặc gần ngày sinh. Chống chỉ định dùng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Không khuyến cáo dùng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Gây ngủ.

Hô hấp: Ức chế hô hấp.

Tại chỗ, khi tiêm bắp: Đau ở nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hệ thần kinh trung ương: Chứng ngồi không yên, chứng quên, mất phối hợp động tác, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, hoa mắt chóng mặt, nhức đầu.

Da: Viêm da, phát ban.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, tăng/giảm cân.

Cơ xương: Yếu cơ.

Mắt: Rối loạn thị lực.

Hô hấp: Ngừng thở, tăng thông khí, ngạt mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Mệt mỏi, loạn đông máu, thay đổi tính khí, tăng tiết nước bọt, rối loạn kinh nguyệt, nghiện thuốc (khi dùng kéo dài), phản xạ chậm, tự sát, co giật, chóng mặt, ngộ độc do polyethylen glycol hoặc propylen glycol (khi truyền tĩnh mạch kéo dài).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường xuất hiện lúc mới bắt đầu điều trị và nói chung thường hết khi tiếp tục điều trị hoặc phải giảm liều. Chú ý đến người cao tuổi, suy nhược, trầm cảm (nguy cơ tự sát), chỉ kê đơn số lượng ít và ngắn ngày không quá 2 tuần.

Liều uống trên 0,09mg/kg làm tăng mất phối hợp động tác mà không làm tăng tác dụng an thần so với liều thấp hơn. Ngừng thuốc đột ngột sau một thời gian dài (thường trên 10 ngày) có thể gây hội chứng cai thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống, tiêm bắp (tiêm sâu), hoặc tiêm tĩnh mạch (không được vượt quá 2mg/phút hoặc 0,05mg/kg trong 2 - 5 phút, pha loãng liều tiêm tĩnh mạch với một thể tích tương đương nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hay dung dịch tiêm glucose 5%. Tránh tiêm vào động mạch, không để thoát dịch ở nơi tiêm.

Liều lượng:

Chống nôn do hóa trị liệu ung thư:

Trẻ em 2 - 15 tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,05mg/kg (tối đa 2mg/liều) trước khi dùng hóa trị liệu.

Người lớn: Uống (ghi chú: có thể cho ngậm dưới lưỡi) hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2mg, cách 4 - 6 giờ nếu cần.

Lo âu, gây ngủ an thần:

Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường: 0,05mg/kg/liều (dao động từ 0,02 - 0,09mg/kg) cách nhau 4 - 8 giờ. Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn như 0,01 - 0,03mg/kg và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá tác dụng.

Người lớn: Uống: 1 - 10mg/ngày chia làm 2 - 3 lần; liều thông thường 2 - 6mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ.

Người cao tuổi: 0,5 - 4mg/ngày; liều đầu tiên không được vượt quá 2mg.

Mất ngủ: Người lớn: 2 - 4mg lúc đi ngủ.

Trước phẫu thuật: Người lớn: Tiêm bắp 0,05mg/kg, 2 giờ trước khi phẫu thuật (tối đa 4mg/liều). Tiêm tĩnh mạch: 0,044mg/kg, 15 - 20 phút trước khi phẫu thuật (liều tối đa 2mg/liều).

Lo lắng trước khi làm thủ thuật (thủ thuật về răng): Người lớn: Uống: 1 - 2mg, 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Chứng quên sau phẫu thuật (operative amnesia): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch: tối đa tới 0,05mg/kg (tối đa 4mg/liều).

An thần (trước khi làm thủ thuật): Trẻ nhỏ và trẻ em: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: liều thông thường: 0,05mg/kg (dao động từ 0,02 - 0,09mg/kg). Tiêm tĩnh mạch có thể dùng liều nhỏ hơn (0,01 - 0,03mg/kg) và nhắc lại cách nhau 20 phút nếu cần để đánh giá hiệu quả.

Trạng thái động kinh: Tiêm tĩnh mạch: Trẻ nhỏ và trẻ em: 0,05 - 0,1mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; không được vượt quá 4mg/liều đơn; có thể nhắc lại liều thứ hai 0,05mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm sau 5 - 10 phút nếu cần. Thiếu niên: 0,07mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; tối đa: 4mg/liều; có thể lặp lại sau 5 - 10 phút. Người lớn: 4mg/liều tiêm tĩnh mạch chậm trong 2 - 5 phút; có thể nhắc lại sau 5 - 10 phút. Liều tối đa thông thường: 8mg.

Để an thần nhanh đối với người bị kích động (cứ 30 - 60 phút/lần): Người lớn: Uống 1 - 2mg. Tiêm bắp: 0,5 - 1mg. Tổng liều trung bình để an thần: Uống, tiêm bắp: 4 - 8mg.

Khi dùng đồng thời với probenecid hoặc acid valproic, phải giảm 50% liều lorazepam.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ nhiễm độc propylen glycol, vì vậy phải theo dõi sát khi dùng kéo dài hoặc dùng liều cao.

Điều chỉnh liều ở người suy gan: Dùng thận trọng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Lorazepam làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethylic), clozapin, các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, phenytoin.

Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể tăng lên do loxapin, probenecid, acid valproic.

Giảm tác dụng: Nồng độ/tác dụng của lorazepam có thể bị giảm do các dẫn chất của theophylin, yohimbin.

Độ ổn định và bảo quản

Lorazepam viên phải bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 20 - 25ºC. Lorazepam dung dịch đậm đặc để uống và lorazepam để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8ºC, tránh ánh sáng. Tránh làm đông lạnh. Không dùng khi dung dịch biến màu hoặc bị tủa. Có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tới 60 ngày. Dung dịch pha để tiêm ổn định ở nhiệt độ phòng (25ºC) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Thuốc tiêm lorazepam tương kỵ vật lý với sargramostim hoặc astreonam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khi nghi ngờ dùng quá liều, cần xem người bệnh có thường xuyên dùng thuốc lorazepam không, nhất là dùng cùng với rượu hoặc một số thuốc loạn thần khác. Triệu chứng có thể từ lú lẫn đến hôn mê, suy hô hấp, hạ huyết áp, loạn nhịp tim, cuối cùng tử vong.

Xử trí: Điều trị sớm khi bệnh nhân còn tỉnh (trước 1 giờ), gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị hỗ trợ hô hấp tuần hoàn. Có thể dùng flumazenil (một chất đối kháng benzodiazepin), nhưng khi chỉ định cần cảnh giác về nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người dùng benzodiazepin kéo dài.

Thông tin quy chế

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

Thuốc hướng tâm thần.

MEBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Mebendazole.

Mã ATC: P02C A01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100mg, 500mg; dung dịch uống 20mg/ml; hỗn dịch uống 20mg/ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mebendazol là dẫn chất benzimidazol carbamat có phổ chống giun sán rộng. Thuốc có ích khi bị nhiễm nhiều loại giun, có hiệu quả cao trên giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và một số loại giun khác như giun xoắn (*Trichinella spiralis*), giun chỉ (*Mansonella perstans, Onchocerca volvulus)*, ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng (gây ra bởi *Toxocara canis* và *T. cati), Trichostrongylus, Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*. Thuốc đã làm tỷ lệ trứng giảm và/hoặc tỷ lệ khỏi của giun đũa, giun kim, giun móc là trên 90% và giun tóc là trên 70%). Hiệu quả điều trị giun của mebendazol rất khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào mức độ tháo rỗng dạ dày, tình trạng nhiễm giun và có kèm tiêu chảy hay không.

Thuốc cũng có tác dụng trên một số loại sán ký sinh đường ruột như sán lùn (*Hymenolepis nana)*, sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*T. solium*), tuy nhiên, praziquantel và nitazoxanid hay được khuyến cáo dùng hơn. Mebendazol cũng được dùng kết hợp với phẫu thuật để điều trị bệnh nang sán gây ra bởi ấu trùng sán chó (*Echinococcus granulosus*). Tuy nhiên, albendazol được ưa dùng hơn.

Mặc dù metronidazol, tinidazol hoặc nitazoxanid thường được ưu tiên lựa chọn trong các bệnh do *Giardia* gây ra, song mebendazol cũng có tác dụng trên *Giardia duodenalis* (*G. lamblia* hay *G. intestinalis).*

Tuy cơ chế tác dụng của mebendazol đối với giun sán chưa được biết đầy đủ, thuốc tỏ ra ức chế chọn lọc và không hồi phục hấp thu glucose và chất dinh dưỡng phân tử lượng thấp ở giun nhạy cảm với thuốc, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm tan rã các vi quản trong bào chất của các tế bào ruột và hấp thu của giun sán, cuối cùng làm giun sán chết. Mebendazol không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu người.

Mebendazol hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc khi uống là dưới 20%. Tuy nhiên, sự hấp thu có thể tăng lên nhiều lần, nếu uống thuốc cùng với thức ăn có chất béo. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ, nhưng có sự khác nhau lớn giữa các cá thể và trong cùng một cá thể. Thể tích phân bố khoảng 1,2 lít/kg. Khoảng 90 - 95% thuốc liên kết với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa mẹ hay không nhưng qua được nhau thai.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành các chất chuyển hóa hydroxy và amino hóa mất hoạt tính và có tốc độ thanh thải thấp hơn thuốc mẹ.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương của mebendazol khoảng 2,5 - 5,5 giờ (ở người có chức năng gan bình thường), hoặc có thể kéo dài tới 35 giờ trên người bị suy gan. Thuốc và các chất chuyển hóa sẽ thải qua mật vào phân (khoảng 95%). Chỉ một lượng nhỏ (2 - 5%) thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Mebendazol được lựa chọn để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun đường ruột như giun đũa, giun kim, giun móc, giun tóc.

Nhiễm giun ngoài ruột như giun xoắn, giun chỉ *(Mansonella perstans, Onchocerca volvulus)*, *Toxocara canis, T. cati, Trichinella spirals, Trichostrongylus, Dracunculus medinensis* và *Capillaria philippinensis*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có thai 3 tháng đầu.

Viêm ruột Crohn, viêm loét đại trực tràng (có thể làm tăng hấp thu và tăng độc tính của thuốc, đặc biệt khi dùng liều cao).

Thận trọng

Dùng liều cao mebendazol cần phải được theo dõi chặt chẽ công thức máu và chức năng gan. Nhìn chung, liều cao như vậy không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có suy chức năng gan. Đã có thông báo về giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho và mất bạch cầu hạt khi dùng mebendazol liều cao.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi khi dùng mebendazol ở người phụ nữ mang thai (xem Thời kỳ mang thai).

Cần thông báo cho người bệnh giữ vệ sinh để phòng ngừa tái nhiễm và lây lan bệnh.

Thời kỳ mang thai

Do chưa xác định được tính an toàn khi dùng mebendazol cho người mang thai; vì vậy về nguyên tắc không nên dùng cho người mang thai, nhất là trong ba tháng đầu thai kỳ.

Tuy nhiên trên thực nghiệm, mebendazol đã được biết đến với tác dụng gây quái thai và độc cho phôi khi cho chuột dùng với liều thấp (10mg/kg).

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ mebendazol có tiết vào sữa mẹ không, nhưng vẫn cần thận trọng khi dùng mebendazol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng thoáng qua, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ù tai, tê cóng.

Liều cao để điều trị nang sán: Có thể gặp dị ứng (sốt, ban đỏ, mày đay, phù mạch, ngứa), tăng enzyme gan, rụng tóc, suy tủy, giảm bạch cầu trung tính.

Có trường hợp giun đũa bò ra mồm và mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Ngoại ban, mày đay và phù mạch

Giảm huyết áp, động kinh, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều ở người có tổn thương gan.

Khi dùng mebendazol liều cao, phải tiến hành theo dõi đều đặn nồng độ transaminase trong huyết thanh, số lượng bạch cầu và tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Với trẻ em dưới 2 tuổi: Thuốc chưa được nghiên cứu nhiều, do đó trong điều trị cho trẻ dưới 2 tuổi, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ do thuốc gây ra.

Liều dùng như nhau cho trẻ em trên 2 tuổi và người lớn.

Có thể nhai và nuốt viên thuốc hoặc nghiền và trộn với thức ăn.

Giun kim: Liều duy nhất 100mg. Lặp lại sau 2 tuần, vì giun kim rất dễ bị tái nhiễm.

Giun móc, giun đũa, giun tóc và nhiễm nhiều giun: 100mg buổi sáng, 100mg buổi tối, uống liền 3 ngày, hoặc có thể dùng liều duy nhất 500mg. Có thể dùng lặp lại sau 2 - 3 tuần.

Nhiễm *Capillaria philippinensis*: 200mg/lần, ngày 2 lần, trong 20 ngày.

Nhiễm giun xoắn (*Trichinella spiralis*): 200 - 400mg/lần, 3 lần/ngày trong 3 ngày. Sau đó tăng lên 400 - 500mg/lần, 3 lần/ngày trong 10 ngày

Giun chỉ *Mansonella perstans*: 100mg/lần, 2 lần/ngày, trong 30 ngày. Nên dùng cùng các thuốc chống dị ứng kháng H_1 và corticoid để làm giảm dị ứng do ấu trùng giun chỉ bị tan rã khi điều trị.

Giun chỉ *Onchocerca volvulus*: Người lớn dùng 1 g/lần, 2 lần/ngày, trong 28 ngày. Tuy nhiên, ivermetin thường hay được dùng hơn.

Bệnh do *Toxocara canis* và *T. cati* gây ra (ấu trùng giun di chuyển trong nội tạng): 100 - 200mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày, tuy nhiên thời gian tối ưu để diệt loại ký sinh trùng này còn chưa biết rõ, có thể kéo dài tới 20 ngày.

Nhiễm giun *Trichostrongylus*: 100mg/lần, 2 lần/ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm giun *Dracunculus medinensis*: 400 - 800mg/ngày, uống trong 6 ngày.

Nang sán *Echinococcus*: Uống 40 - 50mg/kg/ngày, chia làm 3 lần trong ngày và uống trong 3 - 6 tháng. Albendazol thường được dùng hơn. Chỉ dùng mebendazol nếu không có albendazol.

Tương tác thuốc

Cimetidin ức chế chuyển hóa mebendazol và có thể làm tăng nồng độ mebendazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời với phenytoin hoặc carbamazepin sẽ làm giảm nồng độ của mebendazol trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Dung dịch hoặc hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ thường, nắp đậy kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều, có thể xảy ra rối loạn đường tiêu hóa kéo dài vài giờ. Nên gây nôn và tẩy, có thể dùng than hoạt.

Thông tin quy chế

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

MESNA

Tên chung quốc tế: Mesna.

Mã ATC: R05C B05, V03A F01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa mesna 100mg/ml (2 ml, 4 ml, 10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Mesna (natri 2-mercapto ethan sulfonat) tương tác hóa học với các chất chuyển hóa độc (bao gồm cả acrolein) của các thuốc chống ung thư ifosfamid hoặc cyclophosphamid có trong nước tiểu, nên ngăn ngừa hoặc giảm được tỷ lệ và mức độ độc đối với bàng quang (thí dụ viêm bàng quang chảy máu, huyết niệu) do những thuốc này gây ra. Ngoài ra, mesna còn làm tăng đào thải cystein, chất này có thể phản ứng hóa học với acrolein góp phần vào tác dụng bảo vệ đường tiết niệu của mesna.

Mesna cũng có tác dụng tiêu chất nhày, vì vậy được dùng làm thuốc long đờm.

Dược động học

Sau khi được uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mesna được oxy hóa rất nhanh và hầu như hoàn toàn trong hệ tuần hoàn thành chất chuyển hóa bền vững và không có tác dụng dược lý là mesna disulfid (dimesna).

Sau khi dùng một liều 800mg mesna, nửa đời của mesna và chất chuyển hóa mesna disulfid trong máu, tương ứng là 0,36 giờ và 1,17 giờ. Mesna có thể tích phân bố là 0,652 lít/kg và độ thanh thải huyết tương là 1,23 lít/kg/giờ. Thuốc không thấm vào mô.

Với một liều mesna tiêm tĩnh mạch, khả dụng sinh học trung bình của mesna có hoạt tính trong bàng quang là 50%. Toàn bộ liều dùng có thể thải qua nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi tiêm.

Ở người, ifosfamid có những đặc tính dược động học phụ thuộc liều. Với liều 2 - 4 g, nửa đời thải trừ giai đoạn cuối là khoảng 7 giờ. Do đó, để duy trì mức mesna thích hợp trong bàng quang với mục đích loại trừ các chất chuyển hóa độc hại của ifosfamid trong nước tiểu, cần phải dùng mesna lặp lại nhiều lần.

Dựa trên những đặc tính dược động học của mesna và ifosfamid nêu trên, cần dùng mesna ở thời điểm ngay trước khi dùng ifosfamid và ở 4 giờ, 8 giờ sau khi dùng ifosfamid.

Viêm bàng quang chảy máu do ifosfamid phụ thuộc vào liều. Với liều ifosfamid 1,2 g/m^2/ngày, trong 5 ngày, 16% đến 26% số người bệnh đã được điều trị dự phòng về tiết niệu theo quy ước (đưa vào cơ thể lượng dịch cao, kiềm hóa nước tiểu và cho các thuốc lợi tiểu) vẫn bị hồng cầu niệu do sự tạo thành những chất chuyển hóa độc hại. Nguy cơ huyết niệu giảm ở người bệnh dùng mesna đồng thời với ifosfamid.

Liều ifosfamid từ 2 đến 4 g/m^2/ngày, trong vòng 3 đến 5 ngày, tỷ lệ gây huyết niệu gặp ở 31% đến 100% số người bệnh. Khi cho mesna đồng thời với cùng những liều ifosfamid đó, tỷ lệ gây huyết niệu có thể giảm xuống dưới 7%.

Chỉ định

Mesna được chỉ định để dự phòng tác dụng độc hại đối với đường tiết niệu do dùng hóa trị liệu ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid ở những liều trên 10mg/kg (= 400mg/m^2).

Bao giờ cũng phải cho kèm mesna nếu dùng hóa trị liệu cho những người bệnh có nguy cơ (bao gồm những người đã được chữa bằng xạ trị ở vùng niệu - sinh dục, và những người có bệnh sử nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc có nguy cơ về tạng chảy máu).

Chống chỉ định

Người quá mẫn với mesna hoặc với những hợp chất thiol khác.

Thận trọng

Đã có báo cáo về dị ứng với mesna ở những người bệnh có rối loạn tự miễn, đa số đã uống những liều mesna cao. Các triệu chứng bao gồm từ quá mẫn nhẹ đến những phản ứng phản vệ toàn thân.

Mesna là thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu do cyclophosphamid và ifosfamid, nhưng không thể dự phòng hoặc làm giảm nhẹ những tác dụng không mong muốn hoặc độc hại khác của ifosfamid và cyclophosphamid.

Mesna không dự phòng được viêm bàng quang chảy máu ở tất cả mọi người bệnh. Có tới 6% số người bệnh có dùng mesna vẫn bị huyết niệu (độ 2, theo TCYTTG và nặng hơn). Vì thế cần lấy mẫu nước tiểu mỗi buổi sáng để xét nghiệm hồng cầu trước khi dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Khi cho mesna cùng với ifosfamid hoặc cyclophosphamid theo cách dùng đã chỉ dẫn, nếu huyết niệu vẫn xuất hiện, thì tùy theo mức độ nghiêm trọng mà giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Để đạt tác dụng bảo vệ một cách đầy đủ, cần phải dùng mesna trước và sau mỗi liều của ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Mesna không có tác dụng dự phòng huyết niệu do những bệnh lý khác gây nên, ví dụ như giảm tiểu cầu.

Do chứa alcol benzylic, lọ thuốc nhiều liều không được dùng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và phải được dùng một cách thận trọng cho những bệnh nhi lớn tuổi.

Có thể gây dương tính giả trong xét nghiệm ceton niệu ở những người được điều trị với mesna.

Bệnh nhân dùng mesna phải báo ngay cho thầy thuốc khi thấy nước tiểu bị thay đổi màu.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ với liều uống tới 1000mg/kg cho thấy mesna không độc hại đối với thai và không gây sinh quái thai.

Có thể dùng mesna cho người mang thai phải điều trị bằng ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng mesna, nhưng nếu phải dùng các thuốc hóa trị liệu chống ung thư, thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các rối loạn về tiêu hóa có thể xảy ra với những tổng liều 60mg/kg (2 500mg/m^2). Tuy nhiên, khó phân biệt những tác dụng bất lợi này với những tác dụng mà các thuốc hóa trị liệu chống ung thư gây nên. Có thể làm giảm sự kích thích tĩnh mạch bằng cách pha loãng thuốc tới mức thích hợp trong nước vô khuẩn, và cần pha loãng hơn khi dùng cho những người nhạy cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Mệt mỏi, dễ bị kích thích hoặc trầm cảm

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Da: Dị ứng (nổi mẩn, ngứa).

