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 127 + 128)

POVIDON IOD

Tên chung quốc tế: Povidone - iodine.

Mã ATC: D08A G02, D09A A09, D11A C06, G01A X11, R02A A15.

Loại thuốc: Sát khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình 500 ml cồn thuốc 10%.

Bình khí dung 100 ml bột phun xịt 2,5% (kl/kl).

Lọ 250 ml thuốc súc miệng 1%

Tuýp 20 g và 80 g mỡ 10% (kl/kl).

Lọ nhựa 250 ml dung dịch dùng ngoài da 7,5%.

Lọ nhựa 250 ml nước gội đầu 4%.

Lọ nhựa 250 ml dung dịch rửa âm đạo 10%.

Lọ 80 g gel bôi âm đạo 10% (kl/kl).

Viên đặt âm đạo 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Povidon iod (PVP - I) là phức hợp của iod với polyvinylpyrrolidon (povidon), chứa 9 đến 12% iod, dễ tan trong nước và trong cồn; dung dịch chứa 0,85 - 1,2% iod có pH 3,0 - 5,5. Povidon được dùng làm chất mang iod. Dung dịch povidon - iod giải phóng iod dần dần, do đó kéo dài tác dụng sát khuẩn diệt khuẩn, nấm, virus, động vật đơn bào, kén và bào tử. Vì vậy tác dụng của thuốc kém hơn các chế phẩm chứa iod tự do, nhưng ít độc hơn, vì lượng iod tự do thấp hơn, dưới 1 phần triệu trong dung dịch 10%. Iod thấm được qua da và thải qua nước tiểu. Hấp thu toàn thân phụ thuộc vào vùng và tình trạng sử dụng thuốc (diện rộng, da, niêm

mạc, vết thương, các khoang trong cơ thể). Khi dùng làm dung dịch rửa các khoang trong cơ thể, toàn bộ phức hợp cao phân tử povidon - iod cũng có thể được cơ thể hấp thu. Phức hợp này không chuyển hóa hoặc đào thải qua thận. Thuốc được hệ liên võng nội mô lọc giữ.

Chỉ định

Khử khuẩn và sát khuẩn các vết thương ô nhiễm và da, niêm mạc trước khi phẫu thuật. Lau rửa các dụng cụ y tế trước khi tiệt khuẩn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với iod. Dùng thường xuyên ở người bệnh có rối loạn tuyến giáp (đặc biệt bướu giáp nhân coloid, bướu giáp lưu hành và viêm tuyến giáp Hashimoto), thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú.

Thủng màng nhĩ hoặc bôi trực tiếp lên màng não.

Khoang bị tổn thương nặng.

Trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, trẻ sơ sinh, trẻ đẻ ra có cân nặng dưới 1,5 kg (vì có thể gây nhược giáp).

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thường xuyên trên vết thương đối với người bệnh có tiền sử suy thận, đối với người bệnh đang điều trị bằng lithi.

Thời kỳ mang thai và thời kỳ cho con bú

Tránh dùng thường xuyên cho các đối tượng này, vì iod qua được hàng rào nhau - thai và bài tiết qua sữa. Mặc dù chưa có bằng chứng về nguy hại, nhưng vẫn nên thận trọng và cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và tác dụng có thể gây ra do hấp thu iod đối với sự phát triển và chức năng của tuyến giáp thai nhi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chế phẩm có thể gây kích ứng tại chỗ, mặc dù thuốc ít kích ứng hơn iod tự do. Dùng với vết thương rộng và vết bỏng nặng, có thể gây phản ứng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Iod được hấp thu mạnh ở vết thương rộng và bỏng nặng có thể gây nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương chức năng thận.

Đối với tuyến giáp: Có thể gây giảm năng giáp và nếu có giảm năng giáp tiềm tàng, có thể gây cơn nhiễm độc giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (ở những người bệnh bị bỏng nặng).

Thần kinh: Co giật (ở những người bệnh điều trị kéo dài).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính (trường hợp bị bỏng nặng).

Thần kinh: Cơn động kinh (nếu điều trị PVP - I kéo dài).

Dị ứng, như viêm da do iod, đốm xuất huyết, viêm tuyến nước bọt, nhưng với tỷ lệ rất thấp.

Đã thấy iod trong nước ối của người mẹ dùng povidon iod gây suy giáp và bướu giáp bẩm sinh do thuốc ở trẻ sơ sinh, mặc dù người mẹ dùng lượng thấp iod làm thuốc sát khuẩn. Tuy nhiên, PVP - I cũng có thể gây cường giáp.

Liều lượng và cách dùng

Povidon - iod là thuốc sát khuẩn có phổ kháng khuẩn rộng, khô nhanh, chủ yếu là dùng ngoài. Liều dùng tùy thuộc vào vùng và tình trạng nhiễm khuẩn, vào dạng thuốc và nồng độ:

Dung dịch 10%:

Người lớn bôi dung dịch không pha loãng lên vùng da để khử khuẩn hoặc vào vùng tổn thương (*Herpes simplex, zona*, vết thương) để tránh nhiễm khuẩn. Ngày bôi 2 lần và nếu cần, thì phủ gạc lên vết thương.

Liều trẻ em và người cao tuổi dùng như liều người lớn.

Bột khô để phun 2,5%:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: Phải lắc kỹ lọ, phun thuốc vào vùng tổn thương từ khoảng cách 15 - 20 cm tới khi bột phủ kín vết thương, nếu cần thì phủ gạc lên vết thương.

Không phun vào các khoang niêm mạc.

Dung dịch súc miệng 1%:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Dùng dung dịch không pha hoặc pha loãng một nửa với nước ấm. Mỗi lần súc miệng khoảng 10 ml trong 30 giây và không được nuốt. Ngày có thể súc miệng tới 4 lần, và có thể kéo dài tới 14 ngày liền.

Viên đặt âm đạo: 200 mg

Người lớn và người cao tuổi: Đặt buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 viên, dùng liên tục 14 ngày. Trước khi đặt sâu vào âm đạo, phải làm ẩm viên thuốc bằng nước để thuốc khuếch tán tốt và không gây kích ứng tại chỗ. Nếu có kinh nguyệt trong khi đang điều trị, vẫn tiếp tục điều trị.

Tương tác thuốc

Tác dụng kháng khuẩn bị giảm khi có kiềm và protein. Xà phòng không làm mất tác dụng.

Tương tác với các hợp chất thủy ngân: Gây ăn da.

Thuốc bị mất tác dụng với natri thiosulfat, ánh sáng mặt trời, nhiệt độ cao, và các thuốc sát khuẩn khác.

Có thể cản trở test thăm dò chức năng tuyến giáp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ dưới 25^{o}C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Povidon - iod tương kỵ với các chất khử.

Quá liều và xử trí

Lượng iod quá thừa sẽ gây bướu giáp, nhược giáp hoặc cường giáp. Dùng chế phẩm nhiều lần trên vùng da tổn thương rộng hoặc bỏng sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn như vị kim loại, tăng tiết nước bọt; đau rát họng và miệng, mắt bị kích ứng, sưng, đau dạ dày, ỉa chảy, khó thở do phù phổi. Có thể bị nhiễm acid chuyển hóa, tăng natri huyết và tổn thương thận.

Trong trường hợp uống nhầm một lượng lớn povidon - iod, phải điều trị triệu chứng và hỗ trợ, chú ý đặc biệt đến cân bằng điện giải, chức năng thận và tuyến giáp.

Thông tin quy chế

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

PRAZIQUANTEL

Tên chung quốc tế: Praziquantel.

Mã ATC: P02B A01.

Loại thuốc: Thuốc trị sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Praziquantel là một thuốc trị giun sán phổ rộng, dẫn xuất từ pyrazinoisoquinolin.

Phổ tác dụng:

Sán máng *Schistosoma* các loại (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni, S. mekongi)*, ở tất cả giai đoạn cấp và mạn tính, kể cả nhiễm *Schistosoma* thần kinh;

Clonorchis sinensis (sán lá gan ở Trung Quốc), *Opisthorchis viverrini* (sán lá gan ở Đông Nam Á);

Một số loại sán lá khác: *Fasciolopsis buski* (sán lá ruột), *Heterophyes heterophyes* (sán lá ruột), *paragonimus westermani* (sán lá phổi). Không có tác dụng đối với *Fasciola hepatica* (sán lá gan ở cừu);

Sán dây gây bệnh ở người: *Diphyllobothrium latum* (sán cá), *Dipylidium caninum* (sán chó, sán mèo), *Taenia saginata* (sán bò), *T. solium* (sán lợn), *Hymenolepsis nana* (sán lùn);

Praziquantel có tác dụng đối với các sán nhạy cảm ở các giai đoạn ấu trùng, chưa trưởng thành và trưởng thành. Thuốc đã được dùng để điều trị có hiệu quả bệnh ấu trùng sán lợn thần kinh, trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở mắt.

Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với sán lá và sán dây chưa được biết đầy đủ. Đối với sán lá, thuốc gây chết trực tiếp *invivo*. Thuốc làm sán lá chết hoặc đang chết rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở tĩnh mạch mạc treo ruột hoặc vùng chậu (đám rối tĩnh mạch bàng quang) để vào gan và bị giữ lại đó và ở đó xảy ra phản ứng mô của vật chủ (như thực bào). Thuốc đã nhanh chóng gây các hốc khu trú trên mặt ngoài của sán, làm tan rã tổ chức ở đó. Các bạch cầu ưa eosin đến bám vào đó, thâm nhập sâu vào bên trong để làm tiêu dần các phần bên trong. *S. mansoni* đực nhạy cảm với thuốc hơn sán cái, còn *S. haematobium* cái nhạy cảm hơn sán đực.

Đối với sán dây, thuốc không làm chết *in vivo*, nhưng làm sán phải rời khỏi nơi cư trú thường xuyên ở ruột. Sự di chuyển này là do thuốc tác động vào miệng hút của sán. *In vitro*, tác dụng của praziquantel đối với sán dây phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ thấp (1 - 10 nanogam/ml), thuốc kích thích sán chuyển động và tác động vào miệng hút. Khi nồng độ tăng lên (10 - 100 nanogam/ml), dây đốt sán co lại và ở nồng độ cao hơn (trên 1 000 nanogam/ml), dây đốt sán co lại tức thời và

vĩnh viễn. Thuốc cũng gây các hốc khu trú và gây tan rã ở mặt ngoài (da) sán, khu trú ở vùng cổ (là vùng phát triển) của sán. Các đốt sán ở phần trung tâm và phía sau của dây sán không bị tác động.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu tốt sau khi uống. Khoảng 80% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa; tuy nhiên, do thuốc phải qua chuyển hóa mạnh qua gan bước đầu, nên chỉ một phần nhỏ thuốc vào được tuần hoàn chung dưới dạng không đổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống liều thông thường. Khoảng 80% thuốc gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 14 - 20% nồng độ thuốc (thuốc tự do + gắn) trong huyết tương. Thuốc phân bố vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 25% nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ.

Đào thải: Nửa đời trong huyết thanh khoảng 0,8 - 1,5 giờ ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường. Nửa đời trong huyết thanh của các chất chuyển hóa của thuốc khoảng 4 - 5 giờ. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, chủ yếu ở gan, thông qua hydroxyl hóa thành các chất chuyển hóa monohydroxyl và polyhydroxyl không biết có hoạt tính không.

Praziquantel và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Sau khi uống một liều duy nhất, khoảng 70 - 80% liều được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa; dưới 0,1% liều thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Tuy bài tiết qua nước tiểu có thể chậm ở người có tổn thương thận, không có tích lũy thuốc dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Sán máng (*S. haematobium, S. japonicum, S. mansoni)*, sán lá gan nhỏ (*Clonorchis sinensis)*, sán phổi *Paragonimus*, sán *Opisthorchis*, sán ruột, sán dây, ấu trùng sán ở não.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc, bệnh nang sán trong mắt và trong tủy sống.

Thận trọng

Không lái xe, điều khiển máy móc trong khi uống thuốc và cả 24 giờ sau khi uống praziquantel vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Cũng cần thận trọng với những người bệnh có tiền sử co giật.

Phải thận trọng khi điều trị bệnh ấu trùng sán máng thần kinh, phải cho người bệnh nhập viện trong thời gian điều trị.

Phải thận trọng đối với người có nhịp tim không đều. Trong khi điều trị bằng praziquantel, phải giám sát nhịp tim.

Phải thận trọng với người có gan to do sán máng, chuyển hóa praziquantel ở gan có thể bị giảm làm nồng độ thuốc ở dạng không chuyển hóa tăng cao và kéo dài hơn.

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người trên 65 tuổi vì người cao tuổi có nhiều khả năng có chức năng thận giảm, nguy cơ nhiễm độc thuốc cao hơn.

Thời kỳ mang thai

Praziquantel có thể gây sẩy thai ở chuột với liều gấp 3 lần liều dùng cho người. Đã có nghiên cứu trên 637 người mang thai cho thấy với 88 người dùng praziquantel, trong đó có 37 người đang mang thai 3 tháng đầu, tất cả đều sinh con đủ tháng và không quan sát thấy sự bất thường nào cả. Không có sự khác nhau về tỷ lệ sinh non hay sảy thai khi so sánh với nhóm chứng.

Tuy nhiên vẫn không nên dùng thuốc cho người mang thai do chưa đủ bằng chứng.

Thời kỳ cho con bú

Praziquantel tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi dùng thuốc và cả sau khi ngừng thuốc 72 giờ. Trong thời gian này, sữa phải được vắt và bỏ đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR hay gặp nhưng thường nhẹ và nhanh hết.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt, đau đầu, khó chịu.

Thần kinh: Chóng mặt, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Đau bụng hoặc co cứng bụng, kém ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy lẫn máu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, ngứa.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Gan: Tăng enzym gan.

Da: Mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết những người bệnh mắc bệnh ấu trùng sán não dùng praziquantel thường gặp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh gồm: Đau đầu, sốt cao, co giật, tăng áp lực nội sọ, có thể là do đáp ứng viêm với ký sinh trùng đã và đang chết ở trong hệ thần kinh trung ương. Các nhà lâm sàng khuyên nên dùng corticosteroid cùng với praziquantel đối với những người bệnh này. Cần phải khám mắt để loại trừ bệnh ấu trùng sán lợn ở não trước khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Praziquantel thường uống trong bữa ăn. Thuốc không được nhai nhưng có thể bẻ làm 2 hoặc 4 để dùng từng liều riêng. Để giảm nguy cơ gây tác dụng có hại trên hệ thần kinh có thể dùng phối hợp praziquantel với dexamethason 6 - 24 mg/ngày hoặc prednisolon 30 - 60 mg/ngày ở những người bệnh mắc ấu trùng sán lợn ở não.

Liều dùng:

Sán máng: Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 60 mg/kg/ngày chia 3 lần hoặc 40 mg/kg/ngày chia 2 lần với khoảng cách 4 - 6 giờ (hoặc liều duy nhất 40 - 60 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 ngày.

Sán lá gan nhỏ *Clonorchis sinensis* và *Opisthorchis viverrini:* Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 4 tuổi là 75 mg/kg/ngày chia 3 lần (có thể dùng liều duy nhất 40 - 50 mg/kg/ngày). Dùng trong 1 - 2 ngày.

Sán lá khác: *Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes, Metagonimus yokogawai*: 75 mg/kg /ngày, chia 3 lần, cho cả người lớn và trẻ em.

Nanophyetus salmincola: 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần trong ngày cho cả người lớn và trẻ em.

Paragonimus westermani: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 1 - 2 ngày, cho cả người lớn và trẻ em.

P. uterobilateralis: 25 mg/kg/lần, 3 lần trong ngày, dùng 2 ngày.

Sán dây:

Giai đoạn trưởng thành và ở trong ruột; sán cá, sán bò, sán chó, sán lợn: 5 - 25 mg/kg, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Sán *Hymenolepis nana*: 25 mg/kg/lần, dùng liều duy nhất cho cả người lớn và trẻ em.

Giai đoạn ấu trùng và ở trong mô: Điều trị giai đoạn ấu trùng của sán lợn: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, dùng 15 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn: người lớn và trẻ em dùng liều 50-100mg/kg/ngày, chia làm 3 lần bằng nhau, uống hàng ngày, trong 30 ngày.

Đối với bệnh ấu trùng sán lợn ở não: 50 mg/kg/ngày, chia đều 3 lần, trong 14 đến 15 ngày (có thể lên đến 21 ngày đối với một số ít người bệnh).

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa do enzyme gan, do đó dùng đồng thời với thuốc làm tăng hoạt tính isoenzym CYP (ví dụ carbamazepin, dexamethason, phenytoin, phenobarbital) có thể làm giảm nồng độ praziquantel trong huyết tương. Ngược lại, dùng đồng thời praziquantel với các thuốc làm giảm hoạt tính của isoenzym CYP (như cimetidin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ praziquantel trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời rifampicin với praziquantel: rifampicin là một chất gây cảm ứng mạnh của isoenzym CYP và có thể làm nồng độ thuốc giảm xuống dưới mức điều trị.

Cloroquin: Làm giảm nồng độ praziquantel, cơ chế tương tác chưa rõ.

Nước ép bưởi: Làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và diện tích dưới đường cong (AUC) của praziquantel. Chưa đánh giá được độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc.

Oxamniquin: Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ, praziquantel và oxamniquin có tác dụng hiệp đồng chống sán máng *S. mansoni.*

Độ ổn định và bảo quản

Viên bảo quản trong lọ kín, dưới 30ºC.

Quá liều và xử trí

Rất ít thông tin về ngộ độc cấp praziquantel. Dùng thuốc nhuận tràng tác dụng nhanh khi uống praziquantel quá liều.

Thông tin quy chế

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

PRIMAQUIN

Tên chung quốc tế: Primaquine.

Mã ATC: P01B A03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 13,2 mg primaquin phosphat (7,5 mg primaquin base); 26,3 mg primaquin phosphat (15 mg primaquin base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Primaquin là một thuốc chống sốt rét tổng hợp thuộc nhóm 8-aminoquinolin. Primaquin diệt các thể ngoài hồng cầu của *Plasmodium vivax* và *P. ovale*, đặc biệt thể ngủ trong gan (hypnozoit) của các plasmodia này, là các thể có thể gây cơn sốt rét đầu tiên muộn hoặc tái phát sốt rét. Primaquin cũng diệt thể ngoài hồng cầu (trong tế bào gan) tiên phát của *P. falciparum*, diệt được giao bào của các loại plasmodia, đặc biệt giao bào của *P. falciparum*, nên ngăn chặn truyền bệnh do muỗi. Thuốc không có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của các plasmodia, nên để điều trị tiệt căn bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale,* cần phải phối hợp primaquin với một thuốc diệt thể phân liệt (schizont) như cloroquin, quinin sulfat, doxycyclin hoặc tetracyclin. Primaquin cũng được dùng để dự phòng ngăn chặn cơn đầu tiên muộn hoặc bệnh sốt rét tái phát do *P. vivax* hoặc *P. ovale* cho người đi du lịch trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành (dự phòng cuối cùng). Đôi khi, primaquin cũng được dùng để dự phòng tiên phát sốt rét, kể cả đối với vùng có *P. falciparum* kháng cloroquin, khi không thể dùng được các thuốc thường được khuyến cáo trong dự phòng và sau khi loại trừ người dự phòng không bị thiếu hụt G_6PD.