Khác: Kích thích tĩnh mạch trong khi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn do mesna gây nên rất hiếm. Khi xảy ra, tùy theo mức độ nghiêm trọng, có thể giảm liều hoặc ngừng dùng mesna và ifosfamid hoặc cyclophosphamid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Mesna có thể tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau khi uống, sinh khả dụng của mesna trong nước tiểu xấp xỉ 50% sinh khả dụng khi tiêm tĩnh mạch và thuốc đào thải qua nước tiểu chậm tới 2 giờ hoặc lâu hơn. Dạng tiêm tĩnh mạch có thể uống được, nhưng hiện nay cũng có cả viên nén.

Liều lượng:

Nếu dùng ifosfamid hoặc cyclophosphamid tiêm tĩnh mạch cả liều 1 lần, liều tiêm tĩnh mạch mesna bằng 20% liều thuốc chống ung thư (trọng lượng/trọng lượng) cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm thuốc chống ung thư. Mỗi lần tiêm mesna trong vòng 15 - 30 phút; như vậy tổng liều mesna tương đương với 60% liều thuốc chống ung thư. Phác đồ này lặp lại mỗi khi dùng thuốc chống ung thư. Riêng từng liều mesna có thể gia tăng tới 40% liều thuốc chống ung thư và cho 4 lần cách nhau 3 giờ đối với trẻ em và người bệnh có nguy cơ độc cho thận cao, trong trường hợp này, tổng liều mesna tương đương với 160% liều thuốc chống ung thư đã cho.

Liều uống mesna bằng 40% liều thuốc chống ung thư đã dùng được cho làm 3 lần cách nhau 4 giờ; bắt đầu 2 giờ trước khi tiêm thuốc chống ung thư, như vậy tổng liều mesna tương đương với 120% liều thuốc chống ung thư. Một cách khác, liều ban đầu mesna (20% liều thuốc chống ung thư) có thể *tiêm tĩnh mạch* tiếp theo

là *2 liều uống* (mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư) cho vào lúc 2 và 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Có thể dùng bất cứ phác đồ nào khi cho uống cyclophosphamid.

Nếu thuốc chống ung thư được tiêm truyền nhỏ giọt trong 24 giờ, tiêm tĩnh mạch liều mesna bằng 20% tổng liều thuốc chống ung thư, tiếp theo là truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liều mesna bằng 100% tổng liều của thuốc chống ung thư trong 24 giờ; sau đó tiếp theo là truyền tĩnh mạch liều mesna bằng 60% tổng liều thuốc chống ung thư trong 12 giờ nữa. Lần tiêm truyền cuối cùng 12 giờ có thể được thay thế bằng 3 lần tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bằng 20% liều thuốc chống ung thư cách nhau 4 giờ. Tiêm mũi tiêm đầu tiên 4 giờ sau khi ngừng truyền. Một cách khác, có thể cho uống 3 liều, mỗi liều bằng 40% liều thuốc chống ung thư, liều thứ nhất cho khi ngừng truyền đã thực hiện trong 24 giờ, các liều sau cho vào lúc 2 và 6 giờ sau.

Tương tác thuốc

Ifosfamid hoặc cyclophosphamid có thể làm tăng tác dụng của warfarin do làm giảm chuyển hóa. Vì vậy cần giảm liều warfarin và phải theo dõi chặt chẽ thời gian đông máu.

Mesna có thể gây dương tính giả cho xét nghiệm phát hiện ceton niệu do phản ứng với thuốc thử natri nitroprussid.

Độ ổn định và bảo quản

Khi tiếp xúc với oxy, mesna bị oxy hóa thành mesna disulfid. Do vậy, cần dùng dung dịch đã pha trong vòng 12 giờ.

Thuốc tiêm tương thích với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Dung dịch đã pha loãng ổn định về mặt hóa học và lý học trong 24 giờ ở 25°C.

Thuốc viên phải được bảo quản trong phòng có điều hòa nhiệt độ 5 - 20°C

Thuốc tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C

Thuốc tiêm được pha loãng để uống ổn định trong 24 giờ ở tủ lạnh.

Tương kỵ

Mesna tương hợp với cyclophosphamid, ifosfamid, etoposid, lorazepam, kali clorid, bleomycin, dexamethason.

Mesna phản ứng với cisplatin trong dung dịch. Do đó, không được trộn lẫn mesna với cisplatin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc mesna.

Thông tin quy chế

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

NATRI CLORID

Tên chung quốc tế: Sodium chloride.

Mã ATC: A12C A01, B05C B01, B05X A03.

Loại thuốc: Cung cấp chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 0,2% (3 ml); 0,45% (5 ml, 500 ml, 1000 ml); 0,9% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 500 ml.); 3% (500 ml, 1000 ml); 20% (250 ml).

Dung dịch: Để tưới 0,9% (100 ml, 2000 ml); dùng cho mũi: 0,4% (15 ml, 50 ml) và 0,6% (15 ml, 30 ml).

Viên nén: 650mg, 1 g; viên bao tan trong ruột: 1 g; viên tan chậm: 600mg.

Chế phẩm phối hợp dùng để bù nước và điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi tiêm tĩnh mạch, dung dịch natri clorid là nguồn cung cấp bổ sung nước và chất điện giải. Dung dịch natri clorid 0,9% (đẳng trương) có áp suất thẩm thấu xấp xỉ với dịch trong cơ thể. Natri là cation chính của dịch ngoại bào và có chức năng chủ yếu trong điều hòa sự phân bố nước, cân bằng nước, điện giải và áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể. Natri kết hợp với clorid và bicarbonat trong điều hòa cân bằng acid - base, được thể hiện bằng sự thay đổi nồng độ clorid trong huyết thanh. Clorid là anion chính của dịch ngoại bào.

Dung dịch tiêm natri clorid có khả năng gây bài niệu phụ thuộc vào thể tích tiêm truyền và điều kiện lâm sàng của người bệnh. Dung dịch 0,9% natri clorid không gây tan hồng cầu.

Dược động học

Natri clorid được hấp thu qua đường tiêu hóa và có thể được hấp thu rất nhanh bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, nhưng cũng được thải trừ qua mồ hôi, nước mắt và nước bọt.

Chỉ định

Bổ sung natri clorid và nước trong trường hợp mất nước: Tiêu chảy, sốt cao, sau phẫu thuật, mất máu.

Phòng và điều trị thiếu hụt natri và clorid do bài niệu quá mức hoặc hạn chế muối quá mức; phòng co cơ (chuột rút) và mệt lả do ra mồ hôi quá nhiều vì nhiệt độ cao.

Dung dịch tiêm natri clorid nhược trương (0,45%) được dùng chủ yếu làm dung dịch bồi phụ nước, và có thể sử dụng để đánh giá chức năng thận, để điều trị đái tháo đường tăng áp lực thẩm thấu.

Dung dịch natri clorid đẳng trương (0,9%) được dùng rộng rãi để thay thế dịch ngoại bào và trong xử lý nhiễm kiềm chuyển hóa có mất dịch và giảm natri nhẹ; và là dịch dùng trong thẩm tách máu, dùng khi bắt đầu và kết thúc truyền máu.

Dung dịch natri ưu trương (3%, 5%) dùng cho trường hợp thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng cần phục hồi điện giải nhanh; (thiếu hụt natri clorid nghiêm trọng có thể xảy ra khi có suy tim hoặc giảm chức năng thận, hoặc trong khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật). Còn được dùng khi giảm natri và clor huyết do dùng dịch không có natri trong nước và điện giải trị liệu, và khi xử lý trường hợp dịch ngoại bào pha loãng quá mức sau khi dùng quá nhiều nước (thụt hoặc truyền dịch tưới rửa nhiều lần vào trong các xoang tĩnh mạch mở khi cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo).

Dung dịch tiêm natri clorid 20% được truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối để gây sẩy thai muộn trong 3 tháng giữa của thai kỳ (thai ngoài 16 tuần). Sau khi truyền nhỏ giọt qua thành bụng vào trong buồng ối dung dịch này với liều được khuyên dùng, sẩy thai thường xảy ra trong vòng 72 giờ ở khoảng 97% người bệnh.

Thuốc tiêm natri clorid 0,9% cũng được dùng làm dung môi pha tiêm truyền một số thuốc tương hợp.

Chống chỉ định

Người bệnh trong tình trạng dùng natri và clorid sẽ có hại: Người bệnh bị tăng natri huyết, bị ứ dịch.

Dung dịch natri clorid 20%: Chống chỉ định khi đau đẻ, tử cung tăng trương lực, rối loạn đông máu.

Dung dịch ưu trương (3%, 5%): Chống chỉ định khi nồng độ điện giải huyết thanh tăng, bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.

Thận trọng

Hết sức thận trọng với người bệnh suy tim sung huyết hoặc các tình trạng giữ natri hoặc phù khác.

Người bệnh suy thận nặng, xơ gan, đang dùng các thuốc corticosteroid hoặc corticotropin.

Đặc biệt thận trọng với người bệnh cao tuổi và sau phẫu thuật.

Không được dùng các dung dịch natri clorid có chất bảo quản alcol benzylic để pha thuốc cho trẻ sơ sinh vì đã có nhiều trường hợp tử vong ở trẻ sơ sinh dưới 2,5 kg thể trọng khi dùng các dung dịch natri clorid có chứa 0,9% alcol benzylic để pha thuốc.

Truyền nhỏ giọt dung dịch natri clorid 20% vào buồng ối chỉ được tiến hành do các thầy thuốc được đào tạo về chọc màng ối qua bụng, làm tại bệnh viện có đủ phương tiện ngoại khoa và chăm sóc tăng cường.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc không ảnh hưởng tới việc cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng phụ có thể xảy ra sau khi tiêm do dung dịch nhiễm khuẩn hoặc do kỹ thuật tiêm. Khi dùng các chế phẩm không tinh khiết có thể gây sốt, nhiễm khuẩn ở chỗ tiêm và thoát mạch. Tăng thể tích máu hoặc triệu chứng do quá thừa hoặc thiếu hụt một hoặc nhiều ion trong dung dịch cũng có thể xảy ra.

Dùng quá nhiều natri clorid có thể làm tăng natri huyết và lượng clorid nhiều có thể gây mất bicarbonat kèm theo tác dụng acid hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có một phản ứng có hại nào xảy ra, phải ngừng truyền thuốc ngay. Kiểm tra tình trạng người bệnh và điều trị thích hợp nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Natri clorid có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Khi có chỉ định dùng dung dịch natri clorid 3% hoặc 5%, các dung dịch này phải được tiêm vào một tĩnh mạch lớn, không được để thuốc thoát mạch. Natri clorid còn được dùng bằng đường khí dung qua miệng.

Liều dùng natri clorid tùy thuộc vào tuổi, cân nặng, tình trạng mất nước, cân bằng acid - base và điện giải của người bệnh.

Nhu cầu natri và clorid ở người lớn thường có thể được bù đủ bằng tiêm truyền tĩnh mạch 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hàng ngày hoặc 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,45%.

Liều thông thường ban đầu tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 3 hoặc 5% là 100 ml tiêm trong 1 giờ, trước khi tiêm thêm, cần phải định lượng nồng độ điện giải trong huyết thanh bao gồm cả clorid và bicarbonat. Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch 3 hoặc 5% natri clorid không được vượt quá 100 ml/giờ.

Liều uống thay thế thông thường natri clorid là 1 - 2 g, ba lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thừa natri làm tăng bài tiết lithi; thiếu natri có thể thúc đẩy lithi bị giữ lại và tăng nguy cơ gây độc; người bệnh dùng lithi không được ăn nhạt.

Nước muối ưu trương dùng đồng thời với oxytocin có thể gây tăng trương lực tử cung, có thể gây vỡ tử cung hoặc rách cổ tử cung. Cần theo dõi khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các thuốc tiêm ở nhiệt độ phòng, tránh nóng và đông lạnh; chỉ dùng dung dịch không có chất gây sốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co cứng bụng, khát, giảm nước mắt và nước bọt, hạ kali huyết, tăng natri huyết, vã mồ hôi, sốt cao, tim nhanh, tăng huyết

áp, suy thận, phù ngoại biên và phù phổi, ngừng thở, nhức đầu, hoa mắt, co giật, hôn mê và tử vong.

Điều trị: Trong trường hợp mới dùng natri clorid, gây nôn hoặc rửa dạ dày kèm theo điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Khi có tăng natri huyết, nồng độ natri phải được điều chỉnh từ từ với tốc độ không vượt quá 10 - 12 mmol/lít hàng ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch các dung dịch natri clorid nhược trương và đẳng trương (nhược trương đối với người bệnh ưu trương); khi thận bị thương tổn nặng, nếu cần thiết, có thể thẩm phân.

Thông tin quy chế

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

NATRI PICOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium picosulfate.

Mã ATC: A06A B08.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Elixir (cồn ngọt) natri picosulfat 5mg/5 ml, lọ 100 ml.

Viên nang natri picosulfat 2,5mg.

Viên nén 5mg.

Dung dịch làm sạch ruột: Bột uống natri picosulfat 10mg/gói cùng với magnesi citrat (không dùng để điều trị táo bón).

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Natri picosulfat là thuốc nhuận tràng kích thích (còn gọi là thuốc nhuận tràng tiếp xúc) giống như bisacodyl, dùng để điều trị táo bón và để làm sạch đại tràng trước khi chụp chiếu hay phẫu thuật đại tràng. Sau khi uống, thuốc kích thích trực tiếp lên các dây thần kinh tận cùng trên niêm mạc đại tràng, do đó làm tăng nhu động ruột sau khi đã được vi khuẩn đường ruột chuyển hóa. Các sản phẩm chuyển hóa tác động lên các thụ thể hóa học của các nơron thần kinh trong thành ruột, gây ức chế hấp thu nước từ lòng ruột do đó làm thể tích phân tăng và kích thích nhu động ruột. Tác dụng thường xuất hiện sau 10 đến 12 giờ. Nếu dùng cùng với magnesi citrat để làm sạch đại tràng thì tác dụng có thể xuất hiện chỉ sau 3 giờ. Natri picosulfat cùng với magnesi citrat được coi là thuốc làm sạch ruột an toàn và có hiệu quả ở người lớn và trẻ em bị bệnh viêm đại tràng, trừ trường hợp nghi là bị giãn đại tràng nhiễm độc.

Natri picosulfat được các vi khuẩn đường ruột chuyển hóa thành một chất vẫn còn hoạt tính là bis (p-hydroxyphenyl) piridyl-2-methan và được đào thải qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón; chuẩn bị cho chụp hay phẫu thuật đại tràng.

Chống chỉ định

Tắc ruột hoặc bán tắc ruột.

Đau bụng chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Điều trị táo bón bằng thuốc chỉ là một điều trị bổ trợ cho chế độ vệ sinh ăn uống: Thức ăn giầu chất xơ thực vật, uống nhiều nước, hoạt động thể lực, phục hồi chức năng đại tiện. Tránh dùng kéo dài, không quá 8 - 10 ngày điều trị. Kéo dài điều trị có thể gây 2 loại rối loạn:

"Bệnh do thuốc nhuận tràng'' với triệu chứng của bệnh đại tràng chức năng nặng, nhiễm melanin trực - đại tràng, rối loạn nước và điện giải kèm giảm kali máu. Bệnh hiếm xảy ra.

"Phụ thuộc vào thuốc'' phải dùng thuốc nhuận tràng thường xuyên mới đi đại tiện được, cần thiết phải tăng liều và táo bón nặng khi không dùng thuốc.

Cần thận trọng đối với người cao tuổi, suy nhược, trẻ nhỏ để tránh nguy cơ bị mất nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng natri picosulfat cho người mang thai. Không nên dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Natri picosulfat có bài tiết vào sữa mẹ. Người mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau bụng (đau thắt đại tràng), tiêu chảy, hạ kali máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bồi phụ nước và điện giải bằng cách truyền dịch đường tĩnh mạch, tùy theo kết quả điện giải đồ.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị táo bón :

Người lớn: Uống một liều từ 5 đến 10mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Uống một liều 2,5mg, trước khi đi ngủ.

Trẻ em < 4 tuổi: Uống 250 microgam/kg cân nặng.

Trẻ em từ 5 đến 10 tuổi: Uống một liều 2,5 đến 5mg, trước khi đi ngủ.

Để làm sạch ruột: Người lớn và trẻ em trên 9 tuổi: 1 gói pha vào nước để uống vào buổi sáng (trước 8 giờ sáng) và 1 gói vào buổi chiều (khoảng từ 2 đến 4 giờ chiều) hôm trước ngày làm thủ thuật. Trẻ em từ 1 - 2 tuổi: 1/4 gói sáng và chiều. Từ 2 - 4 tuổi: 1/2 gói sáng và chiều. Từ 4 - 9 tuổi: 1 gói sáng và 1/2 gói chiều. Thuốc tác dụng trong vòng 3 giờ kể từ liều đầu tiên.

Ghi chú: 2 ngày trước khi làm thủ thuật, nên ăn chế độ ít bã và uống nhiều nước trong thời gian điều trị. Đầu tiên nên pha bột vào 30 ml nước. Chờ khoảng 5 phút, khi phản ứng sinh nhiệt hết, lúc đó cho thêm 150 ml nước.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc chống loạn nhịp có thể gây nhịp xoắn đỉnh: Bepridil, sotalol, amiodaron (giảm kali máu là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài trước khi dùng thuốc).

Vincamin: Có khả năng gây nhịp xoắn đỉnh (giảm kali máu là một yếu tố thuận lợi cũng như nhịp tim chậm và QT kéo dài có trước khi điều trị).

Thận trọng khi dùng các thuốc sau đây cùng với natri picosulfat: Digitalis (hạ kali huyết có thể gây tăng độc tính của digitalis); corticoid; thuốc lợi tiểu thải kali (tăng nguy cơ hạ kali huyết do tác dụng hiệp đồng); amphotericin B (tiêm tĩnh mạch). Những trường hợp này nên dùng thuốc nhuận tràng khác.

NATRI THIOSULFAT

Tên chung quốc tế: Sodium thiosulfate.

Mã ATC: V03A B06.

Loại thuốc: Thuốc giải độc. Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm natri thiosulfat 50% (500mg/ml), 25% (250mg/ml).

Kem 15%: lọ 8 g, 20 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng.

Natri thiosulfat dùng toàn thân được dùng để điều trị nhiễm độc cyanid (cyanid có ái lực rất cao với sắt hóa trị 3 của cytochrom oxidase ở ty lạp thể, nên làm hô hấp tế bào bị ức chế gây thiếu oxy mô). Natri thiosulfat có hiệu quả khi dùng đơn độc trong ngộ độc cyanid nhẹ, nhưng thường được dùng tiếp theo natri nitrit, vì có tính chất giải độc hiệp đồng của 2 chất:

1) Natri nitrit oxy - hóa hemoglobin tạo thành methemoglobin, sau đó methemoglobin cạnh tranh với cytochrom oxidase để kết hợp với ion cyanid thành cyanmethemoglobin không độc và cytochrom oxidase được phục hồi.

2) Natri thiosulfat tác động như một cơ chất cung cấp S cho enzym rhodanese (transsulfurase) trong ty lạp thể. Enzym này xúc tác sự chuyển cyanid thành thiocyanat tương đối không độc và được đào thải ngay vào nước tiểu, như vậy thúc đẩy nhanh khử độc cyanid :

$$Na_2S_2O_3 + CN^- \xrightarrow{\text{rhodanese}} SCN^- + Na_2SO_3$$

Natri thiosulfat trước đây cũng đã được dùng trong nhiễm độc arsen.

Natri thiosulfat cũng được nghiên cứu để dùng làm giảm độc tính một số thuốc chống ung thư. Natri thiosulfat có thể dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch do clormethin và đang thử nghiệm với một số thuốc chống ung thư khác. Thuốc cũng được dùng để làm bất hoạt một số thuốc chống ung thư trước khi loại bỏ. Qua nghiên cứu, truyền tĩnh mạch natri thiosulfat làm giảm độc tính trên thận khi tiêm cisplatin vào màng bụng. Khi tiêm màng bụng cisplatin 90mg/m^2, creatinin máu tăng trung bình 55% so với trị số trước điều trị; nếu dùng natri thiosulfat chỉ tăng 9%. Nhờ tác dụng bảo vệ của thiosulfat, liều cisplatin có thể tăng đến 270mg/m^2 mà không thấy độc tính trên thận.

Natri thiosulfat dùng tại chỗ được dùng để điều trị một số bệnh nấm, đặc biệt là *Pityriasis versicolor* (lang ben).

Dược động học

Natri thiosulfat hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch, phân bố khắp dịch ngoài tế bào. Thể tích phân bố khoảng 0,15 lít/kg. Natri thiosulfat bị oxy hóa thành sulfat và thải trừ nhanh qua nước tiểu. Sau khi ngừng truyền, 95% liều dùng sẽ thải trừ trong vòng 4 giờ. Trung bình chỉ 28,5% liều dùng ở dạng không biến đổi thấy trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương khoảng 80 phút.

Chỉ định

Dạng tiêm (tiêm tĩnh mạch liều cao): Dùng trong nhiễm độc các cyanid (ngộ độc sắn), arsen, kim loại nặng (chì, thủy ngân), làm giảm độc tính trên thận của cisplatin.

Dùng ngoài: Trị lang ben.

Natri thiosulfat còn là một thành phần kháng khuẩn, kháng nấm trong thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi.

Thận trọng

Không được tiêm bắp hoặc dưới da dung dịch natri thiosulfat với liều cao trong điều trị nhiễm độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm tĩnh mạch liều cao natri thiosulfat có thể gây quá thừa natri.

Thiocyanat hình thành do phản ứng của natri thiosulfat với cyanid có thể làm giảm sự thu gom iod vào tuyến giáp. Nồng độ thiocyanat vượt quá 10mg/ml có thể gây ban da, đau bụng, ù tai, nôn và yếu mệt.

Liều lượng và cách dùng

Khử độc: Đường dùng toàn thân.

Ngộ độc cyanid: Nồng độ methemoglobin không được quá 30 - 40%.

Người lớn: 300mg natri nitrit (10 ml dung dịch 3%) tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút, sau đó tiêm tĩnh mạch 12,5 g natri thiosulfat (50 ml dung dịch 25%) trong thời gian khoảng 10 phút.

Trẻ em: 4 - 10mg natri nitrit/kg thể trọng (tương ứng khoảng 0,13 - 0,33 ml dung dịch natri nitrit 3%/kg thể trọng), sau đó 400mg natri thiosulfat/kg thể trọng (tương ứng khoảng 1,65 ml dung dịch natri nitrit 25%/kg thể trọng), dùng dung dịch 25% hoặc 50%. Nếu triệu chứng nhiễm độc cyanid trở lại, có thể lặp lại natri nitrit và natri thiosulfat sau 30 phút với nửa liều trước.

Natri thiosulfat được dùng dưới dạng dung dịch đẳng trương 4% để điều trị thoát mạch clormethin và đã được thử với thoát mạch của một vài thuốc chống ung thư khác.

Ngộ độc arsen: Tiêm tĩnh mạch 2 - 3 g natri thiosulfat.

Giảm độc tính trên thận do cisplatin: Tiêm tĩnh mạch 7,5 g/m^2 diện tích cơ thể, sau đó truyền tĩnh mạch 2,13 g/m^2/giờ trong 12 giờ.

Lang ben: Dùng tại chỗ:

Dùng dung dịch 25% hoặc kem 15% ngày 1 - 2 lần. Để tránh tái phát, việc điều trị phải tiếp tục trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau khi không còn bệnh nữa.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nơi mát. Tránh nóng.

Thông tin quy chế

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

NHÔM HYDROXYD

Tên chung quốc tế: Aluminium hydroxide.

Mã ATC: A02A B01.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 475mg; viên nén 300mg, 500mg, 600mg (khả năng trung hòa acid: 8 mEq/ viên 300mg); viên nén bao fim: 600mg;

Hỗn dịch: 320mg/5 ml, 450mg/5 ml, 600mg/5 ml, 675mg/5 ml (khả năng trung hòa acid: 30 - 48 mEq/15 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gel nhôm hydroxyd khô là bột vô định hình, không tan trong nước và cồn. Bột này có chứa 50 - 57% nhôm oxyd dưới dạng hydrat oxyd và có thể chứa các lượng khác nhau nhôm carbonat và bicarbonat.

Nhôm hydroxyd là một muối vô cơ được dùng làm thuốc kháng acid. Thuốc phản ứng với acid hydrocloric dư thừa trong dạ dày để làm giảm độ acid trong dạ dày, nên làm giảm các triệu chứng loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng hoặc đầy bụng, trào ngược dạ dày - thực quản. Nhôm hydroxyd hay gây táo bón, nên nhôm hydroxyd thường uống cùng thuốc kháng acid chứa magnesi (magnesi oxyd hoặc magnesi hydroxyd) là thuốc có tác dụng nhuận tràng.

Nhôm hydroxyd cũng gắn vào phosphat thức ăn ở dạ dày và ruột để tạo thành những phức hợp không hòa tan và làm giảm hấp thu phosphat. Như vậy, nhôm hydroxyd còn được dùng để điều trị tăng phosphat máu ở người bị suy thận hoặc tăng năng cận giáp thứ phát (tuy tích lũy nhôm là một vấn đề cần xem xét).

Nhôm hydroxyd cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ nhưng gần đây có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm hydroxyd phản ứng chậm với acid hydrocloric dạ dày để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số nhỏ được hấp thu vào cơ thể. Các thức ăn trong dạ dày làm cho thuốc ra khỏi dạ dày chậm hơn khi không có thức ăn nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm hydroxyd với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% nhôm clorid tạo thành được hấp thu và đào thải rất nhanh qua thận ở người có chức năng thận bình thường. Ở ruột non, nhôm clorid được chuyển nhanh thành các muối nhôm kiềm không hòa tan, kém hấp thu, có thể là một hỗn hợp nhôm hydroxyd, oxyaluminum hydroxyd, các loại carbonat aluminum kiềm và các xà phòng nhôm. Nhôm hydroxyd cũng phối hợp với phosphat trong thức ăn ở ruột non để tạo thành nhôm phosphat không hòa tan, không hấp thu và bị đào thải vào phân. Nếu phosphat thức ăn được đưa vào cơ thể ít ở người bệnh có chức năng thận bình thường thì nhôm hydroxyd sẽ làm giảm

hấp thu phosphat và gây giảm phosphat máu và giảm phosphat niệu và hấp thu calci tăng lên. *In vitro*, nhôm hydroxyd gắn với muối mật tương tự như cholestyramin và ít hòa tan trong dịch vị để giải phóng anion làm trung hòa một phần acid dịch vị.

Nhôm hấp thu được đào thải qua nước tiểu. Do đó, người bệnh bị suy thận có nhiều nguy cơ tích lũy nhôm (đặc biệt trong xương, hệ thần kinh trung ương) và nhiễm độc nhôm. Nhôm hấp thu sẽ gắn vào protein huyết thanh (thí dụ albumin, transferrin) và do đó khó được loại bỏ bằng thẩm phân.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Tăng acid dạ dày do loét dạ dày, tá tràng.

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

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

Tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn ít phosphat. Tuy nhiên, dùng thuốc kháng acid chứa nhôm để làm chất gắn với phosphat (nhằm loại phosphat) có thể dẫn đến nhiễm độc nhôm ở người suy thận. Nên dùng thuốc khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với nhôm hydroxyd.

Giảm phosphat máu.

Trẻ nhỏ tuổi vì nguy cơ nhiễm độc nhôm, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc bị suy thận.

Thận trọng

Cần dùng thận trọng với người có suy tim sung huyết, suy thận, phù, xơ gan và chế độ ăn ít natri và với người mới bị chảy máu đường tiêu hóa.

Người cao tuổi, do bệnh tật hoặc do điều trị thuốc có thể bị táo bón và phân rắn. Cần thận trọng về tương tác thuốc.

Kiểm tra định kỳ hàng tháng hoặc 2 tháng 1 lần nồng độ phosphat trong huyết thanh cho người bệnh chạy thận nhân tạo và dùng lâu dài thuốc kháng acid chứa nhôm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc được coi là an toàn, nhưng nên tránh dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm bài tiết qua sữa, nhưng nồng độ không đủ để gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhuyễn xương, bệnh não, sa sút trí tuệ và thiếu máu hồng cầu nhỏ đã xảy ra ở người suy thận mạn tính dùng nhôm hydroxyd làm tác nhân gây dính kết phosphat.

Giảm phosphat máu đã xảy ra khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao. Ngộ độc nhôm và nhuyễn xương có thể xảy ra ở người bệnh có hội chứng urê máu cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Táo bón, chát miệng, cứng bụng, phân rắn, buồn nôn, nôn, phân trắng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Giảm phosphat máu, giảm magnesi máu.

Liều lượng và cách dùng

Để chống acid dịch vị: Liều thuốc cần để trung hòa acid dạ dày thay đổi tùy theo người bệnh, phụ thuộc vào lượng acid tiết ra và khả năng đệm của từng chế phẩm riêng biệt. *In vivo,* khả năng trung hòa acid của các thể tích bằng nhau của các chất kháng acid và chế phẩm kháng acid biến thiên rất lớn. Nếu uống lúc đói, thời gian tác dụng của thuốc vào khoảng từ 20 - 60 phút, nhưng nếu uống 1 giờ sau bữa ăn, tác dụng trung hòa acid có thể kéo dài tới 3 giờ.

Thuốc kháng acid dưới dạng hỗn dịch hòa tan dễ và nhiều hơn dạng bột và viên nén nên có nhiều khả năng trung hòa acid dịch vị hơn. Thông thường hỗn dịch kháng acid được ưa dùng hơn bột và viên nén. Viên nén phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Dạng phối hợp thuốc kháng acid chứa hợp chất nhôm và/hoặc calci cùng với muối magnesi có ưu điểm là khắc phục tính gây táo bón của nhôm và/hoặc calci nhờ tính chất nhuận tràng của magnesi.

Liều dùng tối đa khuyến cáo để chữa triệu chứng rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, không nên dùng quá 2 tuần, trừ khi có lời khuyên hoặc giám sát của thầy thuốc.

Để dùng trong bệnh loét dạ dày - tá tràng: Liều lượng cho theo kinh nghiệm và nhiều liều lượng khác nhau đã được sử dụng. Đối với bệnh nhân bị loét hành tá tràng không biến chứng, để đạt đầy đủ tác dụng chống acid ở thời điểm tối ưu, cần uống thuốc kháng acid 1 đến 3 giờ sau bữa ăn và vào lúc đi ngủ để kéo dài tác dụng trung hòa. Có thể uống thêm liều thuốc để đỡ đau giữa các liều đã được quy định. Thuốc thường cho từ 4 - 6 tuần, còn nếu loét dạ dày, thuốc kháng acid thường cho đến khi vết loét hết hoàn toàn.

Trào ngược dạ dày thực quản: cho thuốc kháng acid cách 1 giờ 1 lần. Nếu triệu chứng kéo dài, có thể cho cách 30 phút 1 lần. Nếu điều trị lâu dài, cho thuốc 1 và 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ.

Chảy máu dạ dày và loét do stress: Thuốc kháng acid thường cho mỗi giờ một lần. Đối với chảy máu dạ dày, thuốc kháng acid phải được điều chỉnh để duy trì dịch hút từ dạ dày qua mũi có pH > 3,5. Đối với trường hợp nặng, hỗn dịch kháng acid phải pha vào nước hoặc sữa và cho truyền liên tục vào dạ dày.

Để giảm nguy cơ hít phải dịch vị acid khi gây mê: Cho 30 phút trước khi gây mê một hỗn dịch kháng acid.

Liều lượng:

Điều trị loét dạ dày:

Trẻ em: 5 - 15 ml, hỗn dịch nhôm hydroxid, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau các bữa ăn và khi đi ngủ.

Người lớn: 15 - 45 ml, cứ 3 - 6 giờ một lần hoặc 1 đến 3 giờ sau khi ăn và khi đi ngủ.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa:

Trẻ nhỏ: 2 - 5 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Trẻ lớn: 5 - 15 ml/liều, cứ 1 - 2 giờ uống một lần.

Người lớn: 30 - 60 ml/liều, cứ 1 giờ 1 lần.

Cần điều chỉnh liều lượng để duy trì pH dạ dày >5.

Chứng tăng phosphat máu: Cùng với chế độ ăn hạn chế phosphat, cho hỗn dịch nhôm hydroxyd 30 - 40 ml, ngày 3 hoặc 4 lần.

Trẻ em: 50 - 150mg/kg/24 giờ, chia làm liều nhỏ, uống cách nhau 4 - 6 giờ; liều được điều chỉnh để phosphat huyết thanh ở mức bình thường.

Người lớn: 500 - 1800mg, 3 - 6 lần/ngày, uống giữa các bữa ăn và khi đi ngủ, tốt nhất là uống vào bữa ăn hoặc trong vòng 20 phút sau khi ăn.

Tương tác thuốc

Nhôm hydroxyd có thể làm thay đổi hấp thu của các thuốc. Uống đồng thời với tetracyclin, digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, alopurinol, benzodiazepin, corticosteroid, penicilamin, phenothiazin, ranitidin, ketoconazol, itraconazol có thể làm giảm sự hấp thu của những thuốc này. Vì vậy, cần uống các thuốc này cách xa thuốc kháng acid.

Tương kỵ

Gel nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu các tetracylin khi dùng kèm do tạo phức.

Độ ổn định và bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, trong đồ đựng kín.

Thông tin quy chế

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

NHÔM PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Aluminium phosphate.

Mã ATC: A02A B03.

Loại thuốc: Kháng acid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Túi (gói): 13 g nhôm phosphat keo trong 100 g gel;

Viên nhai: 540mg nhôm phosphat/viên.

Dịch treo (hỗn dịch) để uống: Túi 20 g hỗn dịch chứa 12,38 g nhôm phosphat keo, tương đương với 2,476 g nhôm phosphat và lọ chứa 250 g hỗn dịch kể trên .

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nhôm phosphat được dùng như một thuốc kháng acid dịch dạ dày dưới dạng gel nhôm phosphat (một hỗn dịch) và dạng viên nén. Cũng giống như nhôm hydroxyd, nhôm phosphat có những đặc tính chung tương tự như làm giảm acid dịch vị dư thừa để làm giảm độ acid trong dạ dày, như vậy, làm giảm các triệu chứng trong viêm loét dạ dày tá tràng, ợ chua, ợ nóng, đầy bụng hoặc trào ngược dạ dày thực quản. Gel dạng keo tạo một màng bảo vệ tựa chất nhày che phủ diện rộng niêm mạc đường tiêu hóa. Lớp màng bảo vệ gồm nhôm phosphat phân tán mịn làm liền nhanh ổ viêm và loét, bảo vệ niêm mạc dạ dày chống lại tác động bên ngoài và làm người bệnh dễ chịu ngay. Nhôm phosphat gây táo bón, nên cũng thường kết hợp với thuốc kháng acid chứa magnesi hydroxyd là thuốc có tác dụng nhuận tràng. Nhưng khác với nhôm hydroxyd, nhôm phosphat không gắn vào phosphat thức ăn trong dạ dày ruột nên không làm giảm phosphat máu.

Bình thường thuốc không được hấp thu vào cơ thể và không ảnh hưởng đến cân bằng acid - base của cơ thể.

Nhôm phosphat cũng được dùng làm chất phụ (tá dược) trong vắc xin hấp phụ, nhưng có báo cáo về phản ứng phụ do nhôm.

Dược động học

Khi uống, nhôm phosphat hòa tan chậm trong dạ dày và phản ứng chậm với acid hydrocloric để tạo thành nhôm clorid hòa tan, một số ít được hấp thu vào cơ thể. Ngoài việc tạo nhôm clorid, nhôm phosphat còn tạo acid phosphoric. Uống lúc no, thuốc ở lâu trong dạ dày, nên kéo dài thời gian phản ứng của nhôm phosphat với acid hydrocloric dạ dày và làm tăng lượng nhôm clorid. Khoảng 17 - 30% lượng nhôm clorid tạo thành được hấp thu và nhanh chóng được thận đào thải ở người có chức năng thận bình thường. Nhôm phosphat không tan trong nước, không được hấp thu sẽ đào thải qua phân. Nhôm phosphat không gắn vào phosphat từ thức ăn, do đó không gây mất phospho. Nhôm phosphat không cản tia X.

Nhôm phosphat có khả năng trung hòa (tăng pH): 10%, khả năng đệm (duy trì xung quanh một pH cố định): 90% ở pH 1,6.

Chỉ định

Làm dịu các triệu chứng do tăng acid dạ dày (chứng ợ nóng, ợ chua, đầy bụng khó tiêu do tăng acid).

Điều trị tăng acid dạ dày trong loét dạ dày tá tràng (nhưng hiện nay còn nhiều cách điều trị hiệu quả hơn và không tái phát).

Phòng và điều trị loét và chảy máu dạ dày tá tràng do stress.

Điều trị triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản.

Chống chỉ định

Các trường hợp mẫn cảm với nhôm hoặc các chế phẩm chứa nhôm.

Thận trọng

Tránh điều trị liều cao lâu dài ở người bệnh suy thận.

Nếu điều trị thuốc kháng acid trong vòng 2 tuần mà không đỡ các triệu chứng như đầy bụng, ợ nóng, ợ chua thì phải đi khám bệnh.

Nếu táo bón, có thể dùng xen kẽ hoặc chuyển sang dùng thuốc kháng acid chứa magnesi.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc kháng acid thường được coi là an toàn, miễn là tránh dùng lâu dài với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù một lượng nhỏ nhôm được đào thải qua sữa, nhưng nồng độ không đủ gây tác hại đến trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: Táo bón.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thông thường, hỗn dịch chống acid thường được ưa dùng hơn thuốc viên hoặc bột. Nên dành thuốc viên cho người bệnh không chịu uống hỗn dịch vì bất tiện hoặc không ngon. Phải nhai kỹ viên trước khi nuốt.

Liều lượng: 1 - 2 viên (hoặc 1 - 2 thìa canh hỗn dịch hoặc 1 - 2 túi hỗn dịch), ngày 2 - 3 lần, uống giữa các bữa ăn hoặc khi thấy khó chịu.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều có thể làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu của các thuốc dùng đồng thời, do làm thay đổi thời gian dịch chuyển qua đường dạ dày ruột, hoặc do liên kết hoặc tạo phức với thuốc. Ví dụ: Tetracyclin tạo phức với các thuốc kháng acid, do vậy, dùng tetracyclin phải cách 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng các kháng acid.

Các kháng acid làm giảm hấp thu các thuốc: Digoxin, indomethacin, muối sắt, isoniazid, clodiazepoxid, naproxen.

Các kháng acid làm tăng hấp thu dicumarol, pseudoephedrin, diazepam.

Các kháng acid làm tăng pH nước tiểu, làm giảm đào thải các thuốc là base yếu, tăng đào thải các thuốc là acid yếu (amphetamin, quinidin là các base yếu, aspirin là acid yếu).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40°C, trong bình kín.

Thông tin quy chế

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

NICLOSAMID

Tên chung quốc tế: Niclosamide.

Mã ATC: P02D A01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén 500mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Niclosamid là một thuốc diệt sán, dẫn xuất từ salicylanilid có clor. Thuốc có tác dụng đối với đa số sán dây như sán bò (*Taenia sagitata*), sán lợn (*T. solium*), sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán chó (*Dipylidium caninum*) và sán lùn (*Hymenolepis nana*).

Thuốc thường được dùng vì rẻ, hiệu quả, ít gây độc vì thuốc rất ít hấp thu, nhưng có nhược điểm là không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn là một bệnh nguy hiểm, kém đáp ứng với hóa trị liệu. Do đó, praziquantel thường được lựa chọn đầu tiên. Để giảm thiểu nguy cơ này, khoảng 2 giờ sau khi cho uống niclosamid, cho một liều thuốc nhuận tràng để tống các sán chết ra khỏi cơ thể và giảm khả năng trứng *T. solium* di chuyển lên dạ dày; có thể trước khi điều trị sán, dùng thuốc chống nôn.

Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa biết rõ. Niclosamid tác dụng tại chỗ do tiếp xúc trực tiếp trên đầu sán. Thuốc can thiệp vào sự chuyển hóa năng lượng của sán có thể do ức chế sự sản sinh ra adenosin triphosphat (ATP) ở ty lạp thể. Thuốc cũng ức chế sự thu nhận glucose của ký sinh vật. Kết quả là đầu sán và các đoạn liền kề bị chết. Toàn bộ sán không giữ lại được trong ruột và bị tống ra ngoài theo phân cả con hoặc thành các đoạn nhỏ.

Dược động học

Dược động học của niclosamid còn chưa biết thật rõ. Nói chung thuốc được hấp thu không đáng kể qua ruột và tác dụng diệt sán xảy ra ở ruột.