Primaquin còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (tên cũ là *Pneumocystis carinii*) ở người nhiễm HIV.

Cơ chế chính xác của primaquin chưa hoàn toàn biết rõ, có thể là do thuốc gắn và làm biến đổi ADN của ký sinh trùng sốt rét.

Dược động học

Primaquin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 96%. Khi uống một liều tương ứng với 15 hoặc 30 mg primaquin base, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau khoảng 2 - 3 giờ, và nửa đời thải trừ từ 3,7 đến 7,4 giờ. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể. Không giống dẫn xuất 4-aminoquinolein, primaquin và chất chuyển hóa carboxyprimaquin không tích lũy ở trong hồng cầu.

Primaquin nhanh chóng chuyển hóa ở gan để tạo thành chất chuyển hóa chính trong huyết tương là carboxyprimaquin. Không rõ chất chuyển hóa này có hoạt

tính chống sốt rét hay không. Dưới 2% liều primaquin uống được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác để điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do *P. vivax* và *P. ovale*.

Dự phòng cuối cùng cho người trở về từ vùng có bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành để ngăn ngừa bệnh sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* tái phát.

Dự phòng tiên phát sốt rét cho khách du lịch, đặc biệt ở những vùng mà *P. falciparum* đã kháng lại cloroquin khi không dùng được các thuốc dự phòng thường được khuyến cáo và sau khi loại trừ thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (phối hợp với clindamycin), sau khi không có đáp ứng thỏa đáng với cotrimoxazol, hoặc có chống chỉ định, hoặc không dung nạp cotrimoxazol.

Chống chỉ định

Quá mẫn với primaquin.

Người có bệnh cấp tính có khuynh hướng bị giảm bạch cầu hạt (như viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ).

Người đang dùng các thuốc có khả năng gây tan máu hoặc ức chế tủy xương.

Người cho con bú (trừ khi đứa trẻ được xác định là không thiếu G_6PD).

Thiếu hụt G_6PD.

Thận trọng

Khi primaquin dùng liều cao, thường gây các tai biến như thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu, nên không được dùng vượt quá liều thông thường và trong khi điều trị, phải đếm tế bào máu định kỳ.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng primaquin cho người đã có phản ứng đặc ứng đối với primaquin (như thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết hoặc giảm bạch cầu), người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình có tiền sử ngộ độc đậu tằm, hoặc người thiếu hụt G_6PD hoặc thiếu hụt NADH methemoglobin reductase. Phải giám sát chặt chẽ người bệnh xem có dung nạp được thuốc không. Phải ngừng thuốc ngay nếu thấy nước tiểu sẫm màu hoặc giảm mạnh đột ngột huyết cầu tố hoặc giảm bạch cầu.

Phải thận trọng khi dùng primaquin cho người từ 65 tuổi trở lên vì chưa xác định được đáp ứng của người cao tuổi đối với primaquin. Thông thường nên dùng liều thấp nhất. Phải chú ý đến chức năng suy giảm của gan, thận, tim và các bệnh kèm theo của tuổi già.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn khi dùng primaquin trong thời kỳ mang thai. Thuốc qua nhau thai và có thể gây nguy hiểm cho thai nếu bị thiếu hụt G_6PD. Nhà

sản xuất khuyến cáo cần phải cân nhắc lợi/hại cho thai. Tốt nhất là chống chỉ định. Nếu cần phải dùng để dự phòng sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale*, có thể uống cloroquin 300 mg/1 lần/1 tuần trong thời kỳ mang thai, và phải hoãn dùng primaquin (để điều trị tiệt căn) cho tới sau khi sinh con và loại trừ mẹ không bị thiếu hụt G_6PD.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng primaquin cho mẹ đang cho con bú, trừ khi xác định được đứa con không bị thiếu hụt G_6PD.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau vùng thượng vị, co cứng cơ bụng nhẹ và vừa.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thiếu máu tan huyết cấp, nặng, dẫn đến tử vong có thể xảy ra ở những người thiếu G_6PD. Mức độ thiếu máu phụ thuộc vào liều dùng và loại enzym di truyền dẫn đến thiếu G_6PD.

Ngoài ra có thể gặp: Thiếu máu nhẹ, tăng hoặc giảm bạch cầu, methemoglobin huyết, đặc biệt trên những người thiếu NADH methemoglobin reductase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Thần kinh: Đau đầu, rối loạn thị giác.

Tim mạch: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Da: Ngứa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn đường tiêu hóa có thể giảm bớt bằng cách uống primaquin cùng với bữa ăn.

Các tác dụng không mong muốn về huyết học bao gồm thiếu máu, methemoglobin huyết và giảm bạch cầu xảy ra khi dùng primaquin liều cao, nên không vượt quá liều thường dùng.

Phải ngừng ngay primaquin nếu có bằng chứng xảy ra thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu, giảm rõ rệt hemoglobin hoặc giảm số lượng hồng cầu).

Liều lượng và cách dùng

Primaquin gây hạ huyết áp rõ rệt sau khi tiêm, vì vậy chỉ dùng bằng đường uống. Thường dùng dưới dạng primaquin phosphat.

Liều primaquin phosphat thường được tính theo primaquin base. 26,3 mg primaquin phosphat tương đương với 15 mg primaquin base. Có thể uống primaquin vào bữa ăn hoặc với thuốc kháng acid để giảm thiểu kích ứng dạ dày.

Điều trị tiệt căn và dự phòng tái phát sốt rét do P. vivax và P. ovale:

Phải bắt đầu điều trị một đợt với thuốc diệt thể phân liệt trong máu để diệt ký sinh trùng trong hồng cầu. Sau đó cho uống:

Đối với người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Đối với trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphate) một lần một ngày trong 14 ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày. Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Đối với người lớn có mức mấp mé thiếu hụt G_6PD: 45 mg primaquin (tương đương 79 mg primaquin phosphat)/lần/1 tuần trong 8 tuần. Nên tham khảo ý kiến của thầy thuốc chuyên khoa.

Điều trị diệt giao tử *P. falciparum* (sau khi đã điều trị diệt thể phân liệt thường quy): người lớn và trẻ em 500 - 750 microgam/kg, uống một liều duy nhất.

Dự phòng tái phát sốt rét hoặc cơn đầu tiên muộn do P. vivax hoặc P. ovale cho người rời khỏi vùng có bệnh sốt rét do P. vivax hoặc P. ovale lưu hành (dự phòng cuối cùng):

Primaquin thường được chỉ định dùng trong 14 ngày sau khi khách du lịch đã dời khỏi vùng có sốt rét do *P. vivax* hoặc *P. ovale* lưu hành.

Nếu đã dự phòng tiên phát bằng cloroquin, doxycyclin hoặc mefloquin thì primaquin được dùng thêm trong 14 ngày cuối cùng với các thuốc này. Nếu dự phòng tiên phát bằng liều cố định phối hợp atovaquon với proguanil thì primaquin được dùng thêm trong 7 ngày cuối cùng với các thuốc này và thêm 7 ngày nữa, hoặc 14 ngày sau khi đã ngừng các thuốc trên.

Liều dự phòng:

Người lớn: 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Trẻ em: 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày hoặc 15 mg primaquin (tương đương với 26,3 mg primaquin phosphat) một lần một ngày trong 14 ngày.

Dự phòng tiên phát sốt rét ở những vùng mà P. falciparum đã kháng lại cloroquin (khi các thuốc khác không thể dùng được):

Primaquin thường được dùng trước khi vào vùng sốt rét 1 - 2 ngày và tiếp tục cho đến khi ra khỏi vùng sốt rét 3 - 7 ngày.

Liều dùng ở người lớn là 30 mg primaquin (tương đương với 52,6 mg primaquin phosphat) một lần một ngày và ở trẻ em là 0,6 mg/kg (tương đương với 1 mg/kg primaquin phosphat) một lần một ngày. Liều của trẻ em không được vượt quá liều người lớn.

Phải loại trừ không bị thiếu hụt G_6PD.

Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci (phối hợp với clindamycin).

Người lớn: Uống từ 15 - 30 mg primaquin, ngày 1 lần, trong 21 ngày, phối hợp với clindamycin tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần hoặc uống 300 - 450 mg/lần, ngày dùng 3 - 4 lần, cách nhau 6 - 8 giờ, liên tục trong 21 ngày.

Tương tác thuốc

Quinacrin: Không khuyến cáo dùng đồng thời vì có thể làm tăng độc tính của primaquin.

Mepacrin làm tăng nồng độ primaquin trong huyết tương (nguy cơ độc tính).

Artemethin cùng với lumefantrin: khuyên tránh dùng cùng primaquin.

Không dùng primaquin cùng các thuốc có khả năng gây tan máu khác.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các viên nén primaquin phosphat trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 25ºC, có thể từ 15 đến 30ºC.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều primaquin bao gồm co cứng cơ bụng, nôn, bỏng rát, đau vùng thượng vị, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tim mạch, xanh tím, methemoglobin huyết, tăng bạch cầu vừa phải hoặc giảm bạch cầu và thiếu máu. Các triệu chứng nổi bật nhất là giảm tiểu cầu và thiếu máu tan huyết cấp ở những người nhạy cảm. Tan huyết cấp xảy ra, nhưng người bệnh phục hồi hoàn toàn nếu ngừng thuốc.

Thông tin quy chế

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

PSEUDOEPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Pseudoephedrine.

Mã ATC: R01B A02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm, chống sung huyết mũi đường toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Pseudoephedrin hydroclorid dạng uống:

Dung dịch 15 mg/5 ml; 30 mg/5 ml; 7,5 mg/0,8 ml;

Viên nén 30 mg, 60 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 120 mg;

Viên nén nhai 15 mg;

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài 240 mg (với nhân 180 mg và 60 mg giải phóng ngay);

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài 120 mg.

Pseudoephedrin hydroclorid dạng kết hợp:

Viên nang giải phóng kéo dài (60 mg với 6 mg brompheniramin maleat hoặc 120 mg với 12 mg brompheniramin maleat);

Viên nang mềm (30 mg với 200 mg ibuprofen);

Dung dịch (15 mg với 1 mg clorpheniramin maleat và 5 mg dextromethorphan hydrobromid)/5 ml;

Viên nén (30 mg với 325 mg acetaminophen; 30 mg với 2 mg clorpheniramin maleat và 200 mg ibuprofen; 30 mg với 200 mg ibuprofen; 60 mg với 2,5 mg triprolidin hydroclorid);

Viên nén giải phóng kéo dài (60 mg với 600 mg guaifenesin; 120 mg với 60 mg fexofenadin hydroclorid; 120 mg với 2,5 mg methscopolamin nitrat; 240 mg với 180 mg fexofenadin hydroclorid).

Pseudoephedrin sulfat dạng kết hợp:

Viên nén có nhân giải phóng kéo dài (chỉ dùng dạng sulfat): 120 mg với 2,5 mg desloratadin; 120 mg với 6 mg dexbrompheniramin maleat; 120 mg với 5 mg loratadin; 240 mg với 5 mg desloratadin; 240 mg với 10 mg loratadin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pseudoephedrin là một đồng phân lập thể của ephedrin, có tác dụng tương tự như ephedrin nhưng ít gây tăng tần số tim, tăng huyết áp và kích thích thần kinh trung ương hơn so với ephedrin. Pseudoephedrin có tác dụng trực tiếp đến các thụ thể alpha-adrenergic, một phần lên thụ thể beta và cũng có tác dụng gián tiếp thông qua việc giải phóng norepinephrin từ nơi dự trữ.

Pseudoephedrin kích thích trực tiếp trên thụ thể alpha ở niêm mạc đường hô hấp gây co mạch, làm giảm các triệu chứng sung huyết, phù nề niêm mạc mũi, làm thông thoáng đường thở, tăng dẫn lưu dịch mũi xoang.

Pseudoephedrin cũng có tác dụng trên vòi Eustache, cải thiện và làm thông vòi Eustache, cho phép lập lại cân bằng áp lực tai giữa khi có sự thay đổi áp suất bên ngoài (như khi máy bay hạ cánh, lặn dưới nước hoặc khi thở tăng áp).

Pseudoephedrin cũng có thể làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể beta 2, tuy nhiên tác dụng này ít xảy ra khi uống.

Pseudoephedrin được dùng dưới dạng muối hydroclorid hay sulfat, dùng đơn độc hoặc phối hợp với một số thuốc khác như acetaminophen, clorpheniramin, desloratadin để làm giảm bớt các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi, hắt hơi do dị ứng hay không do dị ứng. Trong lâm sàng, uống 60 mg pseudoephedrin có hiệu quả làm đỡ ngạt mũi. Không giống các thuốc tại chỗ chống ngạt mũi, pseudoephedrin không gây hoặc ít gây hiện tượng ngạt mũi nặng trở lại khi ngừng thuốc. Không dùng pseudoephedrin để điều trị tắc mũi do viêm xoang.

Dược động học

Hấp thu: Pseudoephedrin được hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Không có bằng chứng cho thấy pseudoephedrin có chuyển hóa qua gan bước đầu. Dung dịch uống với liều 60 mg hoặc 120 mg cho nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 180 - 300 hoặc 397 - 422 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 1,39 - 2 giờ hoặc 1,84 - 1,97 giờ theo thứ tự. Dạng giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 3,8 - 6,1 giờ. Dùng dung dịch uống pseudoephedrin hydroclorid 30 mg hoặc 60 mg cho trẻ em (6 - 12 tuổi), nồng độ đỉnh trong huyết tương theo thứ tự khoảng 244 hoặc 492 nanogam/ml, đạt được sau khi uống 2,1 giờ hoặc 2,4 giờ. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nếu thuốc ở dạng dung dịch nhưng không ảnh hưởng đến hấp thu ở dạng giải phóng kéo dài.

Nồng độ trong huyết tương của pseudoephedrin là 274 nanogam/ml cho tác dụng chống sung huyết mũi khoảng 57,2%. Sau khi uống 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dạng viên nén hoặc dạng dung dịch, tác dụng xuất hiện sau 30 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Tác dụng này có thể tồn tại trong 8 giờ nếu uống 60 mg và 12 giờ nếu uống 120 mg dạng giải phóng kéo dài.

Phân bố: Sau khi uống một liều đơn pseudoephedrin hydroclorid 30 hoặc 60 mg dạng dung dịch cho trẻ em (6 - 12 tuổi), thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định theo thứ tự là 2,6 hoặc 2,4 lít/kg.

Mặc dù còn thiếu thông tin, song pseudoephedrin được cho là qua được nhau thai và dịch não tủy. Pseudoephedrin cũng qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ.

Thải trừ: Pseudoephedrin được chuyển hóa không hoàn toàn (dưới 1%) qua gan bởi N-demethyl hóa tạo thành chất không còn hoạt tính. Pseudoephedrin và

chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, 55 - 96% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi. pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến thải trừ của pseudoephedrin, $t_{1/2}$ kéo dài trong môi trường kiềm (pH 8) và rút ngắn trong môi trường acid (pH 5). $t_{1/2}$ thay đổi từ 3 - 6 hoặc 6 - 9 giờ khi pH nước tiểu là 5 hoặc 8 tương ứng. Hệ số thanh thải thận của pseudoephedrin là 7,3 - 7,6 ml/phút/kg ở người lớn. Cho trẻ em 6 - 12 tuổi uống một liều đơn 30 hoặc 60 mg pseudoephedrin hydroclorid dưới dạng dung dịch, hệ số thanh thải toàn cơ thể nhanh hơn so với ở người lớn, khoảng 10,3 hoặc 9,2 ml/phút/kg theo thứ tự.

Chỉ định

Dùng đường uống để:

Làm giảm tạm thời các triệu chứng sung huyết mũi đi kèm với viêm mũi dị ứng, viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi cấp do cảm lạnh.

Phòng chấn thương màng nhĩ do thay đổi áp suất không khí (khi đi máy bay hoặc khi lặn ở người lớn).

Chống chỉ định

Tăng huyết áp nặng.

Bệnh mạch vành nặng.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu.

Đang dùng hoặc mới dùng (trong vòng 2 tuần) thuốc ức chế MAO.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Cũng như các thuốc giống thần kinh giao cảm khác, pseudoephedrin cần thận trọng với các bệnh nhân ưu năng tuyến giáp, đái tháo đường, tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, phì đại tuyến tiền liệt gây đái khó.

Cần thận trọng khi dùng viên pseudoephedrin dạng giải phóng kéo dài đối với người bệnh có hẹp/tắc nghẽn dạ dày - ruột.

Trừ khi được thầy thuốc hướng dẫn, tất cả những người bệnh tự ý dùng pseudoephedrin được khuyên ngừng thuốc nếu thấy xuất hiện các triệu chứng như dễ cáu gắt, căng thẳng, chóng mặt, mất ngủ, hoặc khi triệu chứng sung huyết mũi vẫn tồn tại quá 7 ngày hoặc kèm theo sốt. Những bệnh nhân dùng viên giải phóng kéo dài cần ngừng thuốc và tham vấn ý kiến bác sĩ nếu thấy đau bụng hoặc nôn kéo dài.

Thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 2 tuổi và người già trên 60 tuổi vì nguy cơ độc tính cao.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận vừa hoặc nặng.

Phải thận trọng khi dùng pseudoephedrin vì có khả năng sử dụng sai mục đích (làm thuốc kích thích thần kinh và có khả năng lạm dụng thuốc).

Thời kỳ mang thai

Các amin giống thần kinh giao cảm là những chất có thể gây quái thai ở một số loài động vật, tuy nhiên chưa tìm thấy mối quan hệ rõ ràng giữa khả năng gây dị tật thai với pseudoephedrin cho người. Có thể thấy tật nứt thành bụng bẩm sinh xảy ra ở trẻ sơ sinh khi mẹ dùng thuốc trong 3 tháng đầu nhưng rất hiếm. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Pseudoephedrin qua được sữa mẹ, khoảng 0,5% liều uống qua được sữa mẹ trong vòng 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng nồng độ thực tế của pseudoephedrin không đủ cao để có thể gây những cảnh báo đặc biệt cho trẻ bú mẹ, không có những thay đổi đáng kể cho trẻ khi mẹ dùng thuốc. Nhìn chung, pseudoephedrin vẫn dùng được cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hạn chế chính của liệu pháp chống sung huyết mũi dùng tại chỗ bằng các thuốc co mạch giống thần kinh giao cảm là gây hiện tượng hồi ứng, làm bệnh trở lại nặng thêm khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, với đường uống, ít gây hiện tượng hồi ứng hơn so với đường dùng tại chỗ, nhưng ít hiệu quả hơn so với thuốc dùng tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhịp tim nhanh, lo lắng, bồn chồn, mất ngủ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ảo giác, ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Glocom góc đóng, bí tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Pseudoephedrin được uống dưới dạng pseudoephedrin hydroclorid hoặc pseudoephedrin sulfat.

Giảm sung huyết mũi và các rối loạn đường hô hấp trên:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa là 240 mg/ngày.

Trẻ em 6 - 11 tuổi: 30 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 120 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 15 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, liều tối đa là 60 mg/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi: Không có liều cụ thể được khuyến cáo. Cần tham vấn bác sĩ nhi khoa.

Dạng giải phóng kéo dài chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không được nhai, phải uống cả viên): Liều thường dùng loại viên 120 mg là mỗi lần 1 viên, cứ 12 giờ một lần. Loại 240 mg viên nén có nhân giải phóng kéo dài (180 mg phần nhân và 60 mg giải phóng ngay ở phần vỏ ngoài), mỗi ngày 1 viên. Không nên dùng quá liều chỉ định.