Chỉ định

Sán lợn, sán bò, sán cá, sán lùn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với niclosamid.

Thận trọng

Niclosamid không diệt được ấu trùng sán lợn, nên về lý thuyết, có nguy cơ gây bệnh ấu trùng sán lợn, rất nguy hiểm và khó điều trị. Nếu có điều kiện, thay niclosamid bằng praziquantel.

Thời kỳ mang thai

Niclosamid không gây đột biến, quái thai hoặc gây độc cho bào thai. Do nguy cơ bệnh ấu trùng sán lợn, phải điều trị không chậm trễ nhiễm sán lợn.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được thuốc qua sữa mẹ đến mức nào, nhưng thuốc hấp thu rất ít vào cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Niclosamid nói chung không gây tác dụng có hại đáng kể. Các tác dụng không mong muốn nhẹ, có thể kể là: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy. Hiếm gặp hơn là ban đỏ và ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Trên da: Ban đỏ da, ngứa, ngoại ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc rất ít hấp thu vào cơ thể, các ADR thường nhẹ và sẽ hết không cần xử trí.

Việc tống các đoạn sán ở phía dưới chứa đầy trứng sán trưởng thành ra ngoài phải làm càng nhanh càng tốt. Khi tẩy trứng ra ngoài, phải hết sức tránh trứng dính vào tay, vào miệng người bệnh, sẽ dẫn đến bệnh ấu trùng sán lợn rất nguy hiểm.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc phải nhai kỹ rồi nuốt với một ít nước sau bữa ăn sáng. Đối với trẻ nhỏ, phải nghiền kỹ viên thuốc ra, trộn với một ít nước rồi cho uống. Mục đích để thuốc tới ruột dưới dạng bột và càng đậm đặc càng tốt, làm tăng tác dụng tiếp xúc với sán.

Sán lợn:

Người lớn: Uống một liều duy nhất 2 g, ngay sau một bữa ăn sáng nhẹ.

Để tránh bệnh nhiễm ấu trùng sán lợn, cần dùng thêm một thuốc nhuận tràng loại muối sau khi uống niclosamid 2 giờ và một thuốc chống nôn trước khi điều trị bằng niclosamid.

Sán bò, sán cá:

Người lớn: 2 g niclosamid, chia làm 2 lần, uống ngay sau bữa sáng và sau đó 1 giờ.

Nếu thường xuyên táo bón, cho một liều thuốc tẩy buổi chiều hôm trước.

Sán lùn:

Người lớn: Liều khởi đầu 2 g trong ngày đầu tiên, sau đó giảm xuống còn 1 g, uống hàng ngày, trong 6 ngày.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: uống bằng ½ liều trên.

Trẻ em dưới 2 tuổi: liều bằng ¼ liều trên.

Sán lùn thường sống trong niêm dịch ruột, nên lúc dùng thuốc, cần uống nhiều dịch quả chua để tạo thuận lợi cho thuốc tiếp xúc nhiều hơn với sán.

Không cần phải có chế độ ăn uống gì đặc biệt. Nếu sau khi dùng thuốc, muốn tống sán ra nhanh hơn và nguyên con, cần dùng thuốc tẩy muối có tác dụng mạnh như natri sulfat hoặc magnesi sulfat 2 giờ sau khi dùng niclosamid (hoặc sau khi dùng liều cuối cùng trong trường hợp nhiễm *H. nana*). Dùng thuốc tẩy sẽ làm cho phân lỏng và sán xổ ra dễ hơn. Nếu không tẩy, sán sẽ bị tống ra thành mảnh hoặc thành đoạn vào những ngày sau.

Nhờ có sự tiêu một phần do enzym, nên chẳng bao lâu có thể không nhận ra được đầu sán ở phân, thậm chí có dùng thuốc tẩy. Rồi sau đó sẽ không thấy các đoạn sán hoặc trứng sán ở phân nữa. Chỉ khi bị tái nhiễm với *T. saginata* hoặc *T. solium*, những đoạn sán mới hoặc trứng sẽ có thể thấy trong phân sau 3 tháng.

Trong nhiễm sán lùn (*H. nana*) chỉ 14 ngày sau đầu sán còn sống sót sẽ phát triển rất nhanh thành sán trưởng thành rồi chỉ khoảng 10 ngày sau đó sẽ thấy trứng sán trong phân.

Tương tác thuốc

Niclosamid có thể tương tác với rượu, làm cho sự hấp thu niclosamid tăng lên. Vì vậy, không được dùng rượu trong khi điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Khi bị ngộ độc, điều trị triệu chứng và các biện pháp cấp cứu thông thường.

Không nên gây nôn đối với trường hợp nhiễm sán lợn vì có nguy cơ trứng sán trào ngược lên dạ dày, có thể gây bệnh ấu trùng sán lợn.

Thông tin quy chế

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

OFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ofloxacin.

Mã ATC: J01M A01, S01A X11.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm quinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ofloxacin dùng để uống, tiêm và tra mắt.

Viên nén: 200mg, 300mg, 400mg.

Dung dịch tiêm: 4mg/ml, 5mg/ml, 20mg/ml, 40mg/ml.

Thuốc tra mắt: 3mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ofloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc họ quinolon trong nhóm fluoroquinolon giống như ciprofloxacin, nhưng ofloxacin khi uống có khả dụng sinh học cao hơn (trên 95%). Ofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm:

Chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis, Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin. Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Acinetobacter*, chủ yếu *Acinetobacter baumannii*, *Branhamella catarrhalis*, *Borderella pertussis*, *Campylobacter, Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Legionella, Morganella morganii, Neisseria pasteurella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Pseudomonas aeroginosa, Salmonella serratia, Shigella, Vibrio, Yersinia,* Vi khuẩn kỵ khí: *Mobiluncus, Propionibacterium acnes*. Vi khuẩn khác: *Mycoplasma hominis*.

Chủng nhạy cảm vừa: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Corynebacterium, Streptococcus, Streptococcus pneumoniae.* Chủng khác: *Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum.*

Chủng kháng thuốc: Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Enterococcus, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus* kháng methicilin. Vi khuẩn kỵ khí: trừ *Mobiluncus* và *Propionibacterium acnes*.

Mycobacterium không điển hình: *In vitro*, ofloxacin có hoạt tính vừa phải đối với một số chủng *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*, kém hơn với *Mycobacterium kansasii* và kém hơn nữa đối với *Mycobacterium avium).*

Kháng thuốc có thể phát triển trong quá trình điều trị thông qua các đột biến ở các gen của nhiễm sắc thể của vi khuẩn mã hóa DNA-gyrase hoặc topoisomerase hoặc thông qua vận chuyển thuốc tích cực ra khỏi tế bào. Kháng thuốc đã tăng lên từ khi đưa vào sử dụng fluoroquinolon, đặc biệt đối *với Pseudomonas* và *Staphylococcus, Clostridium jejuni Salmonella, Neisseria gonorrhoeae* và *S. pneumoniae* .

Ofloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Giống như các thuốc quinolon kháng khuẩn khác, ofloxacin ức chế DNA-gyrase của nhiều vi khuẩn Gram âm và ức chế topoisomerase IV của nhiều vi khuẩn Gram dương là những enzym cần thiết trong quá trình nhân đôi, phiên mã và tu sửa DNA của vi khuẩn.

Ofloxacin được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa. Khả dụng sinh học qua đường uống khoảng 100% và có nồng độ đỉnh huyết tương 3 - 4 microgam/ml, 1 - 2 giờ sau khi uống 1 liều 400mg. Hấp thu bị chậm lại khi có thức ăn nhưng tỷ lệ hấp thu không bị ảnh hưởng. Nửa đời trong huyết tương là 5 - 8 giờ; trong trường hợp suy thận, có khi kéo dài 15 - 60 giờ tùy theo mức độ suy thận, khi đó cần điều chỉnh liều. Ofloxacin được phân bố rộng khắp vào các dịch cơ thể, kể cả dịch não tủy và xâm nhập tốt vào các mô. Khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết tương gắn vào protein huyết tương. Thuốc qua nhau thai và tiết qua sữa. Có nồng độ tương đối cao trong mật.

Khi dùng liều đơn, ít hơn 10% ofloxacin được chuyển hóa thành desmethyl-ofloxacin và ofloxacin N-oxyd. Desmethyl-ofloxacin có tác dụng kháng khuẩn trung bình. Tuy vậy thận vẫn là nơi thải chính ofloxacin, thuốc được lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận. 75 - 80% thuốc được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong 24 đến 48 giờ, làm nồng độ thuốc cao trong nước tiểu. Dưới 5% thuốc được bài tiết dưới dạng chuyển hóa trong nước tiểu; 4 đến 8% thuốc bài tiết qua phân. Chỉ một lượng nhỏ ofloxacin được thải bằng thẩm phân máu.

Ở người cao tuổi sau khi dùng 1 liều duy nhất 200mg, nửa đời kéo dài nhưng không làm thay đổi nhiều nồng độ huyết thanh cực đại.

Chỉ định

Ofloxacin được dùng trong các bệnh:

Viêm phế quản nặng do vi khuẩn, viêm phổi.

Nhiễm khuẩn *Chlamydia* tại cổ tử cung hoặc niệu đạo có hoặc không kèm lậu, lậu không biến chứng, viêm tuyến tiền liệt, viêm đường tiết niệu.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

Viêm đại tràng do nhiễm khuẩn.

Bệnh than.

Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong bệnh viện và cho người lớn bị nhiễm khuẩn rất nặng do vi khuẩn được xác định là nhạy cảm.

Chống chỉ định

Chống chỉ định với người có tiền sử quá mẫn với ofloxacin, các quinolon khác và/hoặc các thành phần khác có trong chế phẩm.

Các thuốc diệt khuẩn fluoroquinolon như ciprofloxacin, ofloxacin có thể gây thoái hóa sụn khớp ở các khớp chịu lực trên súc vật thực nghiệm. Vì vậy không nên dùng cho trẻ dưới 18 tuổi, người mang thai và cho con bú.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat-deshydrogenase.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng đối với người bệnh động kinh hoặc có tiền sử rối loạn thần kinh trung ương. Phải giảm liều đối với người bệnh bị suy thận.

Phải tránh phơi nắng hoặc tia cực tím vì có nguy cơ mẫn cảm ánh sáng.

Phải chú ý đến viêm gân, đặc biệt gân Achille ở người cao tuổi.

Hoạt tính của ofloxacin đối với *Mycobacterium tuberculosis* có thể làm xét nghiệm BK trở thành âm tính ở người bị lao phổi hoặc lao xương khớp.

Cũng như các kháng sinh phổ rộng khác, phải chú ý đến viêm đại tràng do *Clostridium difficile*, phải ngừng điều trị ofloxacin nếu đang dùng.

Thời kỳ mang thai

Ofloxacin qua nhau thai. Cũng phát hiện thấy ofloxacin trong nước ối của hơn một nửa số người mẹ mang thai có dùng thuốc. Chưa có những công trình được theo dõi đầy đủ trên người. Tuy vậy, vì ofloxacin và các fluoroquinolon khác gây bệnh về khớp ở súc vật non, không nên dùng ofloxacin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ofloxacin có bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương tự như trong huyết tương. Các fluoroquinolon đã được biết là gây tổn thương vĩnh viễn ở sụn của những khớp chịu lực và cả nhiều dấu hiệu bệnh lý khác về khớp ở súc vật non. Vì vậy nếu không thay thế được kháng sinh khác và vẫn phải dùng ofloxacin, thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường ofloxacin được dung nạp tốt. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của ofloxacin, ciprofloxacin và các thuốc kháng khuẩn fluoroquinolon khác tương tự tỷ lệ gặp khi dùng các quinolon thế hệ trước như acid nalidixic.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng và rối loạn tiêu hóa.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, run, mất ngủ, ác mộng, rối loạn thị giác.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng da kiểu quá mẫn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Đau và kích ứng chỗ tiêm, đôi khi kèm theo viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Ảo giác, phản ứng loạn thần, trầm cảm, co giật.

Da: Viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử nhiễm độc của da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có các phản ứng về tâm thần, thần kinh và quá mẫn (phát ban nặng).

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Viêm phế quản đợt bệnh nặng do nhiễm khuẩn hoặc viêm phổi: Uống 400mg/ngày, nên uống vào buổi sáng, tăng lên khi cần tới 400mg cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm *Chlamydia* (cổ tử cung và niệu quản): Uống 400mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ uống cách 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Lậu, không biến chứng: Uống 400mg, 1 liều duy nhất.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính: Uống 200mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 28 ngày.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Uống 400mg, cách 12 giờ/ 1 lần, trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Viêm bàng quang do *E. coli* hoặc *K. pneumoniae*: Uống 200mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 3 ngày.

Viêm bàng quang do các vi khuẩn khác: Uống 200mg, cách nhau 12 giờ/1 lần, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: Uống 200mg, cách 12 giờ/1 lần, trong 10 ngày.

Thuốc tiêm tĩnh mạch (200mg cho ít nhất trong 30 phút): 400mg/ngày chia làm 2 lần tiêm cách nhau 12 giờ. Liều này có thể tăng lên tới 600mg/ngày nếu bệnh nhân béo và/hoặc bị nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt ở những người suy giảm miễn dịch hoặc trong trường hợp bị nhiễm vi khuẩn trong bệnh viện loại kháng nhiều thuốc Gram âm như *Pseudomonas, Acinetobacter* và *Serratia* hoặc *Staphylococcus aureus*. Trong trường hợp sau, nên phối hợp với một kháng sinh khác thích hợp.

Trường hợp đặc biệt: Bệnh than: 800mg/ngày chia làm 2 lần truyền, tiếp theo là uống 800mg/ngày chia làm 2 lần. Thời gian điều trị: 8 tuần.

Người lớn suy chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút: Liều không thay đổi, uống cách 12 giờ/1 lần.

Độ thanh thải creatinin: 10 - 50 ml/phút: Liều không đổi, uống cách 24 giờ/1 lần.

Độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút: Uống nửa liều, cách 24 giờ/1 lần.

Liều trẻ em cho tới 18 tuổi: Không khuyến cáo dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Thuốc tra mắt: Tra 1 giọt vào mỗi mắt, cách 2 - 4 giờ tra một lần, như vậy trong 2 ngày. Sau đó, tra ngày 4 lần, mỗi lần 1 giọt, thêm 5 ngày nữa. Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu quả ở trẻ dưới 1 năm tuổi.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid làm giảm hấp thu ofloxacin.

Thuốc chống đông máu: Ofloxacin làm tăng tác dụng của acenocoumarol và warfarin, có nguy cơ gây chảy máu. Phải kiểm tra thường xuyên INR. Có khi cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ofloxacin và sau khi ngừng ofloxacin.

Sắt uống làm giảm hấp thu ofloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu ofloxacin.

Tương kỵ

Vì nguy cơ kết tủa, không kết hợp heparin vào trong cùng dung dịch ofloxacin.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi và 1/3 trường hợp là do không điều chỉnh liều cho phù hợp với chức năng thận.

Triệu chứng: Hay gặp nhất là những biểu hiện về thần kinh tâm thần như lú lẫn, cơn co giật, co giật cơ, ảo giác và các rối loạn gân - cơ. Khoảng QT có thể kéo dài, rối loạn tiêu hóa (nôn, loét niêm mạc miệng) có thể gặp trong 1 vài trường hợp quá liều levofloxacin.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị triệu chứng. Phải theo dõi các biểu hiện thần kinh, làm điện tâm đồ để theo dõi khoảng QT. Phải theo dõi chức năng thận (creatinin huyết) để đánh giá khả năng đào thải thuốc. Trong những ngày sau, cần khuyên người bệnh tránh bắt các cơ gân làm việc quá sức và trở lại hoạt động thể lực dần dần. Thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng không giúp ích để loại bỏ ofloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong hộp đựng kín, nhiệt độ từ 15 - 30°C. Tránh ánh sáng.

Thông tin quy chế

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

OXAMNIQUIN

Tên chung quốc tế: Oxamniquin.

Mã ATC: P02B A02.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250mg; sirô 250mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Oxamniquin là thuốc trị sán máng bán tổng hợp có tác dụng trên cả dạng trưởng thành và chưa trưởng thành của *Schistosoma mansoni*, nhưng không có tác dụng diệt ấu trùng và không có tác dụng đối với các loài *Schistosoma* khác.

Cơ chế diệt sán chưa được làm sáng tỏ, có thể thuốc tác dụng bằng ức chế tổng hợp DNA. Sán máng đực trưởng thành dễ bị thuốc tác động hơn sán cái. Thuốc làm sán máng di chuyển từ các tĩnh mạch mạc treo ruột vào gan. Sán đực hấp thụ thuốc nhiều và chết ở gan, còn sán cái đơn lẻ sống sót có thể trở về mạc treo ruột, nhưng không có khả năng đẻ trứng. Kháng thuốc có thể xảy ra. Hiện nay, praziquantel thường được dùng hơn vì có kháng oxamniquin ở một số vùng (Nam Mỹ) và oxamniquin đôi chút kém hiệu quả hơn praziquantel. Sau một liều điều trị thích hợp, tỷ lệ khỏi ít nhất 60%, thường đạt trên 90%. Trứng trong phân tìm thấy ở người không khỏi có thể giảm trên 80%, thường giảm trên 90% sau 1 năm điều trị.

Dược động học

Oxamniquin được hấp thu tốt sau khi uống. Hấp thu thuốc giảm khi có thức ăn. Nồng độ đỉnh huyết tương của oxamniquin đạt được khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thường dùng, nửa đời thải trừ của thuốc là 1 - 2,5 giờ.

Sự phân bố oxamniquin trong mô và dịch cơ thể chưa được xác định. Chưa biết được oxamniquin có đi qua nhau thai hoặc vào sữa không.

Thuốc được chuyển hóa rộng rãi thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu là dẫn chất 6-carboxy được bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 70% liều oxamniquin được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa 6-carboxy trong vòng 12 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa 2-carboxy cũng phát hiện được trong nước tiểu.

Chỉ định

Nhiễm sán máng *S. mansoni* ở tất cả các giai đoạn, kể cả giai đoạn cấp và mạn tính, với các biểu hiện ở gan và lách.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc

Phụ nữ mang thai.

Động kinh, tiền sử động kinh và rối loạn tâm thần.

Thận trọng

Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, co giật. Không nên lái xe hoặc vận hành máy khi đang sử dụng thuốc.

Phải thận trọng khi dùng oxamniquin cho người có tiền sử co giật. Nên cân nhắc cho thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Thời kỳ mang thai

Oxamniquin qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có đủ bằng chứng về tác hại của oxamniquin trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy oxamniquin gây độc cho phôi thai thỏ và chuột thí nghiệm ở liều cao gấp 10 lần liều dùng cho người. Nên hoãn điều trị bằng oxamniquin cho người mang thai cho đến sau khi sinh, trừ khi cần thiết phải điều trị ngay.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết oxamniquin có bài tiết vào sữa mẹ không, tốt hơn là không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ở liều điều trị, oxamniquin nói chung dung nạp tốt. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại liên quan đến liều dùng chưa được rõ. Tuy nhiên, các phản ứng có hại xảy ra nhiều hơn ở người bệnh dùng liều cao. Phản ứng có hại liên quan đến điều trị oxamniquin thường thoáng qua và từ nhẹ đến trung bình.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu (khoảng 30 - 50% người bệnh dùng thuốc).

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

Da: Ngứa, mày đay.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Mất ngủ, khó ở, ảo giác, thay đổi hành vi.

Nước tiểu đổi màu cam hoặc đỏ, protein niệu, huyết niệu vi thể và giảm nhất thời bạch cầu và lympho bào.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Cơn động kinh (thường xảy ra trong vòng vài giờ sau khi uống thuốc), hầu hết gặp ở những người có tiền sử động kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bệnh có tiền sử động kinh, phải theo dõi cẩn thận và có các phương tiện sẵn sàng để xử lý các cơn động kinh có thể xảy ra khi điều trị bằng oxamniquin. Cân nhắc dùng thuốc chống co giật trước khi dùng oxamniquin.

Liều lượng và cách dùng

Liều oxamniquin cho từng người tùy thuộc vùng địa lý nơi nhiễm và cân nặng của người bệnh. Phạm vi liều thay đổi từ 15mg/kg một liều duy nhất đến 60mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 3 ngày (một liều đơn không quá 20mg/kg). Nên uống thuốc sau bữa ăn.

Vùng Caribê, Tây Phi và Nam Mỹ:

Người lớn: Uống liều 15mg/kg. Trẻ em dưới 4 tuổi: Tổng liều 20mg/kg; hoặc 10mg/kg, ngày 2 lần cách nhau 3 - 8 giờ.

Trung Phi và Đông Phi (Kenia, Madagascar, Malawi, Ruanđa, Burundi, Tanzania, Zambia) và bán đảo Arập:

Người lớn và trẻ em: 15mg/kg, ngày 2 lần trong 1 ngày hoặc ngày 1 lần trong 2 ngày liên tiếp.

Sudan, Uganda, Công gô:

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 40mg/kg.

Ai cập, Nam phi và Mozambic

Người lớn và trẻ em: Tổng liều 60mg/kg; hoặc 15mg/kg, ngày 2 lần trong 2 ngày; hoặc 20mg/kg, ngày 1 lần trong 3 ngày liên tiếp.

Ở Việt Nam chưa có số liệu tổng kết.

Trẻ em dưới 30 kg: 20mg/kg/ngày, chia làm hai lần cách nhau khoảng 2 - 8 giờ.

Người lớn: 12 - 15mg/kg (dùng liều đơn), hoặc 30 - 60mg/kg chia thành 2 - 4 liều bằng nhau, mỗi lần 15mg/kg.

Nên uống thuốc sau bữa ăn. Điều trị trong 1 - 3 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN)

Tên chung quốc tế: Paracetamol.

Mã ATC: N02B E01.

Loại thuốc: Giảm đau; hạ sốt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (uống): 500mg.

Nang (chứa bột để pha dung dịch): 80mg.

Gói để pha dung dịch: 80mg, 120mg, 150mg/5 ml.

Dung dịch: 130mg/5 ml, 160mg/5 ml, 48mg/ml, 167mg/5 ml, 100mg/ml.

Dịch treo: 160mg/5 ml, 100mg/ml.

Viên nén có thể nhai: 80mg, 100mg, 160mg.

Viên nén giải phóng kéo dài, bao phim: 650mg.

Viên nén, bao phim: 160mg, 325mg, 500mg.

Thuốc đạn: 80mg, 120mg, 125mg, 150mg, 300mg, 325mg, 650mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid - base, không gây kích ứng, xước hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat, vì paracetamol không tác dụng trên cyclooxygenase toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Khi dùng quá liều, một chất chuyển hóa của paracetamol là N-acetyl-benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, paracetamol dung nạp tốt, không có nhiều tác dụng phụ của aspirin. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người, và những vụ ngộ độc và tự vẫn bằng paracetamol đã tăng lên một cách đáng lo ngại trong những năm gần đây. Ngoài ra, nhiều người trong đó có cả thầy thuốc, dường như không biết tác dụng chống viêm kém của paracetamol.

Dược động học

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm viên nén giải phóng kéo dài, paracetamol chậm được

hấp thu một phần. Thức ăn giàu carbon hydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 đến 60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan.

Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 đến 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl - hóa và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P_{450} để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin, một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và như vậy bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, phản ứng của nó với nhóm sulfhydryl của protein gan tăng lên, có thể dẫn đến hoại tử gan.

Chỉ định

Paracetamol được dùng rộng rãi trong điều trị các chứng đau và sốt từ nhẹ đến vừa.

Đau

Paracetamol được dùng giảm đau tạm thời trong điều trị chứng đau nhẹ và vừa. Thuốc có hiệu quả nhất là làm giảm đau cường độ thấp có nguồn gốc không phải nội tạng.

Paracetamol không có tác dụng trị thấp khớp. Paracetamol là thuốc thay thế salicylat (được ưa thích ở người bệnh chống chỉ định hoặc không dung nạp salicylat) để giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt.

Sốt

Paracetamol thường được dùng để giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, khi sốt có thể có hại hoặc khi hạ sốt, người bệnh sẽ dễ chịu hơn. Tuy vậy, liệu pháp hạ sốt nói chung không đặc hiệu, không ảnh hưởng đến tiến trình của bệnh cơ bản, và có thể che lấp tình trạng bệnh của người bệnh.

Chống chỉ định

Người bệnh nhiều lần thiếu máu hoặc có bệnh nghiêm trọng về tim, phổi, thận hoặc gan.

Người bệnh quá mẫn với paracetamol.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị. Đôi khi có những phản ứng da gồm ban dát sần ngứa và mày đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù

thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Người bị phenylceton - niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartam, sẽ chuyển hóa trong dạ dày - ruột thành phenylalanin sau khi uống.

Một số dạng thuốc paracetamol có trên thị trường chứa sulfit có thể gây phản ứng kiểu dị ứng, gồm cả phản vệ và những cơn hen đe dọa tính mạng hoặc ít nghiêm trọng hơn ở một số người quá mẫn. Không biết rõ tỷ lệ chung về quá mẫn với sulfit trong dân chúng nói chung, nhưng chắc là thấp; sự quá mẫn như vậy có vẻ thường gặp ở người bệnh hen nhiều hơn ở người không hen.

Phải dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù có những nồng độ cao nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn của paracetamol dùng khi thai nghén liên quan đến tác dụng không mong muốn có thể có đối với phát triển thai. Do đó, chỉ nên dùng paracetamol ở người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu ở người mẹ cho con bú, dùng paracetamol không thấy có tác dụng không mong muốn ở trẻ nhỏ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ban da và những phản ứng dị ứng khác thỉnh thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mày đay, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và thương tổn niêm mạc. Người bệnh mẫn cảm với salicylat hiếm khi mẫn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp riêng lẻ, paracetamol đã gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.

Thận: Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phải ngừng dùng paracetamol. Về điều trị, xin đọc phần: "Quá liều và xử trí".

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Paracetamol thường được dùng theo đường uống. Đối với người bệnh không uống được, có thể dùng dạng thuốc đạn đặt trực tràng; tuy vậy liều đặt trực tràng cần thiết để có cùng nồng độ huyết tương có thể cao hơn liều uống.

Liều lượng

Không được dùng paracetamol để tự điều trị giảm đau quá 10 ngày ở người lớn hoặc quá 5 ngày ở trẻ em, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì đau nhiều và kéo dài như vậy có thể là dấu hiệu của một tình trạng bệnh lý cần được chẩn đoán và điều trị có giám sát bởi thầy thuốc.

Không dùng paracetamol cho người lớn và trẻ em để tự điều trị sốt cao (trên 39,5ºC), sốt kéo dài trên 3 ngày, hoặc sốt tái phát, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn, vì sốt như vậy có thể là dấu hiệu của một bệnh nặng cần được thầy thuốc chẩn đoán nhanh chóng.

Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, không nên cho trẻ em quá 5 liều paracetamol để giảm đau hoặc hạ sốt trong vòng 24 giờ, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn.

Để giảm đau hoặc hạ sốt cho người lớn và trẻ em trên 11 tuổi, liều paracetamol thường dùng uống hoặc đưa vào trực tràng là 325 - 650mg, cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần thiết, nhưng không quá 4 g một ngày; liều một lần lớn hơn (ví dụ 1 g) có thể hữu ích để giảm đau ở một số người bệnh.

Để giảm đau hoặc hạ sốt, trẻ em có thể uống hoặc đưa vào trực tràng cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần, liều xấp xỉ như sau: trẻ em 11 tuổi, 480mg; trẻ em 9 - 10 tuổi, 400mg; trẻ em 6 - 8 tuổi, 320mg; trẻ em 4 - 5 tuổi, 240mg; và trẻ em 2 - 3 tuổi, 160mg.

Trẻ em dưới 2 tuổi có thể uống liều sau đây, cứ 4 - 6 giờ một lần khi cần: trẻ em 1 - 2 tuổi, 120mg; trẻ em 4 - 11 tháng tuổi, 80mg; và trẻ em tới 3 tháng tuổi, 40mg. Liều trực tràng cho trẻ em dưới 2 tuổi dùng tùy theo mỗi bệnh nhi.

Để hạ sốt sau tiêm chủng cho trẻ 2 - 3 tháng tuổi: liều dùng là 60mg; có thể thêm liều thứ hai sau 6 giờ nếu cần. Nếu sau đó trẻ vẫn bị sốt thì cần đi khám.

Liều uống thường dùng của paracetamol, dưới dạng viên nén giải phóng kéo dài 650mg, để giảm đau ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên là 1,3 g cứ 8 giờ một lần khi cần thiết, không quá 3,9 g mỗi ngày. Viên nén paracetamol giải phóng kéo dài, không được nghiền nát, nhai hoặc hòa tan trong chất lỏng.

Tương tác thuốc

Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Tác dụng này có vẻ ít hoặc không quan trọng về lâm sàng, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan. Ngoài ra, dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyên dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở dưới 40ºC, tốt nhất là 15 - 30ºC; tránh để đông lạnh dung dịch hoặc dịch treo uống.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện

Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất, hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (ví dụ, 7,5 - 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày), hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.

Buồn nôn, nôn, và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính dẫn chất p-aminophenol; một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.

Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể có kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động, và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế hệ thần kinh trung ương: sững sờ, hạ thân nhiệt, mệt lả, thở nhanh, nông; mạch nhanh, yếu, không đều, huyết áp thấp và suy tuần hoàn. Trụy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốc có thể xảy ra nếu giãn mạch nhiều. Cơn co giật nghẹt thở gây tử vong có thể xảy ra. Thường hôn mê xảy ra trước khi chết đột ngột hoặc sau vài ngày hôn mê.

Dấu hiệu lâm sàng thương tổn gan trở nên rõ rệt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng; thêm nữa, khi thương tổn gan lan rộng, thời gian prothrombin sẽ kéo dài. Có thể 10% người bệnh bị ngộ độc

không được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10% đến 20% cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh. Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiểu thùy trừ vùng quanh tĩnh mạch cửa. Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

Điều trị

Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Có những phương pháp xác định nhanh nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy vậy, không được trì hoãn điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm nếu bệnh sử gợi ý là quá liều nặng. Khi nhiễm độc nặng, điều quan trọng là phải điều trị hỗ trợ tích cực. Cần rửa dạ dày trong mọi trường hợp, tốt nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống.

Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulfhydryl, có lẽ tác động một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcystein có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Phải dùng thuốc giải độc ngay lập tức, càng sớm càng tốt nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N-acetylcystein có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dung dịch N-acetylcystein với nước hoặc đồ uống không có rượu để đạt dung dịch 5% và phải uống trong vòng 1 giờ sau khi pha. Cho uống N-acetylcystein với liều đầu tiên là 140mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chấm dứt điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp. Cũng có thể dùng N-acetylcystein theo đường tĩnh mạch: liều ban đầu là 150mg/kg, pha trong 200 ml glucose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 15 phút; sau đó truyền tĩnh mạch liều 50mg/kg trong 500 ml glucose 5% trong 4 giờ; tiếp theo là 100mg/kg trong 1 lít dung dịch trong vòng 16 giờ tiếp theo. Nếu không có dung dịch glucose 5% thì có thể dùng dung dịch natri clorid 0,9%.

Tác dụng không mong muốn của N-acetylcystein gồm ban da (gồm cả mày đay, không yêu cầu phải ngừng thuốc), buồn nôn, nôn, ỉa chảy, và phản ứng kiểu phản vệ.

Nếu không có N-acetylcystein, có thể dùng methionin (xem chuyên luận Methionin). Nếu đã dùng than hoạt trước khi dùng methionin thì phải hút than hoạt ra khỏi dạ dày trước. Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối do chúng có khả năng làm giảm hấp thụ paracetamol.

Thông tin quy chế

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

PARAFIN LỎNG

Tên chung quốc tế: Liquid paraffin.

Mã ATC: A06A A01.

Loại thuốc: Nhuận tràng, thuốc bôi ngoài da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng lỏng để uống hoặc dùng bôi ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Parafin lỏng là hỗn hợp hydrocarbon no, lỏng, có nguồn gốc từ dầu lửa, có tác dụng như một chất làm trơn, làm mềm phân, làm chậm sự hấp thu nước nên được dùng làm thuốc nhuận tràng. Sau khi uống, thuốc thể hiện tác dụng trong 6 - 8 giờ. Thuốc thường được uống vào buổi chiều, tuy nhiên không được uống ngay trước khi đi ngủ. Parafin lỏng không bị chuyển hóa trong cơ thể. Parafin lỏng còn có tác dụng làm dịu da, sạch da và được dùng làm tá dược cho thuốc mỡ.

Chỉ định

Chống táo bón.

Thụt tháo phân: Chỉ nên dùng trong các trường hợp thật cần thiết.

Điều trị các trường hợp da khô, bệnh vảy cá hoặc tăng sừng hóa.

Chống chỉ định

Không dùng parafin lỏng nếu cơ thể nhạy cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đường uống cho trẻ em dưới 6 tuổi, người cao tuổi, người bệnh nằm liệt giường, ốm đau hoặc mang thai, người bệnh nuốt khó, trào ngược thực quản - dạ dày, thoát vị khe thực quản.

Không uống khi đang đau bụng, buồn nôn, nôn.

Tiêm parafin lỏng có thể gây phản ứng u hạt.

Thận trọng

Tránh hít phải parafin lỏng.

Thời kỳ mang thai

Không dùng vì khi uống kéo dài parafin lỏng đã xảy ra trường hợp hạ prothrombin huyết và bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng liều cao đường uống hoặc đường trực tràng có thể gây són phân, kích ứng hậu môn, ngứa hậu môn, có thể gây ảnh hưởng đến cơ chế phản xạ bình thường của trực tràng, tăng nhiễm khuẩn và lâu lành các thương tổn ở hậu môn - trực tràng. Giảm liều có thể giảm thiểu tình trạng són phân này.

Parafin lỏng trước đây được dùng trong một số thuốc bôi niêm mạc mũi và dùng trong nội khoa làm thuốc nhuận tràng. Hiện nay thấy rằng cả hai cách dùng này không an toàn như quan niệm trước đây. Dùng bôi niêm mạc mũi, một lượng nhỏ parafin lỏng có thể bị hít vào phổi và gây viêm phổi "dạng lipid".

Parafin lỏng, dùng liên tục với lượng lớn có thể gây chán ăn, và làm giảm sự hấp thu các vitamin tan trong mỡ (A, D, E, K) và một vài chất khác.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị triệu chứng táo bón ở người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên: Uống parafin lỏng 15 - 30 ml một lần mỗi ngày, uống xa bữa ăn. Nếu uống vào buổi chiều, không nên đi ngủ trong vòng 2 giờ sau khi uống. Không nên dùng kéo dài quá 1 tuần. Nếu không có kết quả, không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo.

Trẻ em từ 6 - 11 tuổi: 5 - 15 ml một lần mỗi ngày hoặc chia từng liều nhỏ tối thiểu 5 ml mỗi lần.

Parafin lỏng còn được dùng trong thành phần của một số các chế phẩm có chứa các thuốc nhuận tràng khác như cascara, magnesi hydroxyd.

Thụt tháo phân: Dùng liều 120 ml cho người lớn và trẻ em 12 tuổi trở lên trong những trường hợp thật cần thiết.

Trẻ em 2 - 11 tuổi dùng liều 30 - 60 ml.

Tương tác thuốc

Mọi thuốc nhuận tràng đều có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác uống đồng thời. Parafin lỏng có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc uống như vitamin tan trong dầu, caroten, thuốc tránh thai loại uống, các thuốc chống đông máu như coumarin và dẫn xuất indandion. Trong phân, dầu parafin có thể trộn với các sulfamid không hấp thu được (thí dụ phthalylsulfathiazol) làm ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn của những thuốc này. Người dùng những thuốc nói trên nên tránh dùng dầu parafin đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

PEMIROLAST

Tên chung quốc tế: Pemirolast.

Mã ATC: Không có.

Loại thuốc: Làm bền vững dưỡng bào, chống dị ứng. Thuốc dùng trong nhãn khoa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch thuốc nhỏ mắt 0,1%.

Tên thương mại

Alegysal, Alamast, Vistakon, Pemirox.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pemirolast là một chất làm bền vững màng dưỡng bào (mastocyte) có tác dụng chống dị ứng. Pemirolast cũng có tác dụng giống như cromolyn, ức chế dưỡng bào giải phóng các chất trung gian gây viêm (như histamin, leukotrien C4, D4, E4). Thuốc ức chế phản ứng quá mẫn nhanh typ 1. Pemirolast cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu ưa eosin đi đến các mô của mắt, và ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm từ bạch cầu ưa eosin ở người. Mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết, thuốc được cho là ức chế dòng ion calci đi vào dưỡng bào do kích thích của kháng nguyên. Tuy pemirolast dạng nhỏ mắt đã được chứng tỏ có hiệu quả trong viêm kết mạc dị ứng do ngứa, nhưng số liệu so sánh với tác dụng của thuốc kháng histamin tại chỗ vẫn chưa có. Kinh nghiệm cũ đã cho thấy thuốc kháng histamin dạng nhỏ mắt có tác dụng nhanh và mạnh hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào. Nếu người bệnh chỉ có ngứa đơn độc, thuốc kháng histamin dùng tại chỗ như levocabastin thường được lựa chọn, vì ít gây tác dụng phụ hơn pemirolast. Có thể cân nhắc dùng pemirolast cho người bệnh có triệu chứng kéo dài suốt mùa dị ứng, hoặc một số người bệnh không đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin dùng tại chỗ. Không chỉ định pemirolast cho viêm kết mạc dị ứng nặng, nên lựa chọn steroid tại chỗ. Hiện nay chưa có số liệu lâm sàng thoả đáng để có thể khuyến cáo nên dùng pemirolast hơn các thuốc làm bền vững dưỡng bào khác trong viêm kết mạc dị ứng (như olopatadin, cromolyn, lodoxamid, nedocromil). Olopadatin là một chất làm bền vững dưỡng bào và kháng histamin tỏ ra có ưu điểm hơn pemirolast trong đa số các chỉ định.

Dược động học

Thuốc nhỏ mắt bắt đầu tác dụng đối với viêm kết mạc dị ứng (đỡ ngứa) trong vòng 1 tuần (thường sau vài ngày điều trị, có khi tới 4 tuần).

Sau khi nhỏ 1 đến 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mỗi mắt, 4 lần mỗi ngày, trong 2 tuần điều trị cho 16 người tình nguyện, đã phát hiện thấy thuốc trong huyết tương. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là 4,7 ± 0,8 nanogam/ml thu được sau 0,42 ± 0,05 giờ và nửa đời thải trừ trung bình là 4,5 ± 0,2 giờ. Thuốc chuyển hóa tại gan, chất chuyển hóa pemirolast glucuronid được tìm thấy trong

nước tiểu. Sau khi dùng tại chỗ, khoảng 10 - 15% liều dùng thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pemirolast.

Thận trọng

Phải đảm bảo vô khuẩn: Tránh để đầu lọ thuốc chạm vào xung quanh mắt.

Người bệnh cần phải chờ ít nhất 10 phút sau khi nhỏ thuốc mới được đeo kính áp tròng vì chất bảo quản lauralkonium clorid có thể bị hấp phụ vào kính áp tròng. Người bệnh không được sử dụng kính áp tròng nếu mắt bị đỏ.

Không sử dụng pemirolast để điều trị kích ứng mắt do đeo kính áp tròng. Cũng cần thận trọng với người bệnh có bệnh khác ở mắt.

Hiệu quả và độ an toàn của pemirolast dạng nhỏ mắt ở trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác nhận.

Hiện chưa có thông tin về mối liên quan giữa tuổi và tác dụng của thuốc ở người cao tuổi.

Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan hoặc suy thận do chưa có số liệu về dược động học ở các bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đủ lớn và có kiểm soát trên phụ nữ mang thai. Chưa rõ thuốc có qua được nhau thai hay không. Chỉ dùng pemirolast cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật cho thấy pemirolast bài tiết vào sữa với nồng độ cao hơn nồng độ trong huyết tương. Cần thận trọng khi dùng pemirolast cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, 10 - 25%

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, đau đầu, viêm mũi.

Thường gặp, 1 - 5%

Mắt: Nóng mắt, khô mắt, cảm giác có vật lạ, khó chịu ở mắt.

Ngoài mắt: Dị ứng, đau lưng, đau bụng kinh, sốt, viêm phế quản, viêm xoang, ho, hắt hơi, ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường nhẹ, một số tác dụng này tương tự như triệu chứng của bệnh đang được điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Triệu chứng ngứa mắt sẽ giảm sau vài ngày điều trị, thông thường cần điều trị kéo dài tới 4 tuần để có được đáp ứng lâm sàng đầy đủ.

Dự phòng viêm kết mạc dị ứng - ngứa: Người lớn và trẻ em trên 3 tuổi: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mỗi bên mắt bị ngứa, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Không có thông tin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25°C, trong bao bì kín.