Cần ngừng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu triệu chứng tồn tại quá 7 ngày hoặc có kèm theo sốt.

Viêm tai do chấn thương áp lực:

Phòng ngừa viêm tai do chấn thương áp lực khi đi máy bay hoặc khi lặn.

Chỉ dùng ở người lớn. Liều thường dùng là 120 mg (viên nén giải phóng kéo dài) 30 phút trước khi lên máy bay hoặc 60 mg, 30 phút trước khi lặn.

Tương tác thuốc

Với các thuốc giống thần kinh giao cảm khác: Cần hết sức thận trọng vì hiệp đồng tác dụng và tăng độc tính, tốt nhất là không nên phối hợp.

Các thuốc ức chế MAO (IMAO): Không dùng cùng hoặc dùng cách ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO vì có thể gây cơn tăng huyết áp.

Với các thuốc khác: Các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic như propranolol có thể làm tăng tác dụng tăng huyết áp của pseudoephedrin. Pseudoephedrin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của reserpin, methyldopa, mecamylamin hydroclorid.

Độ ổn định và bảo quản

Pseudoephedrin hydroclorid cần bảo quản ở 15 - 30^{o}C, tránh ánh sáng. Dung dịch pseudoephedrin không được để đóng băng.

Pseudoephedrin sulfat dạng viên giải phóng kéo dài nên bảo quản ở 2 - 25^{o}C và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều pseudoephedrin thường thấy bởi các dấu hiệu đặc trưng sau: Đau đầu, giãn đồng tử, nôn, buồn nôn, vã mồ hôi, tăng huyết áp, ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim, kích động, loạn thần và động kinh. Chảy máu nội sọ, được cho là do tác dụng trực tiếp lên mạch máu não, cũng đã được báo cáo.

Điều trị quá liều pseudoephedrin chủ yếu là loại trừ thuốc ra khỏi cơ thể (dùng than hoạt) và điều trị hỗ trợ. Không dùng ipeca vì nguy cơ gây co giật và tăng áp lực nội sọ. Rửa dạ dày cũng có thể làm tăng áp lực nội sọ. Nếu có tăng áp nội sọ, trước hết phải điều trị tăng huyết áp (dùng natri nitroprusiat). Nếu tim nhanh, dùng esmolol chẹn beta tác dụng ngắn, hoặc labetalol có tác dụng đối kháng cả hai alpha và beta nhưng beta mạnh hơn. Cũng có thể dùng thuốc chẹn calci và nitrat để điều trị tăng huyết áp. Điều trị vật vã, loạn thần bằng benzodiazepin.

PYRANTEL

Tên chung quốc tế: Pyrantel.

Mã ATC: P02C C01.

Loại thuốc: Thuốc trị giun.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg, 250 mg.

Hỗn dịch uống 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Pyrantel là một thuốc diệt giun có hiệu quả cao với giun đũa *(Ascaris lumbricoides),* giun kim *(Enterobius vermicularis), Trichostrongylus* spp*.,* giun xoắn *(Trichinella spiralis)* và giun móc *(Ancylostoma duodenale, Necator americanus*), mặc dù tác dụng trên *Necator americanus* không bằng *Ancylostoma duodenale*. Pyrantel không có tác dụng trên giun tóc *Trichuris trichiura*.

Pyrantel có tác dụng phong bế thần kinh - cơ khử cực trên các loại giun nhạy cảm với thuốc thông qua giải phóng acetylcholin và ức chế cholinesterase, kết quả là kích thích receptor nicotinic ở hạch của giun nhạy cảm, làm giun bị liệt cứng. Sau đó, giun sẽ bị tống ra ngoài do nhu động ruột.

Pyrantel được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi uống một liều duy nhất 11 mg/kg, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 50 - 130 nanogam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Thuốc hấp thu vào cơ thể, được chuyển hóa một phần ở gan. Khoảng trên một nửa liều dùng thấy ở dạng không biến đổi trong phân sau khi uống. Dưới 7% liều dùng được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Pyrantel được dùng cho cả người lớn lẫn trẻ em để điều trị nhiễm một hoặc nhiều loại giun sau đây: giun đũa, giun móc, giun kim, giun *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với pyrantel.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi vì chưa xác định được độ an toàn ở lứa tuổi này.

Thận trọng

Cần thận trọng với người bệnh bị tổn thương chức năng gan.

Vệ sinh thật kỹ nơi ở và quần áo để diệt hết trứng giun kim đề phòng tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Việc dùng pyrantel cho người có thai còn chưa được nghiên cứu kỹ. Cho đến nay chưa thấy thông báo về nguy hại cho trẻ sơ sinh khi bà mẹ đã dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên chỉ nên dùng khi thật cần thiết sau 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiết vào sữa với mức độ nào, nhưng do thuốc được hấp thu rất kém nên nồng độ thuốc trong sữa có thể không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng có hại của pyrantel thường nhẹ và thoáng qua. Pyrantel dung nạp tốt và không làm biến màu niêm mạc miệng khi uống, cũng như không làm quần áo bị biến màu khi dính bẩn phân.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn (4%), ỉa chảy (4%), đau bụng (4%), nôn (2%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (3%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt.

Thần kinh trung ương: Tình trạng buồn ngủ, có người lại mất ngủ, chóng mặt, hoa mắt.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng aspartat aminotransferase (AST).

Liều lượng và cách dùng

Pyrantel thường dùng dưới dạng muối pamoat (còn gọi là embonat). Hàm lượng tính theo pyrantel base; 2,9 g pyrantel embonat tương đương với 1 g pyrantel.

Nhiễm giun đũa, giun kim, giun móc, giun *Trichostrongylus:* Dùng liều duy nhất 10 mg (dạng base)/kg. Hiệu quả diệt giun sẽ cao hơn nếu nhắc lại liều trên sau 2 - 4 tuần điều trị.

Nhiễm giun móc: Dùng liều duy nhất 20 mg/kg/ngày, trong 2 ngày liên tiếp; hoặc 10 mg/kg/ngày, trong 3 ngày liên tiếp.

Nhiễm giun đũa đơn độc: Dùng liều duy nhất 5 mg/kg. Trong chương trình điều trị cho toàn dân chống nhiễm giun đũa: dùng liều duy nhất 2,5 mg/kg, 3 - 4 lần trong 1 năm.

Nhiễm giun xoắn: Dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tiếp.

Tốt nhất là dùng thuốc giữa các bữa ăn, trước và sau khi dùng thuốc không cần phải theo chế độ ăn uống đặc biệt, không nhịn đói và không cần dùng thêm thuốc tẩy.

Tương tác thuốc

Piperazin và pyrantel pamoat có tác dụng đối kháng trên giun nên không dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

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

Thời gian bảo hành: 36 tháng.

Thông tin quy chế

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

RAMIPRIL

Tên chung quốc tế: Ramipril.

Mã ATC: C09A A05.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Viên nang: 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ramipril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzyme), có tác dụng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Giống như các thuốc ức chế ACE khác (trừ captopril và lisinopril), ramipril là một tiền dược (pro-drug), sau khi thủy phân ở gan tạo thành chất chuyển hóa ramiprilat có hoạt tính.

Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của ramipril là do thuốc ức chế ACE làm giảm tốc độ chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là một chất co mạch mạnh. Do đó thuốc làm giảm sức cản động mạch ngoại vi gây ra hạ huyết áp. Giảm nồng độ angiotensin II gây giảm tiết aldosteron, dẫn đến tăng thải natri và thải dịch, đồng thời tăng nhẹ kali huyết thanh. Bên cạnh đó, ramipril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn có thể tác động lên hệ thống kallikrein-kinin (làm giảm phân hủy dẫn đến tăng nồng độ bradykinin) và làm tăng tổng hợp prostaglandin cũng là các yếu tố làm giảm huyết áp.

Tác dụng điều trị suy tim của ramipril nhờ giảm hậu gánh do làm giảm sức cản mạch ngoại vi, giảm tiền gánh do làm giảm áp lực mao mạch phổi và sức cản mạch phổi, cải thiện cung lượng tim và dung nạp gắng sức.

Hiện nay trên thị trường có tới 12 loại thuốc ức chế ACE. Thường các thuốc này khác nhau về dược động học và hiệu quả điều trị. Các thuốc đều có tác dụng chẹn enzym chuyển angiotensin I sang angiotensin II như nhau và có các chỉ định điều trị, tác dụng phụ và chống chỉ định tương tự nhau. Tuy nhiên, việc quan trọng là phải lựa chọn loại thuốc và liều lượng cho phù hợp với người bệnh nhằm đảm bảo chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Ramipril là một thuốc ức chế ACE tác dụng kéo dài. *In vitro*, ramiprilat có tác dụng mạnh hơn captopril và enalapril. Ramipril đã được kiểm nghiệm tốt trong nghiên cứu HOPE (Heart Outcome Preventative Evaluation) về: Suy tim lâm sàng sớm sau nhồi máu cơ tim, bảo vệ thận và dự phòng tim mạch.

Dược động học

Sau khi uống có ít nhất 50 - 60% liều dùng được hấp thu, thức ăn không ảnh hưởng tới mức độ nhưng có thể làm chậm tốc độ hấp thu. Ramipril được chuyển hóa ở gan thành ramiprilat - chất chuyển hóa có hoạt tính, các chất chuyển hóa

khác đều bất hoạt. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ramiprilat đạt được sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Sau khi uống 1 liều, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 1 đến 2 giờ, đạt hiệu quả tối đa 4 - 6,5 giờ và tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Tuy nhiên, để thuốc phát huy đầy đủ hiệu quả điều trị cần dùng thuốc vài tuần. Ramiprilat gắn protein huyết tương khoảng 56%. Ramipril được thải trừ qua thận dưới dạng ramiprilat, dạng các chất chuyển hóa khác, và cả dạng không đổi. Khoảng 40% liều dùng được tìm thấy trong phân, do thuốc thải trừ qua mật và cả do phần không được hấp thu. Nửa đời tích lũy ramiprilat có hiệu quả sau khi dùng nhiều liều ramipril với liều 5 - 10 mg là 13 đến 17 giờ, nhưng sẽ kéo dài hơn nhiều khi dùng liều 1,25 - 5 mg hàng ngày; sự khác biệt này có liên quan đến nửa đời cuối cùng dài kết hợp với quá trình gắn bão hòa với ACE. Độ thanh thải của ramiprilat giảm trên bệnh nhân bị suy thận.

Chỉ định

Tăng huyết áp, nhất là ở người tăng huyết áp có suy tim, sau nhồi máu hoặc có nguy cơ cao bệnh động mạch vành, đái tháo đường, suy thận hoặc tai biến mạch não.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim để giảm nguy cơ tử vong trên các bệnh nhân có huyết động ổn định và có biểu hiện lâm sàng của suy tim trong vòng một vài ngày sau cơn nhồi máu cơ tim cấp. Điều trị triệu chứng, thường cùng với glycosid trợ tim, lợi tiểu, chẹn beta.

Suy tim sung huyết do suy thất trái.

Dự phòng tai biến tim mạch (để giảm tỷ lệ tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) trên các bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ tim mạch cao như người có bệnh sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch ngoại biên, đái tháo đường, tăng cholesterol huyết thanh và/hoặc giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-cholesterol).

Bệnh thận do đái tháo đường.

Chống chỉ định

Phụ nữ mang thai.

Tiền sử phù mạch do sử dụng thuốc ACE.

Mẫn cảm với ramipril, với các thuốc ức chế ACE khác và với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tác dụng trên tim mạch:

Cũng như các thuốc ức chế ACE khác, ramipril hiếm khi gây tụt huyết áp trên các bệnh nhân tăng huyết áp chưa có biến chứng. Tuy nhiên triệu chứng tụt huyết áp vẫn có thể xảy ra, đặc biệt trên các bệnh nhân mất muối và/hoặc mất nước nặng do sử dụng thuốc lợi tiểu kéo dài, do chế độ ăn giảm muối, do thẩm phân máu, ỉa chảy hoặc nôn. Cần bù muối và/hoặc nước trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril.

Tụt huyết áp mạnh có thể xảy ra trên bệnh nhân suy tim sung huyết (có hoặc không đi kèm với suy thận), gây ra thiểu niệu và/hoặc tăng nitơ máu, thậm chí suy thận cấp và/hoặc tử vong (hiếm gặp). Trên bệnh nhân suy tim sung huyết, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân ít nhất 2 tuần khi bắt đầu điều trị bằng ramipril hoặc thuốc lợi tiểu và khi hiệu chỉnh liều một trong hai thuốc.

Tác dụng trên huyết học:

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng thuốc nhóm ức chế ACE, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận (nhất là trên những bệnh nhân đồng thời mắc kèm các bệnh tạo keo như lupus ban đỏ hệ thống hay xơ cứng bì). Cần lưu ý giám sát chặt chẽ bạch cầu trên các bệnh nhân này, đặc biệt nếu có suy thận.

Tác dụng trên gan:

Các thuốc ức chế ACE có thể gây ra (hiếm gặp) vàng da do tắc mật, tiến triển thành hoại tử gan - có nguy cơ đe dọa tính mạng. Các bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế ACE (kể cả ramipril), nếu có biểu hiện vàng da hoặc tăng enzym gan rõ cần ngừng thuốc và tiến hành các biện pháp xử trí phù hợp.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng mẫn cảm như phản ứng kiểu phản vệ và phù mạch là những phản ứng nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng. Phù mạch ở đầu và cổ liên quan đến phù nề lưỡi, thanh môn hay thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Nếu thấy xuất hiện khò khè ở thanh quản hoặc phù mặt, lưỡi, thanh môn, cần ngừng ngay ramipril và tiến hành các trị liệu thích hợp (ví dụ như dùng epinephrin). Phù mạch ở ruột, thường có biểu hiện đau bụng (có hoặc không kèm nôn/buồn nôn), chẩn đoán bằng chụp CT hay siêu âm ổ bụng. Các triệu chứng này thường hết sau khi ngừng các thuốc ức chế enzym chuyển. Cần lưu ý chẩn đoán phân biệt phù mạch ở ruột trên các bệnh nhân có biểu hiện đau vùng bụng khi đang điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển.

Ảnh hưởng trên thận:

Các thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAA) có thể gây suy giảm chức năng thận và thậm chí (hiếm gặp) gây suy thận và/hoặc tử vong trên các bệnh nhân nhạy cảm (ví dụ bệnh nhân chức năng thận phụ thuộc nhiều vào hoạt tính hệ RAA như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng).

Suy giảm chức năng thận, biểu hiện bằng tăng tạm thời urê huyết (BUN) và creatinin huyết thanh có thể gặp khi sử dụng các thuốc ức chế ACE, đặc biệt trên các bệnh nhân tăng huyết áp có hẹp động mạch thận một hoặc cả hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Chức năng thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần giám sát chức năng thận của bệnh nhân một cách chặt chẽ trong một vài tuần đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Ảnh hưởng đến kali máu:

Có thể gặp tăng kali máu, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận hoặc đái tháo đường, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết thanh (lợi tiểu giảm thải kali, bổ sung kali, thuốc có chứa muối kali...).

Ho:

Có thể gặp ho dai dẳng, thường hết sau khi ngừng thuốc.

Phẫu thuật/sử dụng thuốc gây mê:

Tụt huyết áp có thể xảy ra trên bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE phải phẫu thuật hoặc trong quá trình gây mê bằng các thuốc có nguy cơ gây tụt huyết áp. Có thể xử trí tình trạng tụt huyết áp trên các bệnh nhân này bằng bù dịch.

Thời kỳ mang thai

Dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể gây ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì vậy, cần ngừng ramipril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không phát hiện được ramipril và các chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ sau khi người mẹ dùng đơn liều 10 mg ramipril. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về nồng độ thuốc trong sữa sau khi dùng đa liều. Do tiềm ẩn nguy cơ tai biến nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, phụ nữ sử dụng ramipril không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Suy nhược, mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Hô hấp: Ho khan, ho dai dẳng.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Sốt, trầm cảm, ngất.

Tim mạch: Tụt huyết áp, tụt huyết áp thế đứng, đau thắt ngực, loạn nhịp tim.

Da: Ban da, ngứa.

Khác: Suy thận, đau khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan mật: Ứ mật, vàng da, suy gan.

Phù mạch: Đầu chi, mặt, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

Điện giải: Tăng kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp phù mạch ở lưỡi, thanh môn hay thanh quản cần ngừng ngay thuốc và cho bệnh nhân nhập viện, dùng epinephrin tiêm dưới da (hoặc tiêm tĩnh mạch - hiếm khi cần thiết), dùng diphenhydramin hydroclorid và hydrocortison đường tĩnh mạch.

Khi gặp phù mạch ở mặt hay ở niêm mạc miệng, môi, thường chỉ cần ngừng thuốc, ít khi cần phải có các biện pháp điều trị hỗ trợ khác, có thể dùng các thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng.

Xử trí một số ADR khác, xem thêm phần thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần. Cứ sau khoảng từ 2 tuần trở lên nếu huyết áp giảm không đạt yêu cầu thì có thể tăng dần liều. Liều thường dùng 2,5 - 5 mg, ngày một lần. Liều tối đa 10 mg, ngày một lần. Nếu huyết áp không đáp ứng khi điều trị ramipril đơn độc, có thể phải phối hợp với 1 thuốc lợi tiểu.

Do các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp khi bắt đầu điều trị, liều đầu tiên nên dùng vào buổi tối trước khi đi ngủ. Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, nên ngừng lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng ramipril và có thể dùng lại sau đó nếu cần thiết. Trong suy tim, nếu ngừng lợi tiểu, có nguy cơ phù phổi cấp, phải theo dõi sát.

Suy tim sung huyết: Điều trị bổ trợ liều ban đầu 1,25 mg ngày một lần, sau đó tăng dần liều. Cứ sau mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa thấy tác dụng và nếu bệnh nhân có thể dung nạp được thì tăng dần liều đến tối đa 10 mg mỗi ngày (liều 2,5 mg hoặc cao hơn có thể uống 1 - 2 lần mỗi ngày).

Trong điều trị suy tim, các thuốc ức chế ACE có thể gây tụt huyết áp nặng trên các bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu quai, nhưng nếu ngừng thuốc lợi tiểu lại có nguy cơ gây phù phổi bật ngược. Do đó, khi bắt đầu điều trị ramipril cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân, nếu bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu liều cao, cần giảm liều trước khi bắt đầu ramipril.

Suy tim sung huyết sau nhồi máu cơ tim: (bắt đầu sử dụng trong bệnh viện 3 - 10 ngày sau nhồi máu): Bắt đầu 2,5 mg/lần, ngày hai lần, 2 ngày sau tăng dần tới 5 mg/lần, ngày hai lần, nếu dung nạp được. Liều duy trì 2,5 - 5 mg/lần, ngày hai lần.

Lưu ý: Nếu bệnh nhân không dung nạp được với liều ban đầu 2,5 mg, dùng liều 1,25 mg/lần, ngày hai lần trong hai ngày, rồi tăng lên thành 2,5 mg/lần, ngày hai lần, sau đó 5 mg/lần, ngày hai lần.

Dự phòng tai biến tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao: Liều ban đầu 2,5 mg ngày một lần, 1 tuần sau tăng liều thành 5 mg ngày một lần, tiếp tục tăng sau mỗi 3 tuần đến liều 10 mg ngày một lần.