Tương kỵ

Không có thông tin.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có báo cáo về quá liều khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt pemirolast.

Thông tin quy chế

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

PENICILAMIN

Tên chung quốc tế: Penicillamine.

Mã ATC: M01C C01.

Loại thuốc: Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 125mg, 250mg.

Viên nhộng: 125mg, 250mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Penicilamin là dimethylcystein. Trong y học chỉ dùng đồng phân D, còn đồng phân L là một chất đối kháng pyridoxin và có tác dụng độc.

Penicilamin dùng đường uống là một tác nhân giải độc trong điều trị bệnh Wilson, cystin niệu và nhiễm độc kim loại nặng. Nó còn được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, nhưng là thứ yếu.

Penicilamin tạo phức với Cu, Hg, Zn, Pb và làm tăng thải trừ các kim loại này qua nước tiểu.

Cơ chế trong bệnh Wilson: Một nguyên tử đồng kết hợp với 2 phân tử penicilamin nên 1 g penicilamin có thể kéo theo sự bài tiết 200mg đồng.

Trong bệnh cystin niệu, acid amin này được đào thải nhiều. Do rất ít tan nên rất dễ bị kết tinh, tạo sỏi ở đường tiết niệu. Penicilamin tương tác với cystin tạo ra disulfid penicilamin-cystin dễ hòa tan và thải trừ nhiều hơn, ngăn ngừa được sự hình thành sỏi niệu và tan dần sỏi đã có trước.

Cơ chế tác dụng của penicilamin trong bệnh viêm đa khớp dạng thấp chưa được sáng tỏ. Sự thuyên giảm bệnh có thể do giảm rõ rệt nồng độ yếu tố dạng thấp IgM. Penicilamin có thể còn bảo vệ các mô khớp chống lại tác hại của gốc oxy tự do.

Sau khi uống, penicilamin được hấp thụ khoảng 50 - 70%. Nên uống xa bữa ăn để tránh sự liên kết với kim loại trong thức ăn, làm giảm tác dụng của thuốc. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 giờ, khoảng 80% penicilamin liên kết với protein. Thuốc khuyếch tán vào khắp các mô trong cơ thể, đặc biệt gắn vào colagen và sợi đàn hồi, có thể giải thích một phần tác dụng điều trị. Lượng thuốc gắn vào colagen đào thải rất chậm trong nhiều ngày. Gan là nơi chuyển hóa chủ yếu của penicilamin. Chỉ có rất ít thuốc được đào thải dưới dạng không biến đổi. Các chất chuyển hóa đào thải ra cả phân và nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh Wilson (xơ gan do ứ đọng đồng).

Cystin niệu.

Bệnh viêm khớp dạng thấp mà người bệnh giảm đáp ứng với thuốc điều trị thông thường, nhưng không có giá trị trong điều trị viêm cột sống dính khớp.

Điều trị nhiễm độc kim loại nặng (đồng, thủy ngân, chì).

Viêm gan mạn tính tiến triển.

Chống chỉ định

Đối với người mang thai: Vì thuốc có thể gây quái thai.

Người bệnh có tiền sử suy tủy, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu nặng.

Dị ứng penicilamin, penicilin và các cephalosporin vì có thể có phản ứng chéo giữa các beta-lactam và D-penicilamin.

Lupus ban đỏ toàn thân.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng penicilamin cho người bệnh suy thận, nếu cần phải điều chỉnh liều.

Người bệnh dùng penicilamin cần được theo dõi chặt chẽ. Công thức máu và xét nghiệm phân tích nước tiểu phải làm hàng tuần trong hai tháng đầu điều trị và sau mỗi lần thay đổi liều lượng. Sau thời gian này, xét nghiệm mỗi tháng một lần. Nếu tiểu cầu giảm xuống dưới 120.000/mm^3 hoặc bạch cầu dưới 2500/mm^3 cần ngừng thuốc. Khi công thức máu trở lại bình thường, có thể dùng lại thuốc với liều thấp.

Nếu có protein niệu cần theo dõi và định lượng nhiều lần. Nếu protein niệu tiếp tục tăng nhiều (trên 1 g/24 giờ) hoặc có huyết niệu cần ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Nên thử nghiệm chức năng gan 6 tháng một lần. Chức năng thận cũng cần được theo dõi mỗi tháng một lần trong 6 tháng đầu, sau đó 3 tháng một lần.

Nên uống bổ sung 25mg pyridoxin mỗi ngày cho những người bệnh điều trị dài hạn với penicilamin vì thuốc này làm tăng nhu cầu về vitamin này.

Penicilamin có tác dụng trên colagen và eslastin, làm chậm lành vết thương. Vì vậy nên giảm liều penicilamin xuống còn 250mg/ngày trong 6 tuần trước khi phẫu thuật và trong thời kỳ sau mổ cho tới khi lành vết thương.

Thời kỳ mang thai

Penicilamin có thể qua nhau thai và tác động đến mô colagen trong thai, gây một số tai biến da. Đã thấy có hiện tượng quái thai sọ mặt. Trong thời kỳ mang thai, nếu thật cần thiết, dùng penicilamin với liều thấp nhất.

Có một vài quan điểm khác nhau về sự dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Có tác giả đề nghị có thể dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trong bệnh Wilson, nhưng trong bệnh viêm khớp dạng thấp thì chống chỉ định. Có tác giả đề nghị trong bệnh Wilson cũng chống chỉ định ở 3 tháng đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ tài liệu về sự an toàn, do đó nếu dùng penicilamin nên ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết tác dụng phụ của penicilamin phụ thuộc vào liều. Phản ứng gây chết người có thể xảy ra do giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu do suy tủy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Giảm khẩu vị.

Máu: Ức chế tủy xương bao gồm: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, thiếu máu do thiếu sắt.

Tiêu hóa: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng do nấm, viêm lưỡi, viêm lợi loét, mất vị giác.

Da: Mẩn, ngứa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nổi mẩn ngoài da kéo theo sốt, đau khớp hoặc bệnh hạch lympho.

Máu: Ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thiếu máu nhược sắc, giảm bạch cầu đơn nhân, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, suy tủy.

Tiêu hóa: Tái phát loét miệng nối dạ dày.

Da: Mày đay, viêm da tróc, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Gan: Ứ mật, viêm gan nhiễm độc, viêm tụy.

Khớp: Viêm đa khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi kể cả hội chứng Guillain-Barré, nhược cơ.

Tiết niệu - sinh dục: Hội chứng thận hư.

Mắt: Mờ mắt, giảm thị lực, viêm thần kinh mắt.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Rụng tóc.

Toàn thân: Sốt cao.

Hô hấp: Viêm phế nang dị ứng xơ phổi, viêm phế quản, hen phế quản.

Chuyển hóa: Giảm đường huyết kết hợp với kháng thể kháng insulin.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm mạch thận ác tính.

Các tác dụng phụ khác: Viêm tuyến giáp, viêm tắc tĩnh mạch, viêm đa cơ.

Phần lớn các tác dụng phụ phát triển 6 tháng sau lần điều trị đầu tiên. Ban đỏ ngoài da phát triển sớm thường mất đi sau vài ngày ngừng điều trị và thường có thể bắt đầu điều trị lại, nhưng với liều thấp hơn.

Liều lượng và cách dùng

Penicilamin nên dùng lúc đói, ít nhất 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Bệnh viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng:

Người lớn: 125 - 250mg/24 giờ trong 4 tuần đầu, sau đó tăng liều thêm một lượng bằng liều ban đầu, cứ 4 tuần một lần cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều

duy trì tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể, thông thường 500 - 700mg/24 giờ chia 3 lần. Trong vài tháng đầu có thể chưa thấy cải thiện được bệnh. Một số ít người bệnh có thể phải dùng tới 2000mg/24 giờ để có tác dụng tốt. Nên ngừng điều trị nếu không đạt hiệu quả trong vòng 12 tháng. Khi liều dùng đáp ứng thì nên duy trì mức này 6 tháng, sau đó giảm còn 250mg/ngày, duy trì trong vòng 2 - 3 tháng. Bệnh có thể tái phát sau cắt thuốc. Tuy nhiên nếu dùng tiếp đợt khác thì hầu hết người bệnh đều có đáp ứng.

Trẻ em: 15 - 20mg/kg/24 giờ, liều khởi đầu nên là 2,5 - 5,0mg/kg/24 giờ, tăng dần 4 tuần 1 lần, dùng 3 - 6 tháng.

Người cao tuổi: Độc tính thường tăng ở người cao tuổi, không liên quan đến chức năng thận. Liều khởi đầu: 50 - 125mg/24 giờ, trong 4 - 8 tuần, sau đó, cứ 4 tuần lại thêm 1 lượng bằng liều ban đầu cho đến khi bệnh thuyên giảm. Liều cao nhất có thể tới 1000mg/ngày.

Bệnh Wilson

Penicilamin là tác nhân tạo phức với đồng, tác dụng điều trị đạt kết quả cao khi phối hợp với chế độ ăn chứa ít kim loại đồng (dưới 1mg/ngày).

Người lớn: 1500 - 2000mg/24 giờ, chia nhiều lần uống 30 phút trước bữa ăn. Liều có thể giảm xuống 750 - 1000mg/ngày khi bệnh đã kiểm soát được, bằng xác định lượng đồng qua nước tiểu 24 giờ (cần xét nghiệm 3 tháng 1 lần). Không được dùng quá 1 năm với liều 2000mg /24 giờ.

Trẻ em: Có thể tới 20mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều nhỏ nhất là 500mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Có thể tới 20mg/kg/24 giờ, chia nhiều lần, trước bữa ăn. Liều cần được điều chỉnh cho đến khi đạt hiệu quả.

Cystin niệu: Ngăn chặn và điều trị sỏi cystin.

Điều trị sỏi:

Người lớn: 750mg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, liều tăng dần tới 1500 - 2000mg/ngày. Liều được điều chỉnh để cystin thải trừ trong nước tiểu dưới 100mg/24 giờ. Cần uống đủ nước trong ngày (3 lít) để đảm bảo lưu lượng nước tiểu 2 ml/phút.

Trẻ em: Tới 30mg/kg/ngày, chia nhiều lần và đặc biệt vào lúc đi ngủ, điều chỉnh liều để mức cystin niệu dưới 100mg/ngày.

Người cao tuổi: Liều tối thiểu duy trì sao cho cystin niệu dưới 100mg/ngày.

Phòng bệnh:

Người lớn (không có tiền sử tạo sỏi cystin nhưng lượng cystin niệu vượt quá 300mg/24 giờ). Dùng penicilamin 250 - 750mg/24 giờ, uống trước khi đi ngủ. Điều chỉnh liều để lượng cystin niệu đạt dưới 100mg/24 giờ vào lúc đêm. Uống nhiều nước (3 lít) mỗi ngày.

Trẻ em: Chưa có khuyến cáo về liều dùng.

Người cao tuổi: Điều chỉnh liều sao cho cystin niệu dưới 100mg/24 giờ.

Nhiễm độc kim loại nặng (Pb).

Người lớn: 1500 - 2000mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định 0,5mg/ngày.

Trẻ em: 20 - 25mg/kg/ngày, chia nhiều lần, trước bữa ăn.

Người cao tuổi: 20mg/kg/ngày, cho đến khi lượng chì trong nước tiểu ổn định ở 0,5mg/ngày.

Viêm gan mạn tính tiến triển

Người lớn: Để điều trị duy trì, sau khi đã kiểm soát được tiến triển của bệnh bằng corticosteroid, dùng penicilamin với liều khởi đầu là 500mg/24 giờ, chia làm nhiều lần, rồi tăng dần trong vòng 3 tháng lên tới liều 1,25 g/24 giờ. Trong thời gian này liều corticosteroid phải giảm dần rồi ngừng hẳn. Trong quá trình điều trị, cần kiểm tra chức năng gan định kỳ để đánh giá tình trạng bệnh.

Trẻ em và người cao tuổi: Không có khuyến cáo sử dụng.

Tương kỵ

Khi dùng penicilamin với các hợp chất sắt, sinh khả dụng của penicilamin giảm khoảng 35%, thải trừ đồng giảm 28%. Thậm chí ngay cả lượng sắt có trong chế phẩm multivitamin cũng đủ để gây ảnh hưởng. Tương tự như vậy, các chế phẩm kháng acid chứa magnesi, nhôm làm giảm hấp thu thuốc 45% do tăng pH dạ dày, giảm hấp thu disulfid.

Probenecid làm giảm tác dụng của penicilamin trong điều trị cystin niệu.

Cloroquin hoặc hydrocloroquin phối hợp với penicilamin để điều trị viêm đa khớp dạng thấp không được lợi gì hơn mà còn gây nhiều tác dụng không mong muốn và có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Penicilamin phối hợp với sulfasalazin làm tăng tác dụng nhưng cũng không rõ rệt mà thường gây nhiều tác dụng không mong muốn.

Không được dùng penicilamin cho người bệnh đang điều trị muối vàng, thuốc sốt rét, thuốc độc hại tế bào, oxyphenbutazon hoặc phenylbutazon vì những thuốc này có khuynh hướng gây những tác dụng không mong muốn về máu và thận giống như của penicilamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chỗ khô mát dưới 25ºC, nút kín.

Thông tin quy chế

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

PERINDOPRIL

Tên chung quốc tế: Perindopril.

Mã ATC: C09A A04

Loại thuốc: Ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 2mg, 4mg, 8mg (dạng perindopril erbumin)

Viên bao film 2,5mg, 5mg, 10mg (dạng perindopril arginin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Perindopril là một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, tác dụng thông qua hoạt tính của chất chuyển hóa perindoprilat. Enzym chuyển đổi này (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) là một protease (exopeptidase) chuyển angiotensin I thành angiotensin II là một chất co mạch mạnh và thúc đẩy tế bào cơ trơn mạch máu và cơ tim tăng trưởng, đồng thời ACE gây giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch. Ức chế ACE làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do ức chế hồi tác âm đến giải phóng renin) và dẫn đến giảm tiết aldosteron, nên làm giảm giữ natri và tăng giữ kali trong cơ thể. Do ACE làm bất hoạt bradykinin, ức chế ACE cũng dẫn đến tăng hoạt tính của hệ thống Kalli Krein-Kinin tại chỗ và trong tuần hoàn và như vậy cũng hoạt hóa hệ thống prostaglandin. Cơ chế này cũng góp phần làm giảm huyết áp của các thuốc ức chế ACE, đồng thời một phần gây ra phản ứng phụ như ho.

Ở người tăng huyết áp, perindopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản ngoại vi toàn thân, do đó lưu lượng máu ngoại vi tăng mà không tác động đến tần số tim. Thuốc thường gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Hạ huyết áp thế đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay xảy ra ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu. Huyết áp trở lại bình thường trong vòng 1 tháng và vẫn ổn định không vượt quá tác dụng điều trị khi điều trị lâu dài. Ngừng điều trị không gây hiện tượng dội ngược. Tác dụng được duy trì suốt 24 giờ khi uống liều 1 lần. Giãn mạch và phục hồi tính đàn hồi của động mạch lớn đã được khẳng định kèm theo giảm phì đại thất trái.

Dùng thêm thuốc lợi tiểu sẽ tăng tối đa tác dụng hạ áp.

Ở người suy tim sung huyết, perindopril làm giảm phì đại thất trái và tình trạng thừa colagen dưới nội tâm mạc, phục hồi đặc tính iso enzym của myosin và giảm sự xuất hiện loạn nhịp tái tưới máu. Perindopril giảm tải cho tim (cả tiền và hậu tải). Perindopril làm giảm áp lực đổ đầy thất phải và trái, giảm sức kháng ngoại biên toàn thân, giảm nhẹ tần số tim, tăng cung lượng tim. Với liều được khuyến cáo, huyết áp không thay đổi rõ khi dùng liều đầu tiên cũng như lâu dài. Điều trị thuốc dài hạn không làm thay đổi chức năng thận hoặc kali máu. Thuốc không làm thay đổi dung nạp glucose, nồng độ acid uric hoặc cholesterol trong máu.

Ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định) chưa có dấu hiệu lâm sàng của suy tim, thử nghiệm lâm sàng cho thấy sử dụng perindopril làm giảm được nguy cơ gặp các biến cố tim mạch trên các bệnh nhân này.

Dược động học

Sau khi uống, perindopril được hấp thu nhanh (đạt nồng độ đỉnh trong 1 giờ) và chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan thành perindoprilat có hoạt tính và 1 số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính bao gồm các glucuronid (sinh khả dụng: 65 - 70%). Nửa đời thải trừ của perindopril trong huyết tương là 1 giờ. Khoảng 20% được biến đổi sinh học thành perindoprilat. Đỉnh nồng độ perindoprilat trong huyết tương đạt được sau 3 - 4 giờ. Thức ăn làm giảm sự biến đổi sinh học thành perindoprilat và do đó giảm sinh khả dụng, vì vậy phải uống thuốc một lần vào buổi sáng trước khi ăn. Thể tích phân bố của perindoprilat tự do xấp xỉ 0,2 lít/kg. Thuốc ít gắn với protein, dưới 30%, nhưng lệ thuộc nồng độ. Perindoprilat được thải trừ trong nước tiểu và thời gian bán thải phần thuốc tự do vào khoảng 3 đến 5 giờ. Sự phân ly perindoprilat gắn với enzym chuyển đổi angiotensin tạo ra thời gian bán thải "hiệu dụng" là 25 giờ. Không thấy hiện tượng tích lũy perindopril sau khi dùng liều lặp lại, và thời gian bán thải perindoprilat trong khi dùng liều lặp lại phù hợp với thời gian bán hoạt của nó, dẫn đến trạng thái nồng độ ổn định trong 4 ngày. Ở người cao tuổi, người suy tim sung huyết và người bệnh suy thận, perindoprilat thải trừ chậm hơn. Việc chỉnh liều cần dựa vào độ thanh thải creatinin. Độ thanh thải thẩm phân của perindoprilat là 70 ml/phút.

Dược động học của perindopril thay đổi ở người bị xơ gan: thanh thải thuốc mẹ ở gan bị giảm một nửa. Tuy vậy, lượng perindoprilat tạo thành không giảm, và do đó không cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định).

Chống chỉ định

Đã có mẫn cảm với perindopril.

Có tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) có liên quan đến việc dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Người mang thai hoặc cho con bú (xem thời kỳ mang thai và cho con bú).

Thận trọng

Chung:

Trường hợp suy tim, mất muối nước, nguy cơ tụt huyết áp và/hoặc suy thận: mất nhiều muối và nước (ăn nhạt hoàn toàn và/hoặc điều trị thuốc lợi tiểu), hoặc hẹp động mạch thận dẫn đến sự kích thích hệ renin-angiotensin: do vậy khi chẹn hệ này bằng thuốc ức chế enzym chuyển có thể gây tụt huyết áp nhất là liều đầu và trong 2 tuần đầu điều trị, và/hoặc suy thận chức năng, đôi khi cấp tính, tuy rằng hiếm

gặp và diễn ra trong một thời gian không cố định. Do đó, khi bắt đầu điều trị, cần tuân thủ một số khuyến nghị dưới đây, trong một số trường hợp đặc biệt, như sau:

Trong tăng huyết áp đã điều trị lợi tiểu từ trước, cần phải:

Ngừng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril, rồi sau đó dùng lại nếu cần.

Nếu không thể ngừng, nên bắt đầu điều trị với liều 2mg (perindopril erbumin).

Trong tăng huyết áp động mạch thận, nên bắt đầu điều trị với liều thấp 2mg (perindopril erbumin) (xem tăng huyết áp do mạch máu thận).

Nên đánh giá creatinin huyết tương trước khi bắt đầu điều trị và trong tháng đầu điều trị.

Trong suy tim sung huyết đã điều trị với thuốc lợi tiểu, nếu có thể nên giảm liều thuốc lợi tiểu vài ngày trước khi bắt đầu dùng perindopril.

Trên những nhóm người có nguy cơ, đặc biệt là người suy tim sung huyết nặng (độ IV), người cao tuổi, người bệnh ban đầu có huyết áp quá thấp hoặc suy chức năng thận, hoặc người bệnh đang dùng lợi tiểu liều cao, phải bắt đầu dùng liều thấp 1mg (perindopril erbumin), dưới sự theo dõi của y tế.

Thẩm phân máu

Các phản ứng giống phản vệ (phù nề môi và lưỡi kèm khó thở và tụt huyết áp) đã được ghi nhận trong khi thẩm phân máu với màng có tính thấm cao (polyacrylonitril) trên người bệnh được điều trị thuốc ức chế enzym chuyển. Nên tránh sự phối hợp này.

Trong trường hợp suy thận

Cần chỉnh liều perindopril theo mức độ suy thận. Trên những người bệnh này, thái độ thông thường là phải định kỳ kiểm tra kali huyết và creatinin.

Tăng huyết áp do mạch máu thận

Tăng huyết áp do mạch máu thận phải điều trị bằng cách tái tạo mạch máu. Tuy nhiên, perindopril có thể hữu ích cho người bệnh tăng huyết áp do mạch máu thận chờ phẫu thuật chỉnh hình hoặc khi không mổ được. Khi ấy phải bắt đầu điều trị một cách thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Trẻ em

Vì không có nghiên cứu trên trẻ em, nên trong tình trạng hiểu biết hiện nay, perindopril chống chỉ định dùng cho trẻ em.

Trên người cao tuổi

Nên bắt đầu điều trị với liều 2mg/ngày (perindopril erbumin), dùng 1 lần, và phải đánh giá chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị.

Can thiệp phẫu thuật

Trong trường hợp gây mê đại phẫu, hoặc dẫn mê bằng thuốc có thể gây hạ áp, perindopril có thể gây tụt huyết áp, phải chữa bằng cách tăng thể tích máu.

Suy tim sung huyết

Trên người bệnh suy tim sung huyết từ nhẹ đến vừa, không thấy thay đổi có ý nghĩa về huyết áp khi dùng liều khởi đầu 2mg (perindopril erbumin).

Tuy vậy, trên người bệnh suy tim sung huyết nặng và người bệnh có nguy cơ, nên bắt đầu dùng bằng liều thấp.

Đái tháo đường

Trên bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đái tháo đường hoặc bằng insulin: phải kiểm tra glucose huyết trong tháng đầu điều trị bằng thuốc ức chế ACE.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định)

Nếu có một đợt diễn biến cấp trong tháng đầu điều trị bằng perindopril, cần phải đánh giá kỹ lợi ích nguy cơ trước khi tiếp tục.

Phải thận trọng khi dùng perindopril hoặc các thuốc ức chế ACE khác cho các bệnh nhân hẹp van động mạch chủ, van hai lá hoặc bệnh cơ tim phì đại.

Thời kỳ mang thai

Liều cao trên chuột và thỏ có độc tính cho thai và con vật mẹ khi dùng những liều cao nhất. Không phát hiện được độc tính cho mẹ và thai. Cho đến nay chưa có số liệu về perindopril trên người. Trên người bệnh được điều trị với thuốc ức chế enzym chuyển:

Một số ít trường hợp chậm tăng trưởng trong tử cung, sinh non hoặc tồn tại ống động mạch được ghi nhận, nhưng không thể khẳng định chính xác là do thuốc hoặc do các bệnh tiềm ẩn.

Một số hiếm trường hợp vô niệu sơ sinh không phục hồi được đã được thông báo, sau khi mẹ được điều trị kèm với thuốc lợi tiểu.

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ở loài động vật, một lượng nhỏ perindopril được tiết vào sữa mẹ. Chưa có số liệu trên người. Không dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn tính khí và/hoặc giấc ngủ, suy nhược; khi bắt đầu điều trị chưa kiểm soát đầy đủ được huyết áp.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa không đặc hiệu lắm và đã có thông báo về rối loạn vị giác, chóng mặt và chuột rút.

Ngoài da: Một số ít trường hợp nổi mẩn cục bộ trên da đã được thông báo.

Hô hấp: Đôi khi thấy có triệu chứng ho, nói chung không gây khó chịu lắm; chỉ là ho khan, kiểu kích ứng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Một số dấu hiệu không có tính đặc hiệu: Bất lực, khô miệng.

Máu: Có thể thấy hemoglobin giảm nhẹ khi bắt đầu điều trị.

Sinh hóa: Tăng kali - huyết, thường là thoáng qua. Có thể thấy tăng urê - huyết và creatinin - huyết, và hồi phục được khi ngừng điều trị.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phù mạch (phù Quincke) ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Perindopril thường được cho uống một lần vào buổi sáng, lúc đói (trước bữa ăn).

Liều lượng

Perindopril thường được uống dưới dạng muối erbumin hoặc muối arginin: 5mg perindopril arginin tương ứng với 4mg perindopril erbumin.

Trong tăng huyết áp:

Liều khuyến nghị là 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin), uống một lần vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 8mg perindopril erbumin (hoặc 10mg perindopril arginin) uống một lần/ngày.

Đối với người bệnh cao tuổi, nên bắt đầu điều trị với liều 2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) uống một lần/ngày vào buổi sáng, nếu cần sau một tháng điều trị có thể tăng lên 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin).

Trong suy tim:

Bắt đầu điều trị với liều 2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin), uống một lần/ngày vào buổi sáng. Liều hữu hiệu thường dùng điều trị duy trì là từ 2mg đến 4mg perindopril erbumin (hoặc 2,5 đến 5mg perindopril arginin), mỗi ngày uống một lần. Đối với người bệnh có nguy cơ (xem Thận trọng), nên bắt đầu điều trị với liều 1mg perindopril erbumin (hoặc 1,25mg perindopril arginin),

Trong bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính (đau thắt ngực ổn định):

Liều ban đầu là 4mg perindopril erbumin (hoặc 5mg perindopril arginin), uống một lần/ngày trong vòng 2 tuần, sau đó tăng dần đến 8mg perindopril erbumin (hoặc 10mg perindopril arginin), uống một lần/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được.

Liều cho bệnh nhân suy thận

Trường hợp có suy thận, liều perindopril được điều chỉnh theo mức độ suy thận, dựa vào mức độ thanh thải creatinin, được tính dựa trên creatinin huyết tương, theo biểu thức Cockroft.

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)}}{0{,}814 \times \text{creatinin huyết tương (micromol/lít)}}$$

(nếu là nữ thay 0,814 bằng 0,85)

Độ thanh thải creatinin	Liều khuyến cáo
Từ 30 đến 60 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) một ngày
Từ 15 đến 30 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) mỗi hai ngày
< 15 ml/phút	2mg perindopril erbumin (hoặc 2,5mg perindopril arginin) vào ngày thẩm phân.

Tương tác thuốc

Thuốc làm giảm tác dụng: Thuốc kháng viêm không steroid, corticoid, tetracosactid.

Thuốc làm tăng tác dụng: Một số người bệnh đã dùng lợi tiểu từ trước, nhất là khi mới điều trị gần đây, tác dụng hạ áp có thể sẽ trở nên quá mức khi bắt đầu dùng perindopril.

Phối hợp với thuốc an thần kinh và thuốc chống trầm cảm imipramin sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp thế đứng.

Thuốc trị đái tháo đường (insulin, thuốc uống hạ đường huyết): Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin khác, perindopril làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc này.

Thuốc làm tăng độc tính: Phối hợp perindopril với các muối kali và với thuốc lợi tiểu giữ kali có nguy cơ tăng kali - huyết, nhất là ở người suy thận. Không nên phối hợp những thuốc gây tăng kali - huyết với thuốc ức chế enzym chuyển, trừ trường hợp hạ kali - huyết. Mặc dù vậy, nếu phối hợp này tỏ ra cần thiết thì nên dùng một cách thận trọng và phải thường xuyên đánh giá kali - huyết.

Lithi: Tăng lithi huyết.

Không thấy có tương tác dược động học khi dùng chung perindopril với digoxin. Không cần thay đổi liều digoxin trong trường hợp dùng chung trên người bệnh suy tim sung huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng: Liên quan với tụt huyết áp.

Điều trị: Rửa dạ dày và lập ngay một đường truyền tĩnh mạch để truyền dung dịch muối đẳng trương.

Perindopril có thể thẩm phân được (70 ml/phút).

Thông tin quy chế

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

PHENOBARBITAL

Tên chung quốc tế: Phenobarbital.

Mã ATC: N03A A02.

Loại thuốc: Chống co giật, an thần, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 15mg, 16mg, 30mg, 32mg, 50mg, 60mg, 65mg, 100mg;

Thuốc tiêm 30mg/ml, 60mg/ml, 65mg/ml, 130mg/ml, 200mg/ml;

Dung dịch uống 15mg/5 ml, 20mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenobarbital là thuốc chống co giật thuộc dẫn xuất của acid barbituric. Phenobarbital và các barbiturat khác có tác dụng tăng cường tác dụng ức chế synap của acid gama aminobutyric (GABA) ở não gây ức chế thần kinh trung ương; điều này cho thấy các thuốc này có những điểm tương đồng với các benzodiazepin. Tuy nhiên, các barbiturat khác với các benzodiazepin ở tính chọn lọc kém hơn; với các barbiturat, ngoài tác dụng ức chế chọn lọc lên synap, chỉ cần tăng liều nhẹ cũng gây ức chế không chọn lọc. Phenobarbital và các barbiturat khác làm giảm sử dụng oxygen ở não trong lúc gây mê, có lẽ chủ yếu thông qua việc ức chế hoạt động của neuron. Các tác dụng này là cơ sở của việc sử dụng các barbiturat để đề phòng nhồi máu não khi não bị thiếu máu cục bộ và khi có tổn thương sọ não.

Các barbiturat ức chế có hồi phục hoạt động của tất cả các mô. Tuy vậy, với cùng một nồng độ trong huyết tương hay với các liều tương đương, không phải tất cả các mô đều bị ảnh hưởng như nhau. Hệ thần kinh trung ương nhạy cảm với các barbiturat hơn rất nhiều; liều thuốc gây ngủ và an thần có tác dụng không đáng kể lên cơ xương, cơ tim và cơ trơn. Phenobarbital ức chế hệ thần kinh trung ương ở mọi mức độ từ an thần đến gây mê. Thuốc chỉ ức chế tạm thời các đáp ứng đơn synap ở hệ thần kinh trung ương, nhưng sự hồi phục của synap bị chậm lại và có sự giảm trở kháng sau synap ở một số synap, các đáp ứng đa synap bị ảnh hưởng nhiều hơn; điều này giải thích vì sao tác dụng chống co giật và tác dụng ức chế của thuốc lại kéo dài.

Phenobarbital chủ yếu được dùng để chống co giật, tuy vậy thuốc vẫn còn phần nào được dùng để điều trị hội chứng cai rượu. Tác dụng chống co giật của thuốc tương đối không chọn lọc; thuốc hạn chế cơn động kinh lan tỏa và làm tăng ngưỡng động kinh. Thuốc chủ yếu được chỉ định trong cơn động kinh toàn bộ (cơn lớn) và động kinh cục bộ (cục bộ vận động hoặc cảm giác).

Phenobarbital làm giảm nồng độ bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh, ở người bệnh tăng bilirubin huyết không liên hợp, không tan huyết bẩm sinh và ở người bệnh ứ mật trong gan, do cảm ứng glucuronyl transferase, một enzym liên hợp bilirubin.

Dược động học

Phenobarbital uống được hấp thu chậm ở ống tiêu hóa (70 - 90%). Theo đường trực tràng thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Theo đường tiêm tĩnh mạch, tác

dụng xuất hiện trong vòng 5 phút và đạt mức tối đa trong vòng 30 phút. Khi tiêm bắp, tác dụng xuất hiện chậm hơn một chút. Dùng theo đường tiêm, phenobarbital có tác dụng kéo dài từ 4 đến 6 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khi uống 8 - 12 giờ ở người lớn, sau 4 giờ ở trẻ em. Nồng độ đỉnh trong não đạt sau 10 - 15 giờ. Thuốc liên kết với protein huyết tương (ở trẻ nhỏ 60%, người lớn 50%) và được phân bố khắp các mô, nhất là ở não, do thuốc dễ tan trong lipid. Thể tích phân bố là 0,5 - 1 lít/kg. Phenobarbital có nửa đời thải trừ trong huyết tương dài (2 - 6 ngày) và thay đổi theo tuổi: Trẻ em từ 1 đến 10 tuổi đào thải phenobarbital nhanh hơn nhiều so với người lớn (40 - 50 giờ ở trẻ em; 84 - 160 giờ ở người lớn), còn ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận thường dài hơn rất nhiều. Vì vậy phải sau 15 - 21 ngày dùng thuốc mới đạt được trạng thái cân bằng trong huyết tương.

Phenobarbital được hydroxyl hóa và liên hợp ở gan. Thuốc đào thải chủ yếu theo nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính (70%) và dạng thuốc nguyên vẹn (30%); một phần nhỏ vào mật và đào thải theo phân. Phenobarbital là chất cảm ứng cytochrom P_{450} mạnh nên có ảnh hưởng đến chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P_{450}.

Chỉ định

Động kinh (trừ động kinh cơn nhỏ): Động kinh cơn lớn, động kinh rung giật cơ, động kinh cục bộ.

Phòng co giật do sốt cao tái phát ở trẻ nhỏ.

Vàng da sơ sinh, người bệnh mắc chứng tăng bilirubin huyết không liên hợp bẩm sinh, không tan huyết bẩm sinh và người bệnh ứ mật mạn tính trong gan.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với phenobarbital.

Người bệnh suy hô hấp nặng, có khó thở hoặc tắc nghẽn đường thở.

Người bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử nghiện ma túy, nghiện rượu, suy thận. người bệnh cao tuổi.

Dùng phenobarbital lâu ngày có thể gây lệ thuộc thuốc.

Không được ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh mắc động kinh.

Người mang thai và người cho con bú (xem mục "Thời kỳ mang thai và cho con bú").

Người bệnh bị trầm cảm.

Thời kỳ mang thai

Phenobarbital qua được nhau thai. Dùng phenobarbital điều trị động kinh ở người mang thai có nguy cơ gây nhiều ảnh hưởng tới thai nhi: gây dị tật bẩm sinh (cao gấp 2 - 3 lần so với người không dùng phenobarbital); xuất huyết; lệ thuộc thuốc. Nguy cơ dị tật bẩm sinh càng cao, nếu thuốc vẫn được dùng mà không cắt

được động kinh. Trong trường hợp này, phải cân nhắc giữa lợi và hại, vẫn phải cho tiếp tục dùng thuốc nhưng với liều thấp nhất đến mức có thể để kiểm soát các cơn động kinh. Với người mẹ không bị động kinh dùng phenobarbital trong thời kỳ mang thai thì nguy cơ về dị tật ít thấy, nhưng tai biến xuất huyết và lệ thuộc thuốc ở trẻ sơ sinh còn là vấn đề đáng lo ngại. Xuất huyết ở trẻ sơ sinh thường liên quan đến thiếu vitamin K vì vậy để phòng tác dụng không mong muốn này cần bổ sung vitamin K cho mẹ (tiêm 10 - 20mg/ngày) trong tháng cuối cùng của thai kỳ và cho trẻ sơ sinh (tiêm 1 - 4mg/ngày trong 1 tuần). Ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng barbiturat trong suốt ba tháng cuối thai kỳ có thể có hội chứng cai thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu suy hô hấp ở trẻ sơ sinh mà mẹ dùng phenobarbital lúc chuyển dạ và nếu cần, phải tiến hành ngay biện pháp điều trị ngộ độc phenobarbital. Trẻ đẻ thiếu tháng rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của phenobarbital, nên phải rất thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp dự báo đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Phenobarbital được bài tiết vào sữa mẹ. Ở trẻ bú mẹ thuốc được thải trừ chậm hơn, gây tích lũy làm nồng độ thuốc trong máu trẻ cao hơn ở người mẹ và gây tác dụng an thần cho trẻ. Phải thật thận trọng khi bắt buộc phải dùng phenobarbital cho người cho con bú. Dặn dò các bà mẹ cho con bú dùng phenobarbital nhất là liều cao phải theo dõi trẻ về tác dụng ức chế của thuốc. Nếu cần, phải theo dõi nồng độ phenobarbital ở trẻ để tránh mức gây độc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Buồn ngủ.

Máu: Hồng cầu khổng lồ trong máu ngoại vi.

Thần kinh: Rung giật nhãn cầu, mất điều phối động tác, sợ hãi, bị kích thích, lú lẫn (ở người bệnh cao tuổi).

Da: Nổi mẩn do dị ứng (hay gặp ở người bệnh trẻ tuổi).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Cơ - xương: Còi xương, nhuyễn xương, loạn dưỡng đau cơ (gặp ở trẻ em khoảng 1 năm sau khi điều trị), đau khớp.

Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Da: Hội chứng Lyell (có thể tử vong).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Thiếu máu hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt acid folic.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giảm liều phenobarbital ở người bệnh cao tuổi, người có tiền sử bệnh gan hay bệnh thận.

Nếu tiêm phenobarbital vào tĩnh mạch phải tiêm thật chậm (dưới 60mg/phút). Tiêm quá nhanh có thể gây ức chế hô hấp. Đường tiêm tĩnh mạch nên dành cho cấp

cứu trạng thái động kinh cấp, chỉ nên tiến hành tại bệnh viện và theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân. Khi có bất cứ tác dụng phụ nào phải ngừng dùng phenobarbital ngay.

Do phenobarbital gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở cytochrom P_{450}, nên làm giảm nồng độ trong huyết tương của vitamin D_2 và D_3 (và cả calci). Dùng kéo dài gây thiếu folat có thể dẫn tới thiếu máu. Vì vậy, người bệnh dùng phenobarbital liều cao, dài ngày phải bổ sung vitamin D (ở trẻ em 1 200 - 2 000 đvqt mỗi ngày) và acid folic để phòng bệnh còi xương, nhuyễn xương và thiếu máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phenobarbital có thể uống, tiêm dưới da, tiêm bắp sâu và tiêm tĩnh mạch chậm. Đường tiêm dưới da gây kích ứng mô tại chỗ, không được khuyến cáo. Tiêm tĩnh mạch được dành cho điều trị cấp cứu các trạng thái co giật cấp, tuy vậy tác dụng của thuốc cũng hạn chế trong các trường hợp này (thuốc được lựa chọn trong trạng thái động kinh là diazepam hoặc lorazepam). Tiêm tĩnh mạch phải được tiến hành tại bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ, tiêm chậm tốc độ không quá 60mg/phút.

Để tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, 120mg bột natri phenobarbital khan được hòa tan trong 1 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn. Để tiêm tĩnh mạch, 120mg bột natri phenobarbital khan cần được hòa tan trong 3 ml nước cất pha tiêm vô khuẩn.

Nếu đã dùng phenobarbital dài ngày, khi muốn ngừng thuốc phải giảm liều dần dần để tránh hội chứng cai thuốc. Khi chuyển sang dùng thuốc chống co giật khác, phải giảm liều phenobarbital dần dần trong khoảng 1 tuần, đồng thời bắt đầu dùng thuốc thay thế với liều thấp.

Liều lượng

Liều lượng tùy thuộc từng người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương 10 microgam/ml gây an thần và nồng độ 40 microgam/ml gây ngủ ở phần lớn người bệnh. Nồng độ phenobarbital huyết tương lớn hơn 50 microgam/ml có thể gây hôn mê và nồng độ vượt quá 80 microgam/ml có khả năng gây tử vong. Tổng liều dùng hàng ngày không được vượt quá 600mg.

Đường uống (tính theo phenobarbital base):

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 60 - 250mg mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ.

An thần: 30 - 120mg mỗi ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Gây ngủ: 100 - 320mg, uống lúc đi ngủ. Không được dùng quá 2 tuần.

Chống tăng bilirubin huyết: 30 - 60mg, 3 lần mỗi ngày.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: 1 - 6mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhỏ liều.

An thần: 2mg/kg, 3 lần mỗi ngày.

Trước khi phẫu thuật: 1 - 3mg/kg.

Chống tăng bilirubin huyết: 5 - 10mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu khi mới sinh.

Đường tiêm: (tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm).

Liều thông thường người lớn:

Chống co giật: 100 - 320mg, lặp lại nếu cần cho tới tổng liều 600mg/24 giờ.

Trạng thái động kinh: 10 - 20mg/kg, tiêm tĩnh mạch, liều nhắc lại nếu cần.

An thần: 30 - 120mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Trước khi phẫu thuật: 130 - 200mg, 60 đến 90 phút trước khi phẫu thuật.

Gây ngủ: 100 - 325mg.

Liều thông thường trẻ em:

Chống co giật: Liều ban đầu: 10 - 20mg/kg, tiêm 1 lần. Liều duy trì: 1 - 6mg/kg/ngày.

Trạng thái động kinh: 15 - 20mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 - 15 phút.

An thần: 1 - 3mg/kg, 60 - 90 phút trước khi phẫu thuật.

Tăng bilirubin huyết: 5 - 10mg/kg/ngày, trong vài ngày đầu sau khi sinh.

Ghi chú: Người bệnh cao tuổi và suy nhược có thể bị kích thích, lú lẫn hoặc trầm cảm với liều thông thường, vì vậy phải giảm liều ở những đối tượng này.