Liều lượng trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan thận:

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, liều ban đầu của ramipril không được quá 1,25 mg mỗi ngày. Cần thận trọng khi

dùng liều cao hơn trên bệnh nhân suy gan. Trên bệnh nhân suy thận, liều duy trì không được quá 5 mg mỗi ngày; trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) liều duy trì không được quá 2,5 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu: Tương tác theo cả cơ chế dược động học và dược lực học, gây tụt huyết áp.

Các thuốc chống viêm không steroid: Tương tác dược lực học, gây giảm chức năng thận và tăng nồng độ kali trong huyết thanh.

Các thuốc làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh: Tương tác dược lực học, gây ra tác dụng cộng hợp làm tăng kali huyết.

Lithi: Tương tác dược động học, làm tăng nồng độ và độc tính trên lâm sàng của lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30^{o}C), trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Thuốc đã hòa với nước (hoặc nước ép) có thể bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ trong tủ lạnh.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều chủ yếu là truyền dịch làm tăng thể tích tuần hoàn khi bệnh nhân có tụt huyết áp và thiết lập quy trình bù nước và cân bằng điện giải.

Thông tin quy chế

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

RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin.

Mã ATC: J04A B02.

Loại thuốc: Kháng sinh đặc trị lao và phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 500 mg, 300 mg và 150 mg, màu nâu đỏ; lọ 120 ml, nhũ dịch 1% để uống; lọ 600 mg dạng bột đông khô màu đỏ để pha tiêm, kèm ống 10 ml dung môi.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rifampicin là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất từ rifamycin B. Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium.* Ở nồng độ 0,005 - 0,2 microgam/ml, rifampicin ức chế *in vitro* sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*. Trong số các *Mycobacterium, M. kaesaii,* bị ức chế ở nồng độ 0,25 - 1 microgam/ml. Đa số các chủng *Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium intracellulare* và *Mycobacterium avium* bị ức chế ở nồng độ 4 microgam/ml và một số kháng ở nồng độ 16 microgam/ml. *Mycobacterium fortuitum* rất kháng thuốc. Rifampicin làm tăng hoạt tính *in vitro* của streptomycin và isoniazid nhưng không làm tăng hoạt tính của ethambutol, đối với *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicin có tác dụng diệt khuẩn ở trực khuẩn đang tích cực nhân lên cũng như ở pha nghỉ. Rifampicin cũng có tác dụng đều đặn đến *Mycobacterium leprae* và *Mycobacterium bovis*.

Ngoài ra, rifampicin là 1 kháng sinh phổ rộng, *in vitro* có tác dụng tốt đối với đa số vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm như *E. coli, Pseudomonas, Proteus* indol dương tính và indol âm tính và *Klebsiella*. Rifampicin rất tác dụng đối với *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus coagulase* âm tính nồng độ diệt khuẩn từ 3 - 12 nanogam/ml. Thuốc cũng rất tác dụng đối với *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*, nồng độ ức chế tối thiểu: 0,1 - 0,8 microgam/ml. Rifampicin cũng ức chế rất nhiều các chủng *Legionella* ở môi trường nuôi cấy và trên mô hình súc vật. Thuốc ít có tác dụng đối với cầu khuẩn ruột và các *Enterobacteriaceae* kháng thuốc.

Kháng thuốc

Các vi khuẩn, bao gồm cả *Mycobacterium*, có thể phát triển kháng thuốc nhanh *in vitro* trong một quá trình một bậc. Trong đa số trường hợp, kháng thuốc là do đột biến. Do đó thuốc không được dùng đơn trị mà phải phối hợp nhiều thuốc trong điều trị bệnh lao. Rifampicin đã từng được dùng đơn trị ngắn ngày (không quá 2 ngày) để dự phòng viêm màng não do não mô cầu ở người mang mầm bệnh nhưng đã có một số thất bại do xuất hiện chủng kháng thuốc sau 2 ngày điều trị. Rifampicin không kháng chéo với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng kháng thuốc phát triển rất nhanh đặc biệt khi dùng đơn độc và

lạm dụng. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh lao kháng thuốc cao báo động, vì vậy cần phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Cơ chế tác dụng của rifampicin: Không giống như các kháng sinh khác. Rifampicin ức chế hoạt tính enzym tổng hợp RNA phụ thuộc DNA của vi khuẩn *Mycobacterium* và các vi khuẩn khác bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

Dược động học

Rifampicin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Khi uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 microgam/ml. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc. Liên kết với protein huyết tương 80%. Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể, khuếch tán vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thể tích phân bố bằng 1,6 ± 0,2 lít/kg. Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa vẫn có hoạt tính (25-O-desacetyl-rifampicin). Các chất chuyển hóa khác đã xác định được là rifampin quinon, desacetyl-rifampin quinon, và 3-formyl-rifampin.

Rifampicin thải trừ qua mật, phân và nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan. 60 - 65% liều dùng thải trừ qua phân. Khoảng 10% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, 15% là chất chuyển hóa còn hoạt tính và 7% dẫn chất 3-formyl không còn hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của rifampicin lúc khởi đầu là 3 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, nửa đời giảm còn 2 - 3 giờ. Nửa đời kéo dài ở người suy gan.

Chỉ định

Điều trị tất cả các thể lao bao gồm cả lao màng não, thường phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, pyrazinamid, ethambutol, streptomycin để phòng trực khuẩn đột biến kháng thuốc.

Điều trị phong: Đối với nhóm phong ít vi khuẩn, theo phác đồ kết hợp 2 thuốc, phải phối hợp rifampicin với thuốc trị phong dapson. Đối với nhóm phong nhiều vi khuẩn, theo phác đồ 3 thuốc, phối hợp rifampicin với dapson và clofazimin.

Một số chỉ định khác:

Phòng viêm màng não do *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* cho những người tiếp xúc trực tiếp với người bệnh chắc chắn hoặc nghi mắc các vi khuẩn đó.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng do các chủng *Staphylococcus* kể cả các chủng đã kháng methicilin và đa kháng (phối hợp với các thuốc chống tụ cầu).

Nhiễm *Mycobacterium* không điển hình (*M. avium*) ở người bệnh AIDS cũng phải phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác cũng giống như điều trị lao.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rifampicin.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin ở những người nhạy cảm, do một cơ chế có liên quan tới việc gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} ở gan.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp với các thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir (xem tương tác).

Thận trọng

Sau khi nghỉ thuốc một thời gian, nếu muốn cho điều trị lại rifampicin, nên cho liều tăng dần. Ở người lớn có thể bắt đầu cho 150 mg/ngày, liều tăng dần mỗi ngày 150 mg cho tới khi đạt tới liều có ích. Phải theo dõi chức năng thận, huyết học.

Với người suy gan, phải theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa acid delta-amino levulinic synthetase. Cũng do hệ thống enzym ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh chưa hoàn thiện, nên chỉ dùng rifampicin cho các người bệnh này khi thật cần thiết.

Dùng rifampicin phối hợp với isoniazid và pyrazinamid sẽ làm tăng độc tính với gan. Cần phải cân nhắc giữa nguy cơ gây tai biến và nhu cầu điều trị.

Khi tiêm truyền tĩnh mạch phải cẩn thận, tránh thoát mạch.

Phải báo trước cho người bệnh biết rằng phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc, để tránh lo lắng không cần thiết. Kính sát tròng có thể bắt màu vĩnh viễn.

Thời kỳ mang thai

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể xuất huyết do giảm prothrombin - huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Vì vậy để tránh xuất huyết, dùng thêm vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh.

Các thí nghiệm trên súc vật cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật ở xương. Vì vậy rifampicin chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét cẩn thận các rủi ro và nhu cầu.

Thời kỳ cho con bú

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ, nhưng hầu như không xảy ra nguy cơ với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: Ngủ gà, mất điều hòa, khó tập trung ý nghĩ.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoáng qua.

Mắt: Viêm kết mạc xuất tiết.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Toàn thân: Rét run, sốt.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Suy thận nặng.

Cơ: Yếu cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng miễn dịch toàn thân, như rét run, sốt, hiếm gặp trong thời gian điều trị liên tục. Trong trường hợp có ban hoặc xuất huyết hoặc đột ngột giảm chức năng thận thì phải ngừng rifampicin ngay (hay gặp trong điều trị gián đoạn). Giảm chức năng thận trước khi dùng rifampicin không cản trở việc điều trị, tuy nhiên cần phải giảm liều (các lần uống cách xa nhau). Với người bệnh cao tuổi, người nghiện rượu hoặc bị các bệnh về gan sẽ tăng nguy cơ độc với gan, nhất là khi rifampicin kết hợp với isoniazid.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị lao: Phải phối hợp với các thuốc trị lao khác như isoniazid, streptomycin, ethambutol theo phác đồ ở chuyên luận pyrazinamid.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em: 10 mg/kg, tối đa 600 mg, ngày 1 lần hoặc 2 - 3 lần/tuần.

Điều trị phong: Phải phối hợp với các thuốc điều trị phong khác như dapson và clofazimin.

Với nhóm người bệnh nhiều vi khuẩn: Dùng liên tục 24 tháng theo phác đồ sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 100 mg, 1 lần/tháng hoặc 100 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 25 mg, 1 lần/ngày; từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 150 - 200 mg, 1 lần/tháng hoặc 150 mg/tuần, 1 lần/tuần và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày; với người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và clofazimin 300 mg, 1 lần/tháng hoặc 50 mg/ngày, 1 lần/tuần và dapson 100 mg 1 lần/ngày.

Với nhóm người bệnh ít vi khuẩn, dùng liên tục 6 tháng như sau:

Từ 0 - 5 tuổi, rifampicin 150 - 300 mg, 1 lần/tháng và dapson 25 mg, 1 lần/ngày; từ 6 - 14 tuổi, rifampicin 300 - 450 mg, 1 lần/tháng và dapson 50 - 100 mg, 1 lần/ngày; với người lớn từ 15 tuổi trở lên, rifampicin 600 mg, 1 lần/tháng và dapson 100 mg, 1 lần/ngày.

Dự phòng viêm màng não*:*

Do *Haemophilus influenzae:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 10 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 20 mg/kg thể trọng, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 1 lần, dùng 4 ngày.

Do *Neisseria meningitidis:*

Trẻ em dưới 1 tháng: 5 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Trẻ em từ 1 tháng trở lên: 10 mg/kg thể trọng, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Người lớn: 600 mg, ngày 2 lần, liền 2 ngày.

Điều trị tụ cầu vàng kháng methicilin: Vancomycin tiêm tĩnh mạch cứ 12 giờ tiêm 1 gam, kèm theo uống rifampicin 600 mg, 12 giờ/lần và uống natri fusidat 500 mg, 8 giờ/lần. Đợt điều trị từ 2 - 6 tuần, tùy thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn.

Cách dùng:

Uống: Nên uống rifampicin vào lúc đói với 1 cốc nước đầy (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Tuy nhiên nếu bị kích ứng tiêu hóa thì có thể uống sau khi ăn. Uống thuốc duy nhất vào 1 lần trong ngày.

Tiêm: Chỉ tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch và tránh thoát mạch. Không được tiêm bắp hoặc dưới da.Thuốc tiêm chỉ dành cho những trường hợp Lao nặng hoặc không thể cho thuốc qua đường uống (bệnh nhân hôn mê, nôn) hoặc nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện do tụ cầu vàng, epidermidis, chủng đa kháng, *Enterococcus faecalis* đã thất bại khi điều trị thông thường, hoặc đã kháng với các kháng sinh khác. Cần phải kết hợp với kháng sinh khác.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Hòa 600 mg thuốc vào 10 ml dung môi, rồi pha vào 500 ml dung dịch dextrose 5% (là tốt nhất), hoặc nước muối sinh lý và truyền tĩnh mạch chậm, thời gian truyền trong 3 giờ. Cũng có thể pha thuốc vào 100 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong thời gian 30 phút.

Thuốc tiêm: Liều dùng trong Lao giống như liều uống. Người lớn trẻ em trung bình 10 mg/kg/ngày truyền ngày 1 lần.

Nhiễm khuẩn Gram âm hoặc Gram dương sơ sinh: 15 - 20 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Giống liều người lớn. Người lớn: 20 - 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần truyền.

Suy gan: Giảm liều thí dụ 5 mg/kg/ngày/1 lần.

Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin, 30 ml/phút, liều cho thưa ra. Ngày thẩm phân máu: liều như không suy thận.

Tương tác thuốc

Đa số các tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P_{450} nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng của 1 số thuốc khi dùng đồng thời.

Chống chỉ định tuyệt đối không phối hợp rifampicin với:

Thuốc kháng protease: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir: Giảm nồng độ huyết tương và hiệu quả của thuốc kháng protease do tăng chuyển hóa ở gan.

Delavirdin: Giảm nhiều nồng độ trong huyết tương và hiệu quả của thuốc delavirdin do tăng chuyển hóa ở gan.

Các thuốc nên tránh dùng phối hợp với rifampicin là isradipin, nifedipin và nimodipin.

Các thuốc sau đây khi phối hợp với rifampicin thì cần phải điều chỉnh liều: Viên uống tránh thai, ciclosporin, diazepam, digitoxin, thuốc chống đông máu dẫn chất dicoumarol, disopyramid, doxycyclin, phenytoin, các glucocorticoid, haloperidol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, cloramphenicol, theophylin, verapamil...

Một số thuốc khi dùng với rifampicin sẽ làm giảm hấp thu của rifampicin như: Các kháng acid, bentonit, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau 8 - 12 giờ.

Ngoài ra isoniazid và các thuốc có độc tính với gan khi dùng phối hợp với rifampicin sẽ làm tăng nguy cơ gây độc tính với gan nhất là người suy gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bột rifampicin để pha tiêm có màu nâu đỏ. Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nhiệt độ cao và ánh sáng. Dung dịch tiêm bảo quản được 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhũ dịch 1% để uống bảo quản được 4 tuần ở nhiệt độ phòng hoặc tủ lạnh 2 - 8 ^{0}C. Viên nang nên bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Rifampicin dùng tiêm truyền có thể pha loãng tiếp trong dung dịch dextrose 5% hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%. Không được pha trong các dung dịch khác. Chỉ được tiêm truyền khi dung dịch trong suốt.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Buồn nôn, nôn, ngủ lịm nhanh chóng xảy ra sau khi dùng quá liều. Da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng.

Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Tác dụng trực tiếp đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid base chưa được rõ.

Xử trí: Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Bài niệu tích cực sẽ tăng thải trừ thuốc. Thẩm tách máu có thể tốt ở một số trường hợp.

Thông tin quy chế

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

RISPERIDON

Tên chung quốc tế: Risperidone.

Mã ATC: N05A X08.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg.

Dung dịch để uống: 1 mg/ml.

Thuốc tiêm 25 mg, 37,5 mg, 50 mg: dung dịch treo giải phóng kéo dài để tiêm bắp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Risperidon là thuốc chống loạn thần không điển hình loại benzisoxazol (còn gọi là thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai). Thuốc có tác dụng đối kháng chọn lọc với thụ thể serotonin typ 2 (5-HT_2) và với thụ thể dopamin typ 2 (D_2). Risperidon cũng gắn với thụ thể adrenergic alpha$_1$, và ở một mức độ ít hơn với thụ thể histamin H_1 và thụ thể adrenergic alpha$_2$. Thuốc không có ái lực với thụ thể cholinergic. Tuy thuốc ít có khuynh hướng gây ra hội chứng Parkinson, nhưng loạn trương lực cơ và chứng đứng ngồi không yên (akathisia) đã xảy ra. Theo giả thuyết truyền thống, thuốc chống loạn thần tác dụng thông qua thuốc ức chế thụ thể dopamin D_2 và tác dụng ngoại tháp có hại cũng do chẹn thụ thể dopamin D_2 ở thể vân (striatum). Giống như clozapin, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể 5-HT_2 và cũng giống như haloperidon, risperidon có ái lực lớn đối với thụ thể D_2 dopamin. Cơ chế chính xác của tác dụng chống loạn thần chưa biết rõ, nhưng tỏ ra phức tạp hơn nhiều so với phần lớn các thuốc chống loạn thần khác. Không rõ tác dụng chống loạn thần của risperidon là do tác dụng đến thụ thể D_2 dopamin hay ở một vị trí khác. Có thể một số tác dụng mạnh khác của risperidon đã bù đắp cho hoạt tính của D_2 để tạo ra tính chất "không điển hình của thuốc". Trong khi các thuốc chống loạn thần điển hình là những chất đối kháng dopamin, thì sự thêm tính đối kháng serotonin (5-HT_2) làm tăng hiệu quả đối với các triệu chứng âm của bệnh tâm thần phân liệt và có thể làm giảm các triệu chứng ngoại tháp. Tuy vậy, nếu liều risperidon vượt quá 6 mg/kg/ngày thường có thể gây ra tác dụng ngoại tháp. Risperidon có tác dụng an thần, do đó có thể có tương tác với thuốc giảm đau và an thần. Trong nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở người bị tâm thần phân liệt, risperidon uống ít nhất cũng hiệu quả bằng các thuốc chống loạn thần điển hình (như haloperidol) hoặc không điển hình (như olanzapin), nhưng risperidon có hiệu quả hơn haloperidol trong ngăn chặn tái phát ở bệnh nhân ngoại trú sau điều trị ít nhất 1 năm bằng một trong hai thuốc trên. Risperidon đặc biệt hữu ích đối với người bệnh đã dùng các thuốc chống loạn thần điển hình mà bị phản ứng ngoại tháp vì risperidon ít gây ra phản ứng này. Đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ, risperidon làm tăng tai biến mạch não.

Risperidon đã được chấp thuận ở nhiều nước để điều trị tâm thần phân liệt.

Dược động học

Risperidon được hấp thu tốt khi uống. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu. Risperidon được chuyển hóa nhiều trong gan qua xúc tác của cytochrom P_{450} II D6 thành một chất chuyển hóa chủ yếu, có hoạt tính là 9-hydroxyrisperidon. Chất này có hiệu lực bằng risperidon về hoạt tính gắn với thụ thể và có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Sau khi uống risperidon, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ. Sinh khả dụng uống là 66 ± 28% ở người có chuyển hóa mạnh, và cao hơn ở người có chuyển hóa yếu. Mức độ gắn với protein huyết tương là 89% đối với risperidon và 77% đối với chất chuyển hóa có hoạt tính. Thể tích phân bố của risperidon là 1 - 2 lít/kg. Ở người có chuyển hóa mạnh, nửa đời của risperidon là 3,2 ± 0,8 giờ, mức đào thải qua nước tiểu là 3 ± 2% và độ thanh thải là 5,5 ± 2 ml/phút/kg. Chất chuyển hóa có hoạt tính, 9-hydroxyrisperidon có nửa đời là 20 ± 3 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu và ở một mức độ ít hơn qua phân. Risperidon và chất chuyển hóa 9-hydroxyrisperidon cả hai đều vào sữa mẹ.

Chỉ định

Các bệnh loạn thần, đặc biệt tâm thần phân liệt cấp tính và mạn tính.

Điều trị ngắn ngày các đợt hưng cảm cấp từ vừa đến nặng.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 - 11 tuổi.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, chế phẩm có thuốc phiện hoặc rượu.

Có tiền sử mẫn cảm với chế phẩm.

Thận trọng

Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra hạ huyết áp thế đứng và ngất trong khi điều trị với risperidon bằng cách hạn chế liều ban đầu ở 1 mg, ngày 2 lần, cho người lớn bình thường, và 0,5 mg, ngày 2 lần, cho người cao tuổi hoặc người suy nhược, người có suy giảm chức năng thận hoặc gan, và người dễ bị hoặc có nguy cơ bị hạ huyết áp. Ở người có bệnh tim mạch (xơ cứng động mạch nặng, suy tim, rối loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, hoặc những trạng thái dễ bị hạ huyết áp (ví dụ, mất nước, giảm lưu lượng máu, liệu pháp chống tăng huyết áp đồng thời), và ở người có tiền sử động kinh, co cứng cơ hoặc hội chứng Parkinson, cần phải dùng liều thấp hơn và bắt đầu điều trị với liều thấp. Vì risperidon có thể làm rối loạn khả năng phán đoán, suy nghĩ và kỹ năng vận động, người bệnh không nên vận hành những máy móc nguy hiểm, kể cả xe gắn động cơ, cho tới khi biết chắc là risperidon không gây tác dụng không mong muốn nêu trên.

Người đái tháo đường hoặc người có nhiều nguy cơ bị đái tháo đường (béo, gia đình có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường…) khi dùng bất cứ một thuốc không điển hình nào bao gồm cả risperidon phải theo dõi sát glucose huyết.

Người bị hội chứng Parkinson hoặc sa sút trí tuệ khi dùng các thuốc chống loạn thần bao gồm cả risperidon có thể tăng nhạy cảm với thuốc chống loạn thần. Biểu hiện lâm sàng: Lú lẫn, mất thăng bằng dễ ngã, triệu chứng ngoại tháp. Cần theo dõi sát.

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

Thận trọng khi cho người cao tuổi bị sa sút trí tuệ uống thuốc vì có thể bị sặc hít vào phổi.

Thuốc dùng cho trẻ em, phải theo dõi cân nặng, thuốc làm tăng tiết prolactin. Nhà sản xuất cho rằng tác dụng lâu dài của risperidon đến sự phát triển và trưởng thành của trẻ chưa được biết đầy đủ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng risperidon cho người trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Người đang dùng risperidon không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn thường gặp trong khi điều trị với risperidon là lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, táo bón, buồn nôn, khó tiêu, viêm mũi, ban và nhịp tim nhanh. Những tác dụng không mong muốn thường gặp khi ngừng thuốc gồm triệu chứng ngoại tháp, chóng mặt, tăng động, ngủ gà và buồn nôn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, tăng kích thích, lo âu, ngủ gà, triệu chứng ngoại tháp, nhức đầu, hội chứng Parkinson.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, khó tiêu, đau bụng, chán ăn, tăng tiết nước bọt, đau răng.

Hô hấp: Viêm mũi, ho, viêm xoang, viêm họng, khó thở.

Da: Ban, da khô, tăng tiết bã nhờn.

Thần kinh - cơ - xương - khớp: Đau khớp.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế.

Mắt: Nhìn mờ.

Khác: Đau lưng, đau ngực, sốt, mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, loạn chức năng sinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: Giảm tập trung, trầm cảm, lãnh đạm, phản ứng tăng trương lực, sảng khoái, tăng dục tình, mất trí nhớ, nói khó, chóng mặt, trạng thái sững sờ, dị cảm, lú lẫn.

Tiêu hóa: Đầy hơi, tiêu chảy, tăng ngon miệng, viêm miệng, phân đen, khó nuốt, trĩ, viêm dạ dày.

Hô hấp: Thở nhanh, co thắt phế quản, viêm phổi, thở rít.

Da: Tăng hoặc giảm ra mồ hôi, trứng cá, rụng tóc lông.

Tim mạch: Tăng huyết áp, giảm huyết áp, phù, blốc nhĩ - thất, nhồi máu cơ tim.

Mắt: Rối loạn điều tiết, khô mắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm natri huyết, tăng hoặc giảm thể trọng, tăng creatin phosphokinase, khát, đái tháo đường, tiết sữa không thuộc kỳ cữ, mất kinh, đau kinh, to vú đàn ông.

Tiết niệu - sinh dục: Đái dầm, đái ra máu, đái khó, đau vú phụ nữ, chảy máu giữa kỳ kinh nguyệt, chảy máu âm đạo.

Huyết học: Chảy máu cam, ban xuất huyết, thiếu máu.

Khác: Rét run, khó chịu, triệu chứng giống bệnh cúm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy risperidon khác các dẫn chất của phenothiazin về hóa học, risperidon có thể gây ra nhiều ADR của phenothiazin, nhưng không phải tất cả. ADR của risperidon và của phenothiazin có nhiều và có thể liên quan đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tuy các ADR này thường hồi phục được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR có thể không hồi phục và hiếm hơn, có thể tử vong. Nguyên nhân phần lớn được cho là do ngừng tim hoặc ngừng thở do mất phản xạ hầu, còn một số tử vong không xác định được nguyên nhân được cho là tại thuốc.

Nếu thấy hội chứng an thần kinh ác tính, một phức hợp triệu chứng có thể gây tử vong với những biểu hiện đặc trưng là giảm trương lực cơ, trạng thái sững sờ, sốt, huyết áp không ổn định, myoglobin - huyết xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và điều trị với dantrolen hoặc bromocriptin.

Nếu người bệnh cần điều trị với thuốc chống loạn thần sau khi khỏi hội chứng an thần kinh ác tính, phải xem xét cẩn thận việc dùng lại thuốc. Phải theo dõi cẩn thận, vì hội chứng này có thể tái phát.

Không có liệu pháp đối với loạn động muộn, có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với thuốc chống loạn thần, mặc dù hội chứng này có thể thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn, nếu ngừng dùng thuốc. Nếu dấu hiệu và triệu chứng của loạn động muộn xuất hiện ở người bệnh điều trị với risperidon, cần ngừng thuốc. Tuy vậy, một số người bệnh vẫn có thể cần điều trị với risperidon, mặc dù có hội chứng này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Risperidon uống: Uống làm 1 lần hoặc 2 lần trong ngày. Uống lúc no hay đói, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường tiêu hóa của risperidon. Nếu buồn ngủ nhiều, uống 1 lần vào lúc đi ngủ. Dung dịch treo có thể uống với nước, nước cam, cà phê, sữa. Không được uống với nước ngọt, cola, nước chè.

Risperidon tiêm để tiêm bắp (không được tiêm tĩnh mạch). Dung dịch pha xong phải tiêm ngay. Nếu quá 2 phút, phải lắc kỹ trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào mông cách 2 tuần 1 lần và mỗi lần tiêm cần đổi vị trí tiêm.

Liều lượng:

Tâm thần phân liệt: Liều uống: Liều do nhà sản xuất khuyến cáo: Người lớn, liều đầu tiên ngày thứ nhất: 2 mg uống làm 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ hai: 4 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Ngày thứ ba: 6 mg uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần/ngày. Từ ngày thứ 4 trở đi, liều sẽ duy trì không đổi hoặc điều chỉnh theo người bệnh nếu cần. Liều lượng tối ưu thông thường: 4 - 8 mg/ngày uống 1 lần hoặc uống làm 2 lần. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm lâm sàng gần đây, cho thấy liều thích hợp hơn để điều trị cho phần lớn người bệnh khỏe mạnh bị tâm thần phân liệt như sau: Liều đầu tiên 1 - 2 mg/ngày, tăng dần liều mỗi ngày tăng 0,5 - 1 mg trong vòng 6 - 7 ngày, nếu dung nạp được, cho tới liều đích 4 mg/ngày. Vì nồng độ ổn định của 9-hydroxyrisperidon (chất chuyển hóa có hoạt tính) trong huyết tương có thể chưa đạt được trong 7 ngày, nên thường điều chỉnh liều lượng phải thực hiện ít nhất cách nhau 7 ngày. Đối với người trẻ và đối với người điều trị lần đầu, liều đầu tiên có thể thấp hơn (thí dụ 1 mg/ngày) và điều chỉnh liều chậm hơn cho tới liều đích đầu tiên 2mg/ngày; sau đó, liều có thể điều chỉnh tới 4 mg/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng để đạt được liều nhỏ nhất có hiệu quả với phản ứng phụ ít nhất. Những người bệnh này thường có liều tối ưu risperidon từ 1 - 3 mg/ngày. Một số người bệnh điều trị lần đầu bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp một khi liều tăng trên 2 mg/ngày. Phải giảm liều khi bắt đầu có triệu chứng ngoại tháp. Nhà sản xuất cho rằng liều vượt quá 6 mg/ngày (chia làm 2 lần uống trong ngày) không hiệu quả hơn mà còn gây nhiều phản ứng phụ. Độ an toàn của liều vượt quá 16 mg/ngày chưa được xác định.

Thời gian điều trị tối ưu bằng risperidon uống hiện nay chưa biết, nhưng điều trị duy trì bằng risperidon uống liều 2 - 8 mg/ngày tỏ ra có hiệu quả tới 2 năm. Người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ để quyết định có tiếp tục điều trị nữa không.

Liều tiêm bắp: Người lớn: 25 mg tiêm bắp sâu, cách 2 tuần/1 lần tiêm. Nhà sản xuất khuyến cáo bệnh nhân đầu tiên phải uống risperidon để xác định mức độ dung nạp thuốc trước khi tiêm. Để đảm bảo nồng độ thuốc chống loạn thần trong huyết tương được duy trì trước khi risperidon được giải phóng từ chỗ tiêm, liệu pháp uống risperidon hoặc một thuốc chống loạn thần khác phải cho cùng với mũi tiêm bắp risperidon đầu tiên, và liệu pháp uống phải tiếp tục trong 3 tuần rồi mới ngừng.

Nếu liều 25 mg, dùng 2 tuần/1 lần tiêm mà không đáp ứng, có thể tăng lên 37,5 mg hoặc 50 mg cách 2 tuần tiêm 1 lần. Tuy nhiên, liều không được tăng nhanh hơn mỗi 4 tuần. Tác dụng lâm sàng của liều tăng không thể mong đợi xuất hiện sớm hơn 3 tuần sau mũi tiêm đầu tiên của liều cao hơn. Liều tiêm bắp tối đa không được vượt quá 50 mg mỗi 2 tuần vì liều cao hơn gây nhiều tai biến không mong muốn mà không tăng hiệu quả.

Bệnh lưỡng cực: Điều trị đợt hưng cảm và đợt hỗn hợp của bệnh lưỡng cực: Uống liều đầu tiên 2 - 3 mg uống 1 lần mỗi ngày. Liều có thể tăng hoặc giảm 1 mg/ngày khoảng cách không dưới 24 giờ. Hiệu quả chống hưng cảm (antimanic) ngắn ngày (3 tuần) của risperidon đã được chứng minh với liều lượng từ 1 - 6 mg mỗi ngày. Độ an toàn của liều vượt quá 6 mg/ngày chưa được xác định. Thời gian tối ưu điều trị bệnh lưỡng cực bằng risperidon chưa biết. Nếu điều trị quá 3 tuần, cần định kỳ đánh giá nguy cơ điều trị kéo dài và lợi ích của thuốc cho từng người bệnh.

Bệnh tự kỷ kèm theo rối loạn hành vi ở trẻ em từ 5 tuổi trở lên: liều đầu tiên uống 0,25 mg/ngày cho trẻ có cân nặng dưới 20 kg và 0,5 mg/ngày cho trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Thuốc có thể cho uống 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày.

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo đáp ứng và dung nạp thuốc của từng người bệnh. Tối thiểu 4 ngày sau liều đầu tiên, liều có thể tăng tới liều khuyến cáo 0,5 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng < 20 kg và 1 mg/ngày đối với trẻ có cân nặng từ 20 kg trở lên. Sau đó, liều này được duy trì tối thiểu 14 ngày. Đối với bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng, liều có thể tăng cách nhau 2 tuần hoặc hơn, mỗi lần tăng 0,25 mg/ngày đối với bệnh nhân có cân nặng < 20 kg hoặc 0,5 mg/ngày đối với bệnh nhân có cân nặng từ 20 kg trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ < 5 tuổi chưa được xác định. Một khi đã đạt được đáp ứng lâm sàng thỏa đáng, cần cân nhắc giảm liều để đạt được cân bằng giữa hiệu quả và an toàn.

Liều lượng trong suy thận và suy gan, người cao tuổi, hoặc người có nguy cơ bị hạ huyết áp thế đứng

Vì sự đào thải risperidon có thể bị giảm và nguy cơ về tác dụng phụ, đặc biệt là hạ huyết áp thế đứng, tăng lên ở người có suy thận và ở người cao tuổi, nên phải bắt đầu điều trị risperidon với liều giảm bớt, dùng 0,5 mg, ngày 1 hoặc 2 lần và tăng lên khi cần và khi có thể dung nạp được, với lượng gia tăng không quá 0,5 mg, ngày 2 lần; tăng liều quá 1,5 mg, ngày 2 lần, phải được thực hiện ở khoảng cách ít nhất 7 ngày. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo dùng liều đầu tiên 0,25 mg/ngày và tăng dần khi dung nạp được cho người cao tuổi. Không nên duy trì liều vượt quá liều 3 mg/ngày cho người cao tuổi. Cũng cần giảm liều ở người suy gan vì nguy cơ tăng lượng risperidon tự do ở những người bệnh này.

Liều tiêm bắp: Người cao tuổi bị tâm thần phân liệt, 25 mg tiêm bắp sâu cách 2 tuần 1 lần tiêm. Cho uống khi bắt đầu tiêm mũi đầu tiên và tiếp tục cho uống trong 3 tuần rồi ngừng uống.

Tương tác thuốc

Quinidin có thể làm tăng tác dụng blốc nhĩ - thất của risperidon. Risperidon có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chống tăng huyết áp. Risperidon có thể đối kháng với tác dụng của levodopa và thuốc chủ vận dopamin. Việc sử dụng lâu dài carbamazepin cùng với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Việc sử dụng clozapin với risperidon có thể làm tăng tác dụng của risperidon. Do những tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương của risperidon, phải dùng

liều risperidon thấp hơn khi phối hợp với những thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác và rượu. Trong tất cả những trường hợp này, cần phải điều chỉnh liều lượng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén risperidon ở nhiệt độ 15 - 25^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng và chống ẩm.

Bảo quản dung dịch risperidon uống ở nhiệt độ 15 - 25^{o}C, ngoài tầm với của trẻ em, tránh ánh sáng, không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Nói chung, những dấu hiệu và triệu chứng thường gặp là do sự tăng mạnh những tác dụng dược lý đã biết của thuốc, như buồn ngủ, an thần, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Những tác dụng khác gồm khoảng QT kéo dài, co giật, và ngừng tim - hô hấp.

Điều trị: Thiết lập và duy trì thông khí để đảm bảo cung cấp oxy đầy đủ. Rửa dạ dày (sau khi đặt ống khí quản, nếu người bệnh mất ý thức) và cho than hoạt. Khả năng ý thức thu hẹp, có cơn động kinh hoặc loạn trương lực cơ ở đầu và cổ sau quá liều có thể gây nguy cơ hít phải chất nôn khi gây nôn. Phải bắt đầu theo dõi tim mạch ngay và theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra. Nếu áp dụng liệu pháp chống loạn nhịp, không dùng disopyramid, procainamid và quinidin, vì cũng gây tác dụng kéo dài QT, cộng hợp với tác dụng của risperidon. Tác dụng chẹn alpha adrenergic của bretylium cũng cộng hợp với tác dụng của risperidon dẫn đến hạ huyết áp. Do đó, nên dùng những thuốc chống loạn nhịp khác ngoài những thuốc kể trên. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với risperidon, cần dùng những biện pháp hỗ trợ thích hợp. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc cho thuốc tác dụng giống giao cảm (không dùng epinephrin và dopamin, vì kích thích beta có thể tăng thêm hạ huyết áp do tác dụng chẹn alpha của risperidon gây nên). Nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng, dùng thuốc kháng cholinergic. Theo dõi chặt chẽ cho tới khi người bệnh hồi phục.

Thông tin quy chế

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

SẮT (II) SULFAT

Tên chung quốc tế: Ferrous sulfate.

Mã ATC: B03A A07, B03A D03.

Loại thuốc: Muối sắt vô cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim, viên nang, chứa sắt (II) sulfat khô ($FeSO_4.H_2O$) 160 mg hoặc 200 mg hoặc 325 mg (tương đương theo thứ tự 50 mg, 65 mg hoặc 105 mg sắt nguyên tố) dưới dạng giải phóng chậm (sắt (II) sulfat khô gồm chủ yếu loại muối monohydrat, có lẫn muối tetrahydrat với lượng khác nhau).

Sirô chứa 90 mg sắt (II) sulfat heptahydrat ($FeSO_4.7H_2O$), tương đương 18 mg sắt nguyên tố, trong 5 ml.

Thuốc giọt: Chứa 75 mg sắt (II) sulfat heptahydrat, tương đương 15 mg sắt nguyên tố, trong 0,6 ml, dùng cho trẻ nhỏ.

Sắt (II) sulfat thường được phối hợp với acid folic (khoảng 0,4 mg), hoặc với vitamin C (500 mg), hoặc với vitamin C và hỗn hợp vitamin B, hoặc với vitamin C, hỗn hợp vitamin B và acid folic, hoặc với vitamin C và acid folic. Acid folic được thêm vào để hạn chế sự rối loạn tiêu hóa thường có liên quan với hầu hết các chế phẩm sắt uống và đề phòng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu folat. Vitamin C giúp tăng sự hấp thu sắt và cung cấp vitamin C.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sắt có ở mọi tế bào và có nhiều chức năng quan trọng cho đời sống. Ion sắt là thành phần của một số enzym cần thiết cho chuyển giao năng lượng (thí dụ như cytochrom oxydase, xanthin oxydase…) và cũng có mặt trong các hợp chất cần thiết cho vận chuyển và sử dụng oxy (thí dụ như hemoglobin, myoglobin). Cytochrom được dùng làm một chất vận chuyển electron trong tế bào. Hemoglobin là một chất mang oxy từ phổi tới các mô và myoglobin tạo thuận lợi cho cơ sử dụng oxy và dự trữ. Thiếu oxy có thể ngăn cản các chức năng quan trọng cho đời sống đó, và dẫn đến bệnh tật, tử vong.

Có thể dùng các chế phẩm có sắt để điều trị các bất thường về tạo hồng cầu do thiếu sắt. Sắt không kích thích tạo hồng cầu, cũng không chữa các rối loạn hemoglobin không do thiếu sắt. Ngoài ra, dùng sắt cũng có thể làm giảm nhẹ một số biểu hiện khác của thiếu sắt như đau lưỡi, nuốt khó, loạn dưỡng móng chân, tay, nứt kẽ ở góc môi.

Dược động học:

Hấp thu:

Hấp thu sắt phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm dạng thuốc, liều lượng, dự trữ sắt, mức độ tạo hồng cầu và chế độ ăn. Khi uống, sinh khả dụng của

sắt có thể biến thiên từ dưới 1% đến 50%. Yếu tố chính kiểm soát hấp thu sắt ở đường tiêu hóa là số lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa khi dự trữ sắt trong cơ thể thấp và ngược lại. Tăng tạo hồng cầu cũng có thể kích thích hấp thu sắt ở đường tiêu hóa tăng gấp vài lần.

Khoảng 5 - 13% sắt trong chế độ ăn được hấp thu ở người khỏe mạnh và khoảng 10 - 30% ở người thiếu hụt sắt. Ở người lớn, hấp thu sắt từ thức ăn ở nam: khoảng 6; ở nữ khoảng 13%; khi có thai, hấp thu sắt sẽ tăng lên. Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng tăng lên ở người thiếu sắt, có thể hấp thu 60% liều điều trị muối sắt; nhưng hấp thu sắt vô cơ có thể giảm khi cho cùng với thức ăn, hoặc cùng với một số thuốc.

Sắt vô cơ được hấp thu gấp tới 2 lần sắt thức ăn. Chưa biết dạng sắt nào được hấp thu tốt, có vẻ sắt (II) được hấp thu tốt nhất. Sinh khả dụng sắt uống cũng phụ thuộc vào thành phần chế độ ăn. Sắt hem có trong thịt, thịt gia cầm và cá, dễ được hấp thu gấp 2 - 3 lần so với sắt không phải hem có ở các thực phẩm tăng cường sắt hoặc sắt trong rau cỏ.

Hấp thu sắt qua đường tiêu hóa cũng có thể tăng do sắt hem và vitamin C trong chế độ ăn và có thể bị giảm do polyphenol (thí dụ như một số rau), tanin (có trong chè), phytat (ở cám) và calci (sản phẩm sữa).

Sắt có thể được hấp thu suốt theo chiều dài của đường tiêu hóa, nhưng được hấp thu mạnh nhất ở tá tràng và đoạn đầu hỗng tràng.

Phân bố:

Sắt (II) đi qua tế bào niêm mạc đường tiêu hóa vào thẳng máu và gắn ngay vào transferrin. Transferrin vận chuyển sắt tới tủy xương và sắt được sáp nhập vào hemoglobin. Khi sắt đủ để đáp ứng nhu cầu cơ thể, đa số sắt (trên 70%) là sắt chức năng; trên 80% sắt chức năng có ở hemoglobin trong hồng cầu, số còn lại có ở myoglobin và ở enzym hô hấp trong tế bào (thí dụ như cytochrom); dưới 1% sắt toàn cơ thể có trong các enzym. Số sắt còn lại là sắt vận chuyển hay dự trữ.

Một lượng nhỏ dư thừa sắt ở trong các tế bào biểu mô có nhung mao được oxy hóa thành sắt (III), sắt (III) phối hợp với apoferitin để thành feritin và được dự trữ ở các tế bào niêm mạc, các tế bào rụng ra và đào thải qua phân. Feritin là dạng dự trữ chính của sắt (khoảng 70% ở nam và 80% ở nữ), cũng với một số lượng ít hơn dự trữ ở hemosiderin. Feritin và hemosiderin có chủ yếu ở gan, hệ thống lưới nội mô, tủy xương, lách và cơ xương; một lượng nhỏ feritin cũng có trong huyết tương. Khi cân bằng sắt âm tính kéo dài, dự trữ sắt bị cạn kiệt trước khi nồng độ hemoglobin bị giảm hoặc có thiếu hụt sắt.

Khoảng 0,15 - 0,3 mg sắt được phân bố vào sữa mẹ hàng ngày.

Chuyển giao sắt qua nhau thai được coi là một quá trình tích cực vì nó xảy ra ngược với gradient nồng độ.

Đào thải:

Chuyển hóa sắt xảy ra trong một hệ thống hầu như khép kín. Đa số sắt được giải phóng do phá hủy hemoglobin được cơ thể tái sử dụng. Lượng sắt bài tiết hàng ngày ở nam khỏe mạnh chỉ bằng 0,5 - 2 mg. Bài tiết này chủ yếu qua phân và do bong các tế bào như da, niêm mạc đường tiêu hóa, móng và tóc; chỉ một lượng vết sắt được đào thải qua mật và mồ hôi.

Chỉ định

Phòng và điều trị bệnh thiếu máu do thiếu sắt như: Sau cắt dạ dày, hội chứng suy dinh dưỡng và mang thai.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với sắt (II) sulfat.

Cơ thể thừa sắt: Bệnh mô nhiễm sắt, nhiễm hemosiderin và thiếu máu tan máu.

Hẹp thực quản, túi cùng đường tiêu hóa.

Viên sắt sulfat không được chỉ định cho trẻ dưới 12 tuổi và người cao tuổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có nghi ngờ loét dạ dày, viêm ruột hồi hoặc viêm loét ruột kết mạn.

Viên nén bao phim, giải phóng chậm trong cơ thể, gây độc cho người cao tuổi, hoặc người có chuyển vận ruột chậm.

Không uống thuốc khi nằm.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không dùng viên nén, viên nang. Chỉ dùng thuốc giọt hoặc sirô (hút qua ống).

Thời kỳ mang thai

Sắt (II) sulfat dùng được cho người mang thai khi thiếu máu do thiếu sắt và acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng được cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không thường xuyên: Một số phản ứng phụ ở đường tiêu hóa như đau bụng, buồn nôn, nôn, táo bón. Phân đen (không có ý nghĩa lâm sàng). Răng đen (nếu dùng thuốc nước): nên hút bằng ống hút.

Trong rất ít trường hợp, có thể thấy nổi ban da.

Đã thấy thông báo có nguy cơ ung thư liên quan đến dự trữ quá thừa sắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể hạn chế các ADR không thường xuyên bằng cách uống liều thấp, sau tăng dần, hoặc uống cùng một ít thức ăn (như vậy sẽ giảm hấp thu sắt).

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được hấp thu tốt hơn nếu uống lúc đói, nhưng thuốc có khả năng gây kích ứng niêm mạc dạ dày, nên thường uống thuốc trước khi ăn 1 giờ hoặc sau khi ăn 2 giờ. Uống thuốc với ít nhất nửa cốc nước. Không nhai viên thuốc khi uống.

Đối với người khó dung nạp thuốc, bắt đầu bằng liều nhỏ, chia làm nhiều liều, rồi tăng dần tới liều đích.

Liều sau đây tính theo sắt nguyên tố (đường uống):

(sắt (II) sulfat: sắt nguyên tố 200 mg/g; sắt (II) sulfat khô: sắt nguyên tố 300 mg/g)

Điều trị thiếu sắt:

Người lớn: liều điều trị thông thường uống: 50 - 100 mg/lần; 3 lần/ngày. Liều thấp hơn cũng được khuyến cáo: 60 - 120 mg/ngày nếu khó dung nạp thuốc.

Trẻ em: 3 - 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần.

Suy thận mạn, phải chạy thận nhân tạo và đang dùng epoetin alfa liệu pháp: liều hàng ngày ít nhất 200 mg sắt nguyên tố đối với người lớn, và 2 - 3 mg/kg chia làm 2 - 3 lần, đối với trẻ em.

Các triệu chứng do thiếu sắt thường được cải thiện trong vài ngày, hồng cầu lưới tăng cao nhất trong 5 - 10 ngày, nồng độ hemoglobin tăng sau 2 - 4 tuần. Trị số bình thường hemoglobin thường đạt trong vòng 2 tháng. Trong thiếu sắt nặng, phải tiếp tục điều trị khoảng 6 tháng. Nếu điều trị sắt sau 3 tuần mà không thấy chuyển biến, phải xem lại chẩn đoán, hoặc vẫn tiếp tục mất máu; hoặc thiếu máu không phải do thiếu sắt.

Dự phòng thiếu sắt:

Phụ nữ mang thai: bổ sung sắt qua chế độ ăn hàng ngày: 30 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh đủ tháng bình thường không được bú mẹ, hoặc bú mẹ một phần (nên dùng sữa tăng cường sắt): 1 mg/kg/ngày bắt đầu ngay từ khi sinh, tiếp tục trong năm đầu.

Trẻ thiếu tháng hoặc nhẹ cân: 2 - 4 mg/kg bắt đầu ít nhất 2 tháng, nên bắt đầu từ 1 tháng tuổi, liều tối đa không được vượt quá 15 mg/ngày đối với trẻ nhỏ, cân bình thường hay nhẹ cân.

Trẻ em ≥ 10 tuổi (tuổi dậy thì): nam: 2 mg/ngày; nữ: 5 mg/ngày.

Nhu cầu thay thế và chế độ ăn:

Trẻ nhỏ cho tới 6 tháng tuổi: 0,27 mg/ngày.

Trẻ 7 - 12 tháng tuổi: 11 mg/ngày; trẻ 1 - 3 tuổi: 7 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 10 mg/ngày; 9 - 13 tuổi: 8 mg/ngày; 14 - 18 tuổi: nam 11 mg/ngày, nữ 15 mg/ngày.

Nam cho mọi lứa tuổi (19 - 70 và trên 70 tuổi): 8 mg/ngày

Nữ 19 - 50 tuổi: 18 mg/ngày; nữ 51 - 70 tuổi, hoặc trên 70 tuổi: 8 mg/ngày.

Phụ nữ mang thai 14 - 50 tuổi: 27 mg/ngày.

Phụ nữ cho con bú 14 - 18 tuổi: 10 mg/ngày; 19 - 50 tuổi: 9 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp sắt với ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin.

Uống đồng thời với các thuốc kháng acid như calci carbonat, natri carbonat và magnesi trisilicat, hoặc với nước chè có thể làm giảm sự hấp thu sắt.

Sắt có thể chelat hóa với các tetracyclin và làm giảm hấp thu của cả hai loại thuốc. Sắt có thể làm giảm hấp thu của penicilamin, carbidopa/levodopa, methyldopa, các quinolon, các hormon tuyến giáp và các muối kẽm.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc dạng viên cần được tránh ẩm.

Phải để thuốc ngoài tầm với của trẻ em (nguy cơ ngộ độc).

Quá liều và xử trí

Các chế phẩm sắt vô cơ hầu hết là độc, các muối sắt đều nguy hiểm cho trẻ nhỏ. Liều độc: Dưới 30 mg Fe^{2+}/kg có thể gây độc ở mức trung bình và trên 60 mg Fe^{2+}/kg gây độc nghiêm trọng. Liều gây chết có thể là từ 80 - 250 mg Fe^{2+}/kg. Đã có thông báo một số trường hợp ngộ độc chết người ở trẻ em 1 - 3 tuổi. Liều gây chết thấp nhất cho trẻ em được thông báo là 650 mg Fe^{2+} tương đương với 3 g sắt (II) sulfat heptahydrat.

Triệu chứng: Đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy kèm ra máu, mất nước, nhiễm acid và sốc kèm ngủ gà. Lúc này có thể có một giai đoạn tưởng như đã bình phục, không có triệu chứng gì, nhưng sau khoảng 6 - 24 giờ, các triệu chứng lại xuất hiện trở lại với các bệnh đông máu và trụy tim mạch (suy tim do thương tổn cơ tim). Một số biểu hiện như: Sốt cao, giảm glucose huyết, nhiễm độc gan, suy thận, cơn co giật và hôn mê. Dễ có nguy cơ thủng ruột nếu uống liều cao. Trong giai đoạn hồi phục có thể có xơ gan, hẹp môn vị. Cũng có thể bị nhiễm khuẩn huyết do *Yersinia enterocolica.*

Điều trị

Trước tiên: Rửa dạ dày ngay bằng sữa (hoặc dung dịch carbonat). Nếu có thể, định lượng sắt - huyết thanh.

Sau khi rửa sạch dạ dày, bơm dung dịch deferoxamin (5 - 10 g deferoxamin hòa tan trong 50 - 100 ml nước) vào dạ dày qua ống thông.

Trong trường hợp lượng sắt dùng trên 60 mg/kg thể trọng, hoặc khi có triệu chứng nặng, đầu tiên phải cho deferoxamin tiêm truyền tĩnh mạch. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ đến khi hết triệu chứng và tới khi nồng độ Fe^{2+} huyết thanh giảm dưới mức 60 micromol/lít. Cần thiết có thể dùng liều cao hơn.

Nếu cần nâng cao huyết áp, nên dùng dopamin. Thẩm phân nếu có suy thận. Điều chỉnh cân bằng acid base và điện giải, đồng thời bù nước.

Thông tin quy chế

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

SELEN SULFID

Tên chung quốc tế: Selenium sulfide.

Mã ATC: D01A E13.

Loại thuốc: Thuốc chống bã nhờn và chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc ống tuýp 50 ml, 75 ml, 100 ml, 125 ml, 150 ml và 200 ml

Hỗn dịch, kem hoặc thuốc gội đầu hàm lượng 1%, 2% hoặc 2,5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Selen sulfid có tác dụng chống tăng sinh trên các tế bào biểu bì và các biểu mô nang lông, do đó làm giảm sinh sản tế bào sừng. Thuốc cũng có hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm yếu trên một số loại nấm da kể cả *Pityrosporum orbiculare* là nấm gây lang ben. Cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị gầu và viêm da tiết bã nhờn chưa được biết rõ. Thuốc có hoạt tính chống nấm *Pityrosporum ovale* là một loại nấm giống mốc sống bình thường ở da đầu. Tuy có ý kiến cho rằng *P. ovale* có thể sinh ra gầu và viêm da tiết bã nhờn, nhưng mối liên quan nhân quả giữa nấm này với các bệnh đó chưa được xác định. Selen sulfid được hấp thu vào mô biểu bì và chuyển thành ion selen và sulfid. Ion selen chẹn hệ thống enzym liên quan đến sự phát triển mô biểu bì. Selen sulfid có tác dụng kìm tế bào (chống phân bào) làm chậm tốc độ chuyển hóa của tế bào. Chế phẩm selen sulfid được dùng bôi tại chỗ để chống tiết bã nhờn và chống nấm. Thuốc có tính chất kích ứng tại chỗ.

Dược động học

Sau khi dùng tại chỗ, selen sulfid chỉ được hấp thu dưới dạng vết qua da lành, nhưng nếu dùng lâu trên da bị xây xước, trên màng niêm mạc, trên da bị viêm hoặc dùng trên diện tích rộng, sự hấp thu vào cơ thể tăng lên và có thể gây độc.

Chỉ định

Điều trị lang ben, viêm da dầu ở da đầu và điều trị gầu.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm (rất hiếm). Không dùng khi có viêm hoặc xuất tiết vì sự hấp thu vào cơ thể có thể tăng.

Thận trọng

Không dùng vào chỗ da bị xây xước hoặc vào các vùng bị viêm cấp tính hoặc có xuất tiết.

Không được dùng thuốc 2 ngày trước và sau khi nhuộm tóc hoặc uốn tóc.

Gầu thường là hậu quả của nấm da do *Pityrosporum ovale*. Do đó nếu thuốc không đạt hiệu quả, nên thử dùng ketoconazol tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết selen sulfid có gây hại cho thai khi dùng trên da người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của thuốc đến con còn chưa biết rõ.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Độc tính rất thấp nếu hạn chế được sự hấp thu vào cơ thể. Mức độ nặng theo trình tự giảm dần như sau: Kích ứng da, đôi khi tăng rụng tóc; biến màu tóc (có thể tránh hoặc giảm thiểu bằng cách gội đầu thật kỹ sau điều trị). Có thể xảy ra nhờn hoặc khô tóc và da đầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có dị ứng, phải ngừng thuốc ngay.

Tránh thuốc tiếp xúc vào mắt hoặc với vùng sinh dục và các chỗ da có nếp gấp vì có thể gây kích ứng và nóng bừng. Khi xảy ra, cần rửa kỹ bằng nước.

Selen sulfid có độc tính rất cao khi uống. Vì vậy không được uống, mà chỉ dùng bôi ngoài da.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em dưới 5 tuổi không được dùng.

Điều trị lang ben: Bôi thuốc vào vùng lang ben và xoa với một ít nước. Để 10 phút, sau đó rửa sạch. Tiến hành như trên, mỗi ngày một lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm da dầu nhờn và gầu ở da đầu: Xoa khoảng 5 - 10 ml chế phẩm vào da đầu đã làm ẩm. Để 2 - 3 phút. Gội đầu thật sạch. Lại xoa thuốc rồi lại gội thật sạch. Sau khi điều trị, rửa tay thật sạch. Tiếp tục điều trị như trên theo hướng dẫn của thầy thuốc.

Thường dùng 2 lần mỗi tuần, trong 2 tuần sẽ khống chế được bệnh. Sau đó có thể dùng thuốc thưa hơn, cụ thể là mỗi tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần, hoặc trong một số trường hợp cứ 3 tuần hoặc 4 tuần 1 lần, không nên dùng số lần quá mức độ cần thiết.

Chú ý:

Thuốc chỉ được dùng ngoài da.

Lắc kỹ thuốc trước khi dùng.

Thuốc có thể làm hư đồ trang sức, vì vậy cần tháo ra trước khi dùng thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30^{o}C. Cần đậy nút thật kín.

Quá liều và xử trí

Bôi tại chỗ: Đã xảy ra nhiễm độc do bôi thuốc lâu dài trên da đầu bị tổn thương hở ở 1 phụ nữ; các triệu chứng gồm có run, ra mồ hôi nhiều, hơi thở mùi tỏi, đau ở bụng dưới, yếu cơ, ngủ lịm, chán ăn, đôi khi nôn. Các triệu chứng hết sau 10 ngày ngừng thuốc.

Lỡ uống phải: Triệu chứng: Buồn nôn, nôn. Xử trí: gây nôn hoặc rửa dạ dày. Áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung. Có thể dùng thuốc tẩy để loại trừ thuốc được nhanh.

SOTALOL

Tên chung quốc tế: Sotalol.

Mã ATC: C07A A07.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim thuộc 2 nhóm: Nhóm III và nhóm II (thuốc chẹn β-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 80 mg, 120 mg, 160 mg hoặc 240 mg sotalol hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Sotalol hydroclorid là một thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc. Sotalol ức chế đáp ứng với kích thích adrenergic bằng cách chẹn cạnh tranh thụ thể $beta_1$-adrenergic trong cơ tim và thụ thể $beta_2$-adrenergic trong cơ trơn phế quản và mạch máu. Ngoài ra, giống như propranolol, sotalol có tác dụng chống loạn nhịp đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm II (thí dụ như chẹn thụ thể beta-adrenergic, không có hoạt tính nội tại giống thần kinh giao cảm). Tuy nhiên, không giống propranolol, sotalol không có hoạt tính ổn định màng nhưng như một dẫn chất của methan-sulfonanilid, sotalol biểu thị những tác dụng điện sinh lý đặc trưng của thuốc chống loạn nhịp nhóm III (thí dụ như kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ của tim mà không ảnh hưởng đến dẫn truyền).

Điện sinh lý: Sotalol làm chậm tần số tim, tốc độ dẫn truyền nhĩ - thất (kéo dài khoảng PR) làm tăng thời kỳ trơ chỗ nối nhĩ - thất, kéo dài khoảng QT mà không làm thay đổi khử cực thất (không có thay đổi có ý nghĩa thời gian QRS). Sotalol kéo dài thời kỳ trơ của nhĩ, thất và các đường phụ (theo chiều tiến và lùi).

Huyết động: Do tính chất chẹn beta, sotalol làm giảm lực co bóp của tim. Ngược lại, đặc tính nhóm III của sotalol có tác dụng co sợi cơ. Tuy sotalol thường dung nạp tốt về phương diện huyết động, vẫn cần phải thận trọng trong trường hợp chức năng thất bị suy giảm. Cũng giống như tất cả các thuốc chẹn beta, sotalol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ở người tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh, khi uống sinh khả dụng của sotalol là 90 - 100% và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 2,5 đến 4 giờ, đạt nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định trong vòng 2 - 3 ngày (nghĩa là, sau 5 - 6 liều, dùng 2 lần/ngày). Có một mối tương quan tốt giữa liều uống và nồng độ thuốc trong huyết tương. Sinh khả dụng giảm khoảng 20% khi uống thuốc vào bữa ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố từ 1,2 - 2,4 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương không đáng kể, giúp sotalol dễ khuyếch tán vào các mô. Sotalol qua rất ít hàng rào máu - não (nồng độ thuốc trong dịch não tủy < 10% nồng độ trong huyết tương). Sotalol qua hàng rào nhau thai. Tỷ lệ nồng độ thuốc trong máu dây nhau/máu mẹ là 1,05/1. Sotalol vào sữa mẹ rất nhiều. Tỷ lệ nồng độ trong sữa mẹ/nồng độ huyết tương là 5/1.

Chuyển hóa: Sotalol không bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương là 10 - 20 giờ ở người có chức năng thận bình thường.

Đào thải: Sotalol đào thải qua thận. 80 - 90% lượng thuốc uống được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Cần phải điều chỉnh liều khi có suy thận. Bản thân tuổi tác không làm thay đổi đáng kể dược động học của sotalol, nhưng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi, có thể làm tăng nửa đời thải trừ cuối cùng, dẫn đến tăng tích lũy thuốc. Vì sotalol không chuyển hóa qua gan lần đầu, nên không có thay đổi về độ thanh thải của sotalol ở người bệnh suy gan.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các đợt tái phát của:

Loạn nhịp nhanh thất nặng có đủ chứng cứ đe dọa tính mạng (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài mà thầy thuốc coi là rất nặng). Điều trị phải được tiến hành tại bệnh viện dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Loạn nhịp nhanh thất có triệu chứng và gây tàn phế nhưng không suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (rung nhĩ, flutter nhĩ) có đủ chứng cứ triệu chứng mà không có suy tim nhưng thấy cần thiết phải điều trị.

Vì sotalol có tiềm năng gây loạn nhịp tim, nên nói chung không nên dùng sotalol cho người có loạn nhịp ít nghiêm trọng, kể cả khi mới có triệu chứng. Không cần dùng sotalol cho người có ngoại tâm thu không triệu chứng.

Khi bắt đầu điều trị với sotalol hoặc tăng liều, cũng như với những thuốc chống loạn nhịp khác dùng điều trị những chứng loạn nhịp tim đe dọa tính mạng, phải tiến hành tại bệnh viện. Sau đó phải đánh giá đáp ứng của người bệnh bằng một phương pháp thích hợp (ví dụ, kích thích điện theo chương trình hoặc theo dõi Holter) trước khi tiếp tục điều trị người bệnh với liệu pháp kéo dài.

Những thuốc chống loạn nhịp không thấy làm tăng được thời gian sống của người bệnh loạn nhịp thất.

Chống chỉ định

Bệnh hen phế quản, nhịp chậm xoang < 50 khi thức, hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome) hoặc blốc nhĩ - thất độ II và độ III (trừ khi có máy tạo nhịp), hội chứng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải, khoảng QT lúc khởi điểm điều trị > 450 miligiây (JT ≥ 330 miligiây nếu QRS > 100 miligiây), sốc do tim, suy tim sung huyết không kiểm soát, và có tiền sử quá mẫn với sotalol. Giảm kali máu (< 4 mEq/lít) ở người bệnh bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ). Không dùng sotalol khi chưa điều trị được giảm kali huyết hoặc giảm magnesi huyết ở người bị loạn nhịp thất. Hệ số thanh thải creatinin < 40 ml/phút ở người bị loạn nhịp trên thất (rung nhĩ hoặc flutter nhĩ).

Thận trọng

Sotalol có cùng tác dụng độc tiềm tàng của những thuốc chẹn beta-adrenergic không chọn lọc khác, và phải tuân thủ những biện pháp thận trọng khi dùng những thuốc này.

Ngoài ra, khác với những thuốc chẹn beta thông thường, sotalol có thể thúc đẩy phát triển xoắn đỉnh.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng và dò liều cẩn thận, nếu dùng thuốc trong hai tuần đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đặc biệt ở những người bệnh có suy chức năng thất rõ rệt.

Không được dùng sotalol cho những người bệnh có giảm kali huyết, hoặc giảm magnesi huyết cho tới khi đã chữa trị được những mất cân bằng này, vì những bất thường về điện giải như vậy có thể làm tăng quá mức sự kéo dài khoảng QT và tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Cần đặc biệt chú ý đến cân bằng điện giải và kiềm - toan ở những người bệnh ỉa chảy nặng và kéo dài, hoặc ở những người bệnh dùng thuốc lợi tiểu đồng thời.

Phải thận trọng khi dùng sotalol đồng thời với những thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT (ví dụ, những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin, astemisol).

Phải dùng sotalol hết sức thận trọng cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang kết hợp với loạn nhịp có triệu chứng, vì thuốc có thể gây chậm xoang, nghỉ xoang hoặc ngừng xoang.

Phải dùng sotalol một cách thận trọng cho người bệnh có suy chức năng tim. Sự chẹn beta- bằng sotalol có thể có nguy cơ làm giảm lực co cơ tim và làm suy tim nặng hơn. Mặc dù phải tránh dùng những thuốc chẹn beta-adrenergic ở người có suy tim sung huyết rõ, có thể dùng sotalol một cách thận trọng, nếu cần, cho người suy tim được bù tốt (ví dụ, người được điều trị bằng glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu). Tuy nhiên, cũng cần cân nhắc là cả sotalol và glycosid trợ tim đều làm chậm dẫn truyền nhĩ - thất. Cũng phải thận trọng khi bắt đầu liệu pháp sotalol ở người có bất cứ dấu hiệu nào về rối loạn chức năng thất trái, mặc dù thuốc thường được dung nạp tốt về mặt huyết động học.

Vì thuốc chẹn beta-adrenergic có thể ức chế giãn phế quản gây nên bởi catecholamin nội sinh, không nên dùng những thuốc này cho người có co thắt phế quản (hen). Cũng không nên dùng cho người bệnh có viêm phế quản mạn hoặc khí phế thũng (giãn phế nang).

Sotalol có thể che lấp những dấu hiệu cường giáp (ví dụ, nhịp tim nhanh) và phải theo dõi chặt chẽ những người bệnh đang có hoặc nghi ngờ nhiễm độc do tuyến giáp vì việc ngừng đột ngột chẹn beta - adrenergic có thể thúc đẩy phát triển cơn cường giáp.

Vì sotalol cũng có thể che lấp một số dấu hiệu và triệu chứng của giảm glucose huyết cấp, phải dùng thận trọng thuốc này cho người bệnh đái tháo đường, đặc biệt cho những người có bệnh không ổn định hoặc dễ bị hạ glucose huyết. Cũng phải dùng thận trọng sotalol cho người có tiền sử về những cơn hạ glucose huyết tự phát.

Sotalol phải được dùng thận trọng ở người bệnh đại phẫu thuật phải gây mê. Sự cần thiết phải ngừng điều trị thuốc chẹn beta trước khi phẫu thuật lớn còn đang bàn cãi. Đã có trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng kéo dài và khó làm cho tim đập trở lại hoặc duy trì tim đập ở một số người bệnh dùng thuốc chẹn beta. Nếu người bệnh tiếp tục dùng sotalol trước khi phẫu thuật, cần đặc biệt thận trọng, nếu dùng những thuốc mê gây suy giảm cơ tim (ví dụ, cyclopropan, ether, triclorethylen), và nên dùng liều sotalol thấp nhất có thể được.

Trong khi dùng những thuốc chẹn beta như sotalol, những người bệnh có tiền sử phản vệ đối với những dị nguyên khác nhau có thể có một phản ứng nặng hơn khi cho dùng lặp lại thuốc chẹn beta với mục đích chẩn đoán, điều trị, hoặc do rủi ro, và như vậy có thể không đáp ứng với những liều epinephrin thường dùng để điều trị phản ứng này.

Ngừng đột ngột sotalol có thể làm trầm trọng thêm những triệu chứng đau thắt ngực và/hoặc thúc đẩy phát triển nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất ở người bệnh có bệnh động mạch vành, hoặc có thể thúc đẩy cơn cường giáp ở người bệnh có nhiễm độc giáp.

Trong những thử nghiệm lâm sàng về sotalol, nguy cơ toàn bộ về tử vong do tim tăng theo tuổi.

Nhịp chậm xoang nhẹ xảy ra ở phần lớn trẻ nhỏ và sự mệt mỏi, đòi hỏi phải ngừng thuốc ở một số ít người bệnh, đặc biệt đã xảy ra ở nhiều trẻ em dùng sotalol.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng sotalol ở người mang thai, nhưng đã chứng minh thuốc đi vào nhau thai và có trong nước ối. Sotalol có thể gây nhịp tim chậm ở thai và trẻ sơ sinh. Theo nguyên tắc, tránh không dùng sotalol ở ba tháng cuối cùng và khi đẻ, trừ khi có những lý do đặc biệt cần phải sử dụng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Sotalol được phân bố vào sữa mẹ, nồng độ thuốc trong sữa khoảng 2,5 - 5,5 lần nồng độ thuốc trong huyết thanh của mẹ cùng thời gian. Vì sotalol có tiềm năng gây tác dụng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ, cần cân nhắc nên ngừng cho con bú hoặc mẹ ngừng uống thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan trọng nhất là xoắn đỉnh và những loạn nhịp thất nghiêm trọng mới xuất hiện.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Mệt mỏi, chóng mặt, lú lẫn, bồn chồn, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Tim mạch: Nhịp tim chậm, đau ngực, đánh trống ngực, suy tim sung huyết, giảm tuần hoàn ngoại biên, phù, điện tâm đồ khác thường, giảm huyết áp, gây loạn nhịp tim, ngất.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, dị cảm.

Hô hấp: Khó thở, những vấn đề về đường hô hấp trên, hen.

Da: Ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm khả năng tình dục.

Huyết học: Chảy máu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hiện tượng Raynaud.

Da: Da đỏ, da bong vẩy, hoại tử da nếu thuốc thoát mạch.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Khác: Toát mồ hôi, lạnh chi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sotalol có thể làm cho người bệnh đang điều trị loạn nhịp tim có biểu hiện xấu đi, hoặc gây loạn nhịp mới ở một số người bệnh, vì vậy cần đánh giá lâm sàng và làm điện tâm đồ trước và trong khi điều trị với sotalol để theo dõi sự xuất hiện của loạn nhịp và xác định sự cần thiết tiếp tục điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Tránh để tích lũy quá mức thuốc ở người bệnh suy thận bằng cách điều chỉnh liều cho phù hợp, và như vậy có thể làm giảm nguy cơ gây loạn nhịp.

Vì thuốc có tiềm năng gây loạn nhịp và vì tính chất đe dọa tính mạng của người bệnh loạn nhịp tim, thuốc chỉ được dùng để điều trị tại bệnh viện.

Cũng như với những thuốc chẹn beta-adrenergic khác, có thể làm mất những tác dụng của sotalol bằng cách dùng những thuốc chủ vận beta (ví dụ, dobutamin, isoproterenol).

Cần báo cho người bệnh đang dùng sotalol (đặc biệt những người có bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim) là không nên dùng gián đoạn hoặc ngừng việc điều trị một cách đột ngột mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.

Trong quá trình điều trị, khi cần giảm liều dùng sotalol, nên giảm dần liều trong 1 - 2 tuần. Nếu cơn đau thắt ngực tăng lên hoặc thiểu năng mạch vành cấp tính tiến triển sau khi dùng gián đoạn hoặc ngừng điều trị bằng sotalol, phải nhanh chóng điều trị trở lại bằng thuốc này, ít nhất cũng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cũng như đối với các thuốc chống loạn nhịp khác, phải bắt đầu điều trị sotalol từ liều thấp và tăng dần liều (tại bệnh viện có phương tiện theo dõi và đánh giá

nhịp tim). Chỉ được dùng sotalol sau khi đã đánh giá lâm sàng đầy đủ, và phải xác định liều lượng sotalol cho từng người bệnh trên cơ sở đáp ứng điều trị và dung nạp. Tác dụng gây loạn nhịp tim có thể xảy ra không những khi bắt đầu điều trị, mà cả mỗi khi tăng liều.

Phải điều chỉnh liều sotalol từng bước, tăng liều cách nhau 2 - 3 ngày để đạt nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định và để theo dõi QT. Điều chỉnh liều từng bước giúp ngăn ngừa sử dụng liều cao hơn mức cần thiết để kiểm soát loạn nhịp tim.

Loạn nhịp nhanh thất đe dọa tính mạng: Liều bắt đầu được khuyến cáo là 80 mg/lần, ngày 2 lần. Nếu cần thiết, có thể tăng dần liều tới 240 - 320 mg/ngày chia làm nhiều liều nhỏ (120 - 160 mg/lần ngày 2 lần) sau khi đã đánh giá hiệu quả lâm sàng (thí dụ kích thích điện theo chương trình PES, Holter) và độ an toàn (thí dụ QT, tần số tim, điện giải đồ) trước khi tăng để tránh nguy cơ gây thêm loạn nhịp. Cách 3 ngày mới tăng liều để sotalol đạt được nồng độ ổn định. Liều duy trì thông thường ở người lớn: 160 - 320 mg/ngày chia làm 2 lần. Đối với bệnh nhân có loạn nhịp thất kháng trị đe dọa tính mạng, liều có thể tăng tới 480 - 640 mg/ngày chia làm 2 lần. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi hại vì với liều cao, dễ có nguy cơ nhiễm độc nặng.

Loạn nhịp nhanh trên thất: Phải điều chỉnh liều cẩn thận cho từng người bệnh tùy theo chức năng thận và khoảng QT. Điều trị cấp rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài ở người lớn có chức năng thận bình thường (hệ số thanh thải creatinin trên 60 ml/phút) và QT gần bình thường (450 milligiây hoặc dưới): 80 mg/lần ngày 2 lần. Nếu quên uống 1 liều, chỉ được uống liều sau, không được uống gấp đôi liều vì có nguy cơ gây loạn nhịp do sotalol. Không khuyến cáo điều trị cho người bệnh có QT kéo dài lúc khởi điểm điều trị (vượt quá 450 milligiây) vì có thể gây loạn nhịp mới (thí dụ xoắn đỉnh). QT phải được xác định 2 - 4 giờ sau khi uống mỗi liều. Đối với bệnh nhân nội trú có chức năng thận bình thường, phải ngừng hoặc giảm liều sotalol khi thấy QT bằng hoặc hơn 500 milligiây. QT kéo dài liên quan đến liều dùng.

Nếu người bệnh được kiểm soát tốt, (thí dụ rung nhĩ hoặc flutter nhĩ không tái phát) trong 3 ngày đầu có giám sát với liều 80 mg 2 lần mỗi ngày và QT dưới 500 milligiây thì có thể cho bệnh nhân ra ngoại trú với điều trị hiện tại. Nếu rung nhĩ hoặc flutter nhĩ tái phát trở lại trong thời gian bắt đầu điều trị, có thể tăng dần liều sau khi đánh giá thích hợp cho tới liều 120 hoặc 160 mg ngày 2 lần (liều tối đa được khuyến cáo). Cách 3 ngày mới cho tăng liều. Không khuyến cáo liều trên 160 mg ngày 2 lần vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Một trong những mục tiêu điều trị rung nhĩ hoặc flutter nhĩ kéo dài, dai dẳng là để phòng huyết khối tắc mạch. Cần phải cho liệu pháp chống đông máu bổ trợ.

Liều duy trì: Khi ra viện, phải định kỳ đo hệ số thanh thải creatinin và khoảng QT. Nếu QT bằng 520 milligiây hoặc dài hơn hoặc nếu khoảng JT bằng 430 milligiây hoặc dài hơn ở người bệnh có khoảng QRS vượt quá 100 milligiây, phải giảm liều sotalol và phải giám sát người bệnh cho tới khi QT < 500 milligiây hoặc

JT < 430 milligiây. Nếu QT bằng 520 milligiây hoặc dài hơn ở liều duy trì thấp nhất 80 mg ngày 2 lần, phải ngừng thuốc.

Liều dùng trong suy thận

Vì sotalol được bài xuất chủ yếu qua nước tiểu và vì nửa đời thải trừ cuối cùng của thuốc kéo dài trong suy thận, cần phải thay đổi khoảng cách thời gian dùng thuốc (thời gian giữa hai liều chia nhỏ) khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 60 ml/phút, như sau:

Nếu độ thanh thải creatinin lớn hơn 60 ml/phút thì khoảng cách là 12 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 30 - 59 ml/phút thì khoảng cách là 24 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin là 10 - 29 ml/phút thì khoảng cách là 36 - 48 giờ.

Nếu độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút thì tùy thuộc từng cá nhân người bệnh.

Ở người bệnh suy thận, nửa đời thải trừ cuối cùng của sotalol tăng, nên chỉ thực hiện mỗi lần tăng liều mới sau khi đã dùng nhắc lại liều cũ ít nhất 5 hoặc 6 lần ở khoảng cách thời gian thích hợp đối với mức độ suy thận. Cần thận trọng khi dùng sotalol cho bệnh nhân lọc máu thận nhân tạo vì nửa đời đào thải ở người vô niệu có thể kéo dài (tới 69 giờ). Tuy nhiên, vì thuốc một phần được loại bỏ do lọc máu thận nhân tạo, nên sau khi lọc máu xong, nồng độ sotalol trong huyết tương thường trở lại. Các bệnh nhân này cần phải được giám sát chặt về hiệu quả điều trị loạn nhịp (thay đổi về tần số tim, và/hoặc khoảng QT.)

Thay thuốc đã dùng bằng sotalol

Trước khi bắt đầu dùng sotalol (thuốc mới), thường phải ngừng liệu pháp chống loạn nhịp trước đó (với sự theo dõi cẩn thận) trong thời gian dài ít nhất bằng 2 - 3 lần nửa đời của thuốc cũ trong huyết tương, nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh cho phép.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp tim: Không dùng đồng thời sotalol với những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, như disopyramid, quinidin và procainamid và những thuốc chống loạn nhịp nhóm III khác (ví dụ, amiodaron), vì những thuốc này có khả năng kéo dài thời kỳ trơ.

Digoxin: Thường gây loạn nhịp tim nhiều hơn ở những người bệnh dùng đồng thời digoxin và sotalol; không rõ đó là một tương tác thuốc hoặc là do liên quan đến suy tim sung huyết, một yếu tố về nguy cơ dễ gây loạn nhịp tim, ở những người bệnh dùng digoxin.

Thuốc chẹn calci: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với thuốc chẹn calci vì có thể có những tác dụng hiệp đồng trên dẫn truyền nhĩ - thất hoặc trên chức năng tâm thất. Hơn nữa, việc sử dụng đồng thời những thuốc này có thể có tác dụng hiệp đồng trên huyết áp, có thể dẫn đến hạ huyết áp.

Thuốc làm mất catecholamin: Sử dụng đồng thời những thuốc làm mất catecholamin, như reserpin và guanethidin, với một thuốc chẹn beta có thể gây giảm

quá mức trương lực thần kinh giao cảm lúc nghỉ. Do đó phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được điều trị bằng sotalol đồng thời với một thuốc làm mất catecholamin về biểu hiện hạ huyết áp và/hoặc về nhịp tim chậm mạnh có thể gây ngất.

Insulin và những thuốc uống chống đái tháo đường: Có thể xảy ra tăng glucose huyết, và cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Triệu chứng hạ glucose huyết có thể bị che lấp.

Thuốc kích thích thụ thể beta$_2$: Có khi phải tăng liều thuốc kích thích beta như: Salbutamol, terbutalin và isoprenalin khi dùng đồng thời với sotalol.

Clonidin: Thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng tăng huyết áp cao trở lại (đôi khi thấy sau khi ngừng clonidin), do đó, cần thận trọng khi ngừng clonidin ở người bệnh dùng đồng thời sotalol.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Phải thận trọng khi dùng kết hợp sotalol với những thuốc khác được biết có tác dụng kéo dài khoảng QT như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, terfenadin và astemizol.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén sotalol được bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 - 30^{o}C).

Quá liều và xử trí

Quá liều cố ý hoặc ngẫu nhiên với sotalol hiếm dẫn đến tử vong.

Dấu hiệu thường gặp nhất của quá liều là: Nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, co thắt phế quản và hạ glucose huyết. Trong những trường hợp quá liều cố ý, với liều rất lớn (2 - 16 g) sotalol, đã thấy những dấu hiệu lâm sàng sau: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm, suy tâm thu, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, và ngoại tâm thu thất. Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng điều trị bằng sotalol và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Vì sotalol không liên kết với protein, có thể áp dụng thẩm tách máu để làm giảm nồng độ sotalol trong huyết tương. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh cho đến khi khoảng QT trở về bình thường và tần số tim trở lại mức trên 50 nhịp đập trong một phút. Ngoài ra, nếu cần, có thể áp dụng những biện pháp điều trị sau đây:

Nhịp tim chậm hoặc suy tâm thu: Atropin, một thuốc kháng cholinergic khác, một thuốc kích thích beta-adrenergic hoặc tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Blốc tim (độ hai và độ ba): Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch.

Hạ huyết áp (phụ thuộc vào những yếu tố kết hợp): isoproterenol hoặc norepinephrin.

Co thắt phế quản: Aminophylin hoặc khí dung thuốc kích thích thụ thể beta$_2$.

Xoắn đỉnh: Tạo nhịp tim qua tĩnh mạch, magnesi sulfat, kali. Isoproterenol (trừ khi bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh).

Thông tin quy chế

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

TAMOXIFEN

Tên chung quốc tế: Tamoxifen.

Mã ATC: L02B A01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 10 mg, 20 mg tamoxifen (dưới dạng muối citrat).

Thuốc nước để uống: tamoxifen (dưới dạng muối citrat) 10 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tamoxifen là chất kháng estrogen không steroid. Ở người, tamoxifen tác dụng chủ yếu như thuốc kháng estrogen, ức chế tác dụng của estrogen nội sinh, có lẽ bằng cách gắn với thụ thể oestrogen. Tuy nhiên, kết quả lâm sàng cho thấy thuốc này có hiệu quả ở những khối u không có liên quan với thụ thể oestrogen, điều đó cho thấy còn có một số cơ chế tác dụng khác. Người ta thừa nhận rằng, tamoxifen cũng có một số tác dụng giống oestrogen trên một số bộ phận cơ thể, bao gồm màng trong tử cung, xương và lipid máu.

Tamoxifen được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng liều duy nhất đạt được sau 4 - 7 giờ. Nồng độ tamoxifen trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 - 6 tuần dùng thuốc liên tục (40 mg hàng ngày). Có sự thay đổi rất nhiều giữa những người dùng thuốc về nồng độ tamoxifen trong huyết thanh sau khi dùng liều duy nhất và về trạng thái ổn định sau khi dùng liên tục. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết thanh (> 99%).

Tamoxifen được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP34A, CYP2C9 và CYP2D6 của cytochrom P_{450}. Thuốc chuyển hóa chủ yếu thành N-desmethyltamoxifen và thành chất chuyển hóa ít hơn, 4-hydroxytamoxifen. Cả hai chất chuyển hóa này có thể chuyển hóa tiếp thành 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen, vẫn giữ được ái lực cao với thụ thể oestrogen. Thuốc mẹ có nửa đời cuối cùng là 7 ngày, trong khi nửa đời của N-desmethyltamoxifen là 14 ngày. Sau chu trình gan - ruột, glucuronid và những chất chuyển hóa khác bài tiết qua phân; thuốc bài tiết qua nước tiểu rất ít.

Chỉ định

Điều trị nội tiết ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ.

Điều trị hỗ trợ ung thư vú phụ thuộc estrogen ở phụ nữ và được bổ sung thêm hóa trị liệu ở một số trường hợp chọn lọc. Thuốc đã được dùng để điều trị hỗ trợ cho phụ nữ có nguy cơ cao tái phát sau khi đã được điều trị ung thư vú tiên phát. Tamoxifen còn được dùng để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh do không phóng noãn.

Chống chỉ định

Đang mang thai.

Quá mẫn với tamoxifen.

Loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tăng lipoprotein huyết đã có từ trước.

Bệnh gan.

Bệnh nhi (do tính an toàn và hiệu quả của tamoxifen chưa được xác định ở lứa tuổi này).

Khi dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh cần theo dõi thận trọng vì thuốc gây phóng noãn.

Tamoxifen gây tăng biến đổi ở nội mạc tử cung (quá sản, polyp, ung thư) và sarcoma tử cung. Cần theo dõi và khám nếu có chảy máu ở âm đạo, kinh nguyệt bất thường, đau căng vùng bụng dưới ở người dùng tamoxifen.

Thời kỳ mang thai

Đã có thông báo về hiện tượng sảy thai tự phát, khuyết tật khi sinh, bào thai bị chết và chảy máu âm đạo khi sử dụng tamoxifen trong thời gian mang thai, vì vậy không được sử dụng tamoxifen cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết tamoxifen có tiết vào sữa người hay không, vì vậy không được sử dụng cho người cho con bú. Cần quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có cân nhắc đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung tamoxifen được dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn ít hơn nhiều so với estrogen và androgen. Thường gặp nhất là nóng đỏ bừng, buồn nôn và nôn, có thể chiếm tỷ lệ tới 25% người dùng thuốc và hiếm khi nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng cân, cơn bốc hỏa. Kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo, phù hoặc tiết dịch âm đạo, ngứa âm hộ, mẩn đỏ và khô da. Đau tăng và tái phát đau ở khối u hay xương có thể là dấu hiệu của đáp ứng thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tăng calci huyết, đôi khi nặng, ở người bệnh có di căn xương, chóng mặt, nhức đầu, trầm cảm, lú lẫn, mệt và co cơ. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, chán ăn, rụng tóc, viêm da, tắc mạch huyết khối, tắc mạch phổi, ứ dịch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Nhìn mờ và mất thị lực, viêm giác mạc, bệnh lý võng mạc và đục giác mạc. Thay đổi lipid huyết, thay đổi nồng độ enzym gan, ứ mật, viêm gan, hoại tử gan, lạc chỗ nội mạc tử cung, u xơ tử cung.

Ở đàn ông dùng tamoxifen: Nhức đầu, buồn nôn, nôn, nổi mẩn da, khô da, đau nhức xương, giảm ham muốn tình dục, rụng tóc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi điều trị bằng tamoxifen cho người bệnh, cần định kỳ:

Đếm công thức máu.

Thử chức năng gan.

Theo dõi triglycerid và cholesterol huyết thanh ở người bệnh có tăng lipoprotein huyết từ trước.

Khi dùng tamoxifen, phụ nữ cần báo cáo cho thầy thuốc biết bất kỳ biểu hiện nào như kinh nguyệt không đều, chảy máu âm đạo không bình thường hoặc đau/tức khung chậu. Cần thẩm tra ngay nguyên nhân của những tác dụng này.

Nếu người bệnh phàn nàn về thị lực không bình thường trong khi điều trị bằng tamoxifen thì cần kiểm tra kỹ về độc tính có thể có đối với mắt.

Liều lượng và cách dùng

Tamoxifen được uống ở dạng citrat. Lượng thuốc được tính theo tamoxifen base.

Điều trị ung thư vú:

Thông thường là 20 mg mỗi ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần. Có thể dùng tới 40 mg mỗi ngày, nhưng không thấy có thêm lợi ích.

Điều trị vô sinh do không phóng noãn:

Ở phụ nữ có kinh nguyệt đều nhưng không phóng noãn: đợt điều trị đầu tiên là 20 mg/ngày, uống vào các ngày thứ 2, 3, 4 và 5 của vòng kinh. Nếu không kết quả (dựa vào theo dõi nhiệt độ cơ bản hoặc ít chất nhày cổ tử cung trước khi phóng noãn) có thể sử dụng tới 40 mg rồi 80 mg/ngày trong các đợt điều trị sau đó.

Ở phụ nữ có kinh không đều, đợt điều trị đầu tiên có thể bắt đầu vào bất kỳ ngày nào. Nếu không có dấu hiệu phóng noãn thì tiếp tục điều trị đợt thứ hai, bắt đầu 45 ngày sau đó, với liều tăng lên như trên. Nếu có đáp ứng, đợt điều trị tiếp theo bắt đầu vào ngày thứ 2 của vòng kinh.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời tamoxifen với chất chống đông loại coumarin vì gây tăng tác dụng chống đông đáng kể.

Bromocriptin làm tăng nồng độ tamoxifen trong huyết thanh

Thuốc loại estrogen có thể làm giảm tác dụng điều trị của tamoxifen.

Alopurinol làm tăng độc tính lên gan của tamoxifen.

Rifampicin, aminoglutethimid làm giảm nồng độ tamoxifen trong huyết thanh.

Tamoxifen làm giảm nồng độ letrozol trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín, ở nơi mát (20 - 25°C), khô và tránh ánh sáng mạnh.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là độc tính thần kinh cấp với các biểu hiện như run, tăng phản xạ, loạng choạng, mệt, chóng mặt. Những triệu chứng này xảy ra trong vòng 3 - 5 ngày khi bắt đầu dùng thuốc và hết trong vòng 2 - 5 ngày sau khi ngừng thuốc. Điều đó xảy ra ở người bệnh dùng liều tấn công lớn hơn 400 mg/m^2 và sau đó dùng liều duy trì 150 mg/m^2 mỗi lần, uống 2 lần/ngày.

Chưa có điều trị đặc hiệu khi quá liều, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

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

TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir.

Mã ATC: J05A F07.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 loại thuốc kháng retrovirus: Tenofovir, emtricitabin: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir disoproxil fumarat và 200 mg emtricitabin.

Viên nén kết hợp 3 loại thuốc kháng retrovirus: Tenofovir, emtricitabin, efavirenz: Mỗi viên chứa 300 mg tenofovir, 200 mg emtricitabin và 600 mg efavirenz.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ I ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE_{50}) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT_4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra *in vitro*, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi cho người bị HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogam/ml sau khi uống 300 mg được 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng ở người đói là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Nửa đời thải trừ là 12 - 18 giờ. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thẩm phân máu loại bỏ thuốc ra khỏi máu được.

Chỉ định

Nhiễm HIV-1 ở người lớn trên 18 tuổi: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dự phòng cho các cán bộ y tế phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viêm gan B mạn tính ở người lớn trên 18 tuổi có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng ALT kéo dài, viêm gan hoạt động và/hoặc có mô xơ gan được chứng minh bằng tổ chức học.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân.

Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về bệnh gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng đối với người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh có thêm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên. Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng ở người bệnh này.

Phải dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giảm liều. Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần 1 lần làm xét nghiệm trong năm đầu điều trị, và sau đó cứ 3 tháng 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần, và phải điều chỉnh khoảng cách cho các liều, hoặc phải ngừng thuốc.

Phải theo dõi các bất thường về xương, vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, phải theo dõi xương ở người có bệnh sỏi bị gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir và emtricitabin phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Khi dùng chế phẩm có chứa tenofovir, emtricitabin và efavirenz phải chú ý đến các tác dụng phụ của từng thành phần riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ tenofovir có vào sữa không. Tuy nhiên, người mẹ dùng tenofovir để điều trị HIV không được cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mỏi cơ, nhức đầu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, chướng hơi, mất cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm phosphat huyết.

Hóa sinh: Làm tăng kết quả xét nghiệm ALT, AST, glucose niệu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc (nhất là khi dùng liều cao).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ).

Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận.

Viêm tụy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên tenofovir disoproxil fumarat hoặc viên kết hợp tenofovir và emtricitabin được uống ngày một lần. Cả hai loại viên nén đều có thể uống vào lúc no hay lúc đói.

Viên nén kết hợp ba loại thuốc tenofovir, emtricitabin, efavirenz được uống xa bữa ăn, tốt nhất vào lúc tối trước khi đi ngủ để đỡ chịu tác dụng phụ của efavirenz lên hệ thần kinh trung ương. Nếu dùng viên tenofovir đơn thuần thì không được dùng các loại viên kết hợp có chứa tenofovir.

Nếu dùng đồng thời tenofovir với viên nang didanosin giải phóng chậm thì phải uống các thuốc vào lúc đói hoặc sau bữa ăn nhẹ (không quá 400 kcal, không quá 20% mỡ); ngoài ra phải giảm liều didanosin.

Thuốc phải được uống đúng giờ, các lần uống thuốc cách đều nhau. Nếu quên uống thì phải uống ngay. Nhưng nếu đã đến gần lúc phải uống thuốc thì thôi, không uống gộp 2 liều một lúc hoặc uống thêm liều.

Liều lượng:

Liều lượng tenofovir disoproxil fumarat được tính theo tenofovir dinatri fumarat.

Điều trị nhiễm HIV: Liều tenofovir disoproxil fumarat dùng cho người lớn là 300 mg, ngày 1 lần. Phải dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Phòng nhiễm HIV cho người lớn bị phơi nhiễm với HIV-1: Phải dùng tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thật sớm, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm. Liều tenofovir disoproxil fumarat là 300 mg/ngày và trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.

Ghi chú: Xem các phác đồ điều trị nhiễm HIV. Chưa có số liệu về liều, độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi và ở người cao tuổi trên 65 tuổi.

Viêm gan B mạn tính: Liều khuyến cáo: Uống tenofovir disoproxil fumarat viên 300 mg, ngày uống 1 viên. Thời gian ngừng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ. Có thể ngừng:

Ở người bệnh có AgHBe (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (AgHBe (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng -HBe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát nào muộn.

Ở người bệnh có AgHBe (-), không xơ gan: Điều trị phải kéo dài cho tới khi huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc cho tới khi thấy thuốc không còn tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại đều đặn để xác định xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh không.

Nếu ngừng tenofovir disoproxil fumarat ở người bệnh bị viêm gan B mạn tính đồng thời có nhiễm HIV, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện tất cả những dấu hiệu nặng lên của viêm gan.

Điều trị phải do thầy thuốc có kinh nghiệm. Nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV cho các người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat. Thuốc chưa được nghiên cứu cho trẻ em dưới 18 tuổi và người cao tuổi trên 65 tuổi.

Tương tác thuốc

Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.

Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương.

Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương. Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống tenofovir trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau khi uống didanosin 1 giờ.

Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.

Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ tenofovir và làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc kia do tranh chấp đường đào thải.

Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

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

Tương kỵ

Chưa có dữ liệu về tương kỵ thuốc.

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân toan tự sát bằng thuốc.

Thông tin quy chế

Tenofovir có trong Danh mục thuốc chữa bệnh chủ yếu dùng tại các cơ sở khám chữa bệnh, năm 2008.

THAN HOẠT

Tên chung quốc tế: Activated chacoal.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Mã ATC: A07B A01.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; viên nén 250 mg, 500 mg.

Dạng lỏng: 12,5 g (60 ml); 25 g (120 ml) với dung môi là nước hoặc sorbitol hoặc propylen glycol.

Bột để pha hỗn dịch: 15 g, 30 g, 40 g, 120 g, 240 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Than hoạt có thể hấp phụ được nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ. Khi dùng đường uống, than hoạt làm giảm sự hấp thu của những chất này, do đó được dùng trong nhiều trường hợp ngộ độc cấp từ đường uống. Để có hiệu quả cao nhất, sau khi đã uống phải chất độc, cần uống than hoạt càng sớm càng tốt. Tuy nhiên, than hoạt vẫn có thể có hiệu lực vài giờ sau khi uống phải một số thuốc chậm hấp thu do nhu động của dạ dày giảm hoặc có chu kỳ gan - ruột hoặc ruột - ruột. Khi được uống làm nhiều liều, than hoạt tạo ra và duy trì chênh lệch nồng độ ở thành ống tiêu hóa, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho các chất độc khuếch tán thụ động từ máu vào lòng ruột và được than hấp phụ. Bằng cách này, than hoạt ngăn chu kỳ ruột - gan, ruột - ruột và làm tăng tốc độ đào thải chất độc khỏi cơ thể (thẩm phân dạ dày - ruột). Dùng than hoạt nhắc lại nhiều lần làm tăng thải qua phân những thuốc như glycosid trợ tim, barbiturat, salicylat, theophylin.

Than hoạt không có giá trị trong điều trị ngộ độc acid và kiềm mạnh. Than hoạt cũng không dùng để giải độc muối sắt, cyanid, malathion, dicophan, lithi, một số dung môi hữu cơ như ethanol, methanol hoặc ethylen glycol, vì khả năng hấp phụ quá thấp.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy than hoạt không chống ỉa chảy, không làm thay đổi số lần đi ngoài, không làm thay đổi lượng phân hoặc rút ngắn thời gian ỉa chảy, do vậy không nên dùng than hoạt trong điều trị ỉa chảy cấp cho trẻ em.

Than hoạt không được hấp thu qua đường tiêu hóa và được thải nguyên dạng theo phân.

Chỉ định

Điều trị cấp cứu ngộ độc do thuốc hoặc hóa chất, như paracetamol, aspirin, atropin, các barbiturat, dextropropoxyphen, digoxin, nấm độc, acid oxalic, phenol, phenylpropanolamin, phenytoin, strychnin và thuốc chống trầm cảm nhân 3 vòng.

Hấp phụ các chất độc do vi khuẩn bài tiết ra ở đường tiêu hóa trong bệnh nhiễm khuẩn.

Than hoạt còn được dùng trong chẩn đoán rò đại tràng, tử cung.

Phối hợp với một số thuốc khác chữa đầy hơi, khó tiêu, trướng bụng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng than hoạt khi đã dùng thuốc chống độc đặc hiệu, ví dụ như methionin.

Không dùng khi bị ngộ độc muối kim loại (sắt, lithi…), chất gây loét, rượu, clofenotan (DDT, dicophan), malathion, các chế phẩm từ dầu mỏ.

Chống chỉ định đối với người chuẩn bị được nội soi, người bị tắc ruột, người hay bị sặc.

Thận trọng

Than hoạt có thể hấp phụ và giữ lại các thuốc được dùng thêm cho những trường hợp trầm trọng.

Thức ăn có thể hạn chế khả năng hấp phụ của than.

Không dùng than hoạt phối hợp với sorbitol cho người bệnh không dung nạp fructose và cho trẻ em dưới 1 tuổi.

Tránh dùng khi có giảm nhu động ruột, có nguy cơ bị tắc, chảy máu, thủng ở đường tiêu hóa, bệnh nhân mới bị mổ.

Thận trọng với người có rối loạn điện giải hay mất nước, huyết áp thấp.

Thời kỳ mang thai

Thuốc an toàn khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Than hoạt