Tương tác thuốc

Có nhiều tương tác giữa các thuốc chống động kinh, đặc biệt độc tính của thuốc có thể tăng lên không đồng thời với tăng tác dụng chống động kinh. Tương tác giữa các thuốc cũng rất dao động và không dự đoán trước được vì vậy khi dùng phối hợp các thuốc chống động kinh với nhau phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương:

Phenobarbital và phenytoin: Nồng độ trong huyết tương của phenytoin thay đổi bất thường. Các triệu chứng ngộ độc phenytoin có thể xảy ra khi ngừng dùng phenobarbital. Khi đồng thời dùng phenytoin thì nồng độ phenobarbital trong máu có thể tăng lên đến mức ngộ độc.

Phenobarbital và acid valproic: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng an thần của phenobarbital tăng lên. Cần giảm liều phenobarbital khi có dấu hiệu tâm trí bị ức chế.

Phenobarbital và carbamazepin: Nồng độ trong huyết tương của carbamazepin giảm dần nhưng không làm giảm tác dụng chống động kinh.

Phenobarbital là chất cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc ở microsom gan, làm tăng tốc độ chuyển hóa nên làm giảm tác dụng của nhiều thuốc cũng chuyển hóa qua gan: Phenobarbital làm giảm nồng độ của felodipin và nimodipin trong huyết tương. Cần xem xét chọn lựa một thuốc chống tăng huyết áp khác hay một thuốc chống động kinh khác.

Phenobarbital và các thuốc chẹn beta (alprenolol, metoprolol, propranolol): Nồng độ trong huyết tương và tác dụng lâm sàng của các thuốc chẹn beta bị giảm.

Phenobarbital và digitoxin: Tác dụng của digitoxin bị giảm.

Phenobarbital và disopyramid: Tác dụng chống loạn nhịp của disopyramid giảm do nồng độ disopyramid trong huyết tương bị giảm. Phải điều chỉnh liều disopyramid.

Phenobarbital và hydroquinidin và quinidin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng chống loạn nhịp của quinidin bị giảm. Cần theo dõi lâm sàng, điện tim, nồng độ quinidin trong máu. Cần điều chỉnh liều quinidin.

Phenobarbital có thể làm mất tác dụng của thuốc tránh thai theo đường uống, khi được dùng đồng thời, do làm tăng chuyển hóa ở gan. Cần áp dụng biện pháp tránh thai khác; nên chọn biện pháp cơ học.

Phenobarbital và các thuốc chống đông dùng đường uống: Tác dụng của thuốc chống đông bị giảm. Phải thường xuyên kiểm tra prothrombin huyết. Cần điều chỉnh liều thuốc chống đông trong khi điều trị bằng phenobarbital và trong 8 ngày sau khi ngừng dùng phenobarbital.

Phenobarbital và acid folic: Nồng độ phenobarbital trong huyết tương giảm có thể làm giảm tác dụng của acid folic. Phải điều chỉnh liều phenobarbital khi dùng bổ sung acid folic.

Phenobarbital và corticoid dùng toàn thân: Phenobarbital làm giảm tác dụng của các corticoid. Cần chú ý điều này, đặc biệt ở người mắc bệnh Addison và người bệnh được ghép tạng.

Phenobarbital và methotrexat: Độc tính về huyết học của methotrexat tăng do dihydrofolat reductase bị ức chế mạnh hơn.

Phenobarbital và ciclosporin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của ciclosporin bị giảm khi có mặt phenobarbital. Cần tăng liều ciclosporin trong khi điều trị bằng phenobarbital và cần giảm liều ciclosporin khi thôi dùng phenobarbital.

Phenobarbital và levothyroxin: Người bệnh có tiền sử giảm chức năng giáp có nguy cơ bị suy giáp. Phải kiểm tra nồng độ T_3 và T_4. Phải chỉnh liều levothyroxin trong và sau trị liệu bằng phenobarbital.

Phenobarbital và theophylin: Nồng độ trong huyết tương và tác dụng của theophylin bị giảm. Cần điều chỉnh liều theophylin trong khi điều trị bằng phenobarbital.

Phenobarbital và doxycyclin dùng đồng thời: Nửa đời của doxycyclin ngắn lại, khiến nồng độ doxycyclin trong huyết tương giảm. Cần tăng liều doxycyclin hoặc chia uống ngày hai lần.

Phenobarbital và progabid: Nồng độ trong huyết tương của phenobarbital tăng.

Phenobarbital và các thuốc chống trầm cảm ba vòng: Các thuốc chống trầm cảm loại imipramin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật toàn thân. Cần phải tăng liều các thuốc chống động kinh.

Tác dụng của phenobarbital và các barbiturat khác sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác: Các thuốc trầm cảm khác, thuốc kháng H_1, benzodiazepin, clonidin, dẫn xuất của morphin, các thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu: Làm tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

Phenobarbital và rượu: Rượu làm tăng tác dụng an thần của phenobarbital và có thể gây hậu quả nguy hiểm. Vì vậy, tránh uống rượu hoặc các thức uống có cồn khi đang dùng phenobarbital.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch natri phenobarbital trong nước nói chung không bền vững. Trong polyethylen glycol hoặc propylen glycol, thuốc bền vững hơn. Vì vậy, prophylen glycol thường dùng làm dung môi đóng sẵn để pha thuốc tiêm natri phenobarbital.

Dạng muối natri phenobarbital có thể hòa tan trong hầu hết các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch như dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9%; dextrose 5%; ringer, ringer lactat.

Không được tiêm nếu dung dịch có tủa. Tránh để các ống thuốc tiêm tiếp xúc với ánh sáng.

Tương kỵ

Các dung dịch natri phenobarbital không được hòa lẫn với các dung dịch có tính acid vì có thể làm tủa phenobarbital.

Các dung dịch phenobarbital tiêm có tương kỵ về mặt vật lý và/hoặc hóa học với nhiều thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Liều gây độc của các barbiturat rất dao động. Nói chung, phản ứng nặng xảy ra khi dùng liều cao gấp 10 lần liều thường dùng gây ngủ. Tử vong thường xảy ra khi nồng độ phenobarbital trong máu cao hơn 80 microgam/ml.

Khi dùng quá liều, phenobarbital gây ức chế hệ thần kinh trung ương từ mức ngủ đến hôn mê sâu rồi tử vong; hô hấp bị ức chế có thể đến mức có nhịp thở Cheyne-Stokes, giảm thông khí trung tâm, tím tái; giảm thân nhiệt, mất phản xạ, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, tiểu tiện ít. Người bệnh bị quá liều nặng thường có hội chứng choáng điển hình: Thở chậm, trụy mạch, ngừng hô hấp và có thể tử vong. Các biến chứng nặng có thể gây tử vong gồm viêm phổi, phù phổi, suy thận. Ngoài ra có thể gặp các biến chứng khác như suy tim sung huyết, loạn nhịp tim, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Xử trí

Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc trong vòng 1 giờ, có thể rửa dạ dày. Dùng nhiều liều than hoạt đưa vào dạ dày qua ống thông đường mũi là cách điều trị được ưa dùng nhất trong cấp cứu ngộ độc phenobarbital. Than hoạt giúp ngăn cản sự hấp thu và hỗ trợ thải trừ thuốc. Cần chú ý không để người bệnh hít vào phổi các chất chứa trong dạ dày.

Điều trị quá liều phenobarbital chủ yếu là điều trị hỗ trợ làm giảm nhẹ triệu chứng: quan trọng nhất là làm thông thoáng đường thở, duy trì chức năng hô hấp, tim mạch, thận và cân bằng điện giải. Nếu người bệnh có chức năng thận bình thường có thể gây lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu để làm tăng thải trừ phenobarbital qua thận. Nếu người bệnh bị ngộ độc nặng, vô niệu hay bị sốc thì nên thẩm phân màng bụng hay lọc máu thận nhân tạo.

Thông tin quy chế

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

Thuốc hướng tâm thần.

PHENOXYMETHYLPENICILIN

Tên chung quốc tế: Phenoxymethylpenicillin.

Mã ATC: J01C E02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125mg, 250mg, 500mg có chứa penicilin V kali (tức phenoxymethylpenicilin kali) tương đương với 200 000, 400 000, 800 000 đơn vị penicilin V. Có loại viên nén chứa 1 000 000 đơn vị. Các tá dược thường gặp như natri carboxymethyl celulose, magnesi stearat và acid stearic, lactose, tinh bột.

Bột 125mg, 250mg để pha thành dung dịch uống có chứa penicilin V kali tương đương với 200 000 đơn vị hoặc 400 000 đơn vị/5 ml. Thành phần không hoạt tính thường được dùng bao gồm: Acid citric, natri saccharin, natri benzoat, natri citrat, natri propionat và sacarose.

Phenoxymethylpenicilin 250mg tương đương với 400 000 đơn vị penicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Phenoxymethylpenicilin (penicilin V) là một kháng sinh thuộc họ beta-lactamin nhóm penicilin. Penicillin V bền vững với acid dịch vị nên được dùng đường uống. Tác dụng dược lý và cơ chế tác dụng tương tự như benzylpenicilin nhưng yếu hơn. Penicilin V có tác dụng tốt trên các cầu khuẩn Gram dương thường gặp như các liên cầu tan huyết nhóm beta, các liên cầu v*iridans* và phế cầu. Thuốc cũng có tác dụng với *Staphylococcus* (ngoại trừ chủng sinh penicilinase). Nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) thường trong khoảng 0,01 - 0,1mg/lít. Penicilin V thường được chỉ định chủ yếu cho nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ em, viêm amidan do liên cầu khuẩn. Thuốc không được dùng trong những trường hợp nặng vì hấp thu thất thường không dự đoán được và nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi. Thuốc cũng không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do não mô cầu hoặc lậu cầu. Thuốc được dùng để dự phòng nhiễm liên cầu khuẩn sau khi bị thấp tim và dự phòng nhiễm phế cầu khuẩn sau khi cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Tuy nhiên, tác dụng với *Haemophilus influenzae* là một vấn đề, do phần lớn các chủng đều sinh beta-lactamase, nên có khả năng kháng thuốc hoàn toàn. Với các chủng *Haemophilus influenzae* không sinh beta-lactamase, MIC thường khoảng 2,5mg/lít. Theo phác đồ điều trị liều cao, 2 lần/ngày, thuốc có thể đạt nồng độ ở các mô và máu cao hơn mức nói trên. Vấn đề kháng thuốc qua nhiễm sắc thể là một mối đe dọa khác khi xem xét về *Haemophilus influenzae*, và điều đó cũng làm giảm tác dụng của phenoxymethylpenicilin.

Với nhiễm khuẩn do *Staphylococcus* sinh penicilinase, nên chọn một penicilin bền với penicilinase để điều trị.

Thuốc ít có tác dụng trên một số vi khuẩn đặc biệt là các vi khuẩn Gram âm.

Dược động học

Phenoxymethylpenicilin không bị mất tác dụng bởi acid dịch vị và được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn benzylpenicilin sau khi uống. Thuốc được hấp thu nhanh, khoảng 60% liều uống. Nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 3 - 5 microgam/ml đạt được trong 30 - 60 phút sau khi uống liều 500mg (800 000 đơn vị). Sự hấp thu của thuốc bị giảm khi dùng cùng thức ăn hoặc sau bữa ăn.

Nửa đời huyết tương khoảng 30 - 60 phút và có thể tăng lên 4 giờ trong trường hợp suy thận nặng. Khoảng 80% thuốc liên kết với protein. Phenoxymethylpenicilin được chuyển hóa và bài tiết nhanh qua nước tiểu chủ yếu bằng bài tiết ở ống thận. Thuốc được chuyển hóa ở gan, một trong các chất chuyển hóa đã được xác định là acid peniciloic. Thuốc được bài tiết nhanh qua nước tiểu cả ở dạng không đổi và dạng chuyển hóa. Chỉ một lượng nhỏ bài tiết qua đường mật.

Chỉ định

Phenoxymethylpenicilin được dùng tương tự như benzylpenicilin trong điều trị hoặc phòng các nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt là *Streptococcus*, nhưng chỉ dùng trong điều trị những nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình.

Hiện nay, penicilin V được chỉ định trong những nhiễm khuẩn nhẹ đến trung bình như:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng - amidan, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn ở miệng, họng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm quầng (erysipela).

Phòng thấp khớp cấp tái phát.

Phòng nhiễm phế cầu sau cắt lách hoặc trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Điều trị cần dựa trên kết quả thử kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo với các cephalosporin. Trường hợp đã biết có dị ứng với cephalosporin thì không dùng penicilin. Tuy nhiên, nếu có dị ứng với penicilin, thường có thể dùng cephalosporin thay thế.

Nên thận trọng khi dùng penicilin V cho những người bệnh có tiền sử dị ứng hoặc hen.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp nặng (như viêm phổi nặng) không thể điều trị bằng penicilin V.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có nguy cơ gây hại cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin V có tiết vào sữa mẹ, mặc dù không gây hại nhưng có thể gây phản ứng dị ứng cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 5% số người bệnh đã điều trị có gặp phản ứng phụ. Hay gặp nhất là cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hóa. Phenoxymethylpenicilin có ưu điểm không gây ra phản ứng nổi ban trên da như thường gặp với amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn.

Da: Ngoại ban.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Tiêu hóa: Ỉa chảy có liên quan tới *Clostridium difficile* (ít gặp hơn nhiều so với khi dùng ampicilin và amoxicilin).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị ỉa chảy hoặc có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị viêm amidan, viêm họng bởi *Streptococcus* nhóm A hoặc những nhiễm khuẩn khác do *Streptococcus* tan huyết nhóm beta:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 250 - 500mg/lần, 6 - 8 giờ một lần, nếu nặng có thể cho tới 1 g cách 6 - 8 giờ/ 1 lần.

Trẻ em dưới 12 tuổi: 25 - 50mg/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Viêm tai giữa: 25mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Thời gian điều trị thường là 10 ngày.

Liều điều chỉnh cho người suy thận nặng:

Độ thanh thải creatinin trên 10 ml/phút: 250 - 500mg/lần, 6 giờ một lần.

Độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút: 250mg/lần, 6 giờ một lần.

Để phòng thấp khớp cấp tái phát, trẻ em 1 - 5 tuổi, 125mg/lần, ngày uống 2 lần; trẻ em từ 6 - 12 tuổi: 250mg/lần, ngày uống 2 lần. Người lớn 500mg/lần, ngày uống 2 lần.

Nên uống thuốc 30 phút trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Trường hợp nhiễm *H. influenzae* (giống như điều trị viêm tai ở trẻ em nói chung): Penicilin V 50mg/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 2 lần. Điều trị ít nhất 10 ngày.

Nếu không khỏi, cho amoxicilin và acid clavulanic hoặc một cephalosporin dạng uống hoặc trimethoprim + sulfamethoxazol. Các kháng sinh nhóm macrolid không được chỉ định trong trường hợp điều trị bằng penicilin không hiệu quả.

Tương tác thuốc

Hấp thu của penicilin V bị giảm bởi chất gôm nhựa.

Neomycin dạng uống có thể làm giảm hấp thu của penicilin V tới 50%. Có thể do neomycin gây hội chứng giảm hấp thu có hồi phục.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (20 - 35°C).

Thông tin quy chế

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

PIPERAZIN

Tên chung quốc tế: Piperazine.

Mã ATC: P02C B01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Piperazin được dùng là loại ngậm 6 phân tử nước (piperazin hexahydrat), còn gọi chung là P. ngậm nước (P. hydrat), hoặc các muối phosphat, adipat hoặc citrat. 100mg P. hexahydrat tương đương 104mg P. phosphat, 120mg P. adipat hoặc 110mg P. citrat.

Viên nén 200mg, 300mg, 500mg.

Sirô 500mg/5 ml và 750mg/5 ml.

Dung dịch uống hoặc hỗn dịch 600mg/5 ml.

Thuốc cốm 3,5% (tất cả tính theo P. hexahydrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Piperazin là một base hữu cơ dị vòng được lựa chọn hàng 2 sau mebendazol và pyrantel pamoat để điều trị nhiễm giun đũa và giun kim.

Cơ chế tác dụng của piperazin là do phong bế thần kinh - cơ của giun và làm giun bị liệt mềm, do đó giun dễ bị tống ra ngoài do nhu động ruột. Piperazin có lợi điểm là làm giảm mạnh vận động của giun đũa, do đó làm giảm nguy cơ giun di chuyển (lên miệng, vào đường dẫn mật) và ít có khả năng hấp thu chất độc do giun tan rã.

Dược động học

Piperazin dễ hấp thu qua ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong máu, sau khi uống 2 - 4 giờ. Khoảng 25% thuốc chuyển hóa ở gan. Phần còn lại thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi (khoảng 20% thải trừ trong nước tiểu trong vòng 24 giờ).

Chỉ định

Trị giun đũa, giun kim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Động kinh, các bệnh thần kinh.

Suy thận nặng hoặc suy gan.

Thận trọng

Người bệnh có rối loạn thần kinh, suy thận từ nhẹ đến vừa, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu. Khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn hoặc không dung nạp phải ngừng thuốc ngay.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được thuốc an toàn với người mang thai, nên chỉ dùng khi thật cần thiết và khi không có thuốc thay thế. Không dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Đã có 2 báo cáo về bất thường ở con sinh ra khi mẹ dùng piperazin và senna (Pripsen): một trường hợp có khe hở môi hai bên, hở vòm miệng và không nhãn cầu, trường hợp còn lại có bất thường ở chi. Piperazin cũng được báo cáo là gây quái thai ở thỏ thực nghiệm.

Thời kỳ cho con bú

Piperazin có tiết một phần vào sữa mẹ, tuy nhiên chưa có thông báo về tai biến đối với trẻ bú mẹ. Các bà mẹ đang nuôi con được khuyên có thể uống một liều ngay sau khi cho con bú, sau đó ngừng cho bú trong vòng 8 giờ và vắt bỏ sữa đi trước khi cho con bú trong lần tiếp theo.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Piperazin không gây tác dụng phụ ở hầu hết người bệnh. Một số ít có rối loạn tiêu hóa nhẹ và các biểu hiện của phản ứng quá mẫn, độc tính thần kinh.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mỏi cơ, run, rối loạn thị giác, đục thủy tinh thể

Da: Dị ứng da, ban da, mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hô hấp: Ho, co thắt phế quản.

Đã có thông báo là piperazin bị nitroso hóa trong dạ dày một phần thành N. mononitrosopiperazin, là một chất gây ung thư. Tuy nhiên, mối liên quan giữa việc xuất hiện khối u và dùng piperazin vẫn chưa thực sự được khẳng định.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng thần kinh nặng rất hiếm xảy ra ở người bình thường, nhưng hay xảy ra ở trẻ nhỏ, người có bệnh ở hệ thần kinh hoặc bệnh thận hoặc dùng quá liều.

Khi dùng thuốc mà thấy xuất hiện phản ứng quá mẫn, không dung nạp thuốc hoặc các biểu hiện thần kinh thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Piperazin thường được dùng dưới dạng muối citrat hoặc phosphat, nhưng dạng adipat đôi khi cũng được dùng. Liều dùng của piperazin thường được tính theo dạng hydrat, 100mg piperazin hydrat tương đương với 44,4mg piperazin; 120mg piperazin adipat; 125mg piperazin citrat và 104mg phosphat.

Trị giun đũa

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 75mg/kg/ngày; tối đa 3,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày (tính theo piperazin hydrat).

Từ 2 - 12 tuổi: 75mg/kg/ngày; tối đa 2,5 g/ngày trong 2 - 3 ngày.

Dưới 2 tuổi: 50mg/kg/ngày, dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Trị giun kim

Người lớn và trẻ em: 50mg/kg/ngày, dùng 7 ngày liền. Sau 2 - 4 tuần, dùng một đợt nữa.

Nên điều trị đồng thời tất cả các thành viên trong gia đình.

Tương tác thuốc

Liều cao piperazin làm tăng tác dụng phụ của clorpromazin và các phenothiazin khác, vì vậy không phối hợp với nhau.

Piperazin có tác dụng đối kháng với pyrantel, bephenium và levamisol. Vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40ºC, tốt nhất là 15 - 30ºC, trong lọ nút kín, tránh ánh sáng. Tránh làm đóng băng dạng dung dịch.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Yếu cơ chi, suy hô hấp nhất thời (thở khó), co giật.

Điều trị: Gây nôn hoặc rửa dạ dày nếu mới uống thuốc trong vòng vài giờ. Hỗ trợ hô hấp, tuần hoàn và điều trị triệu chứng.

(Xem tiếp Công báo số 129 + 130)

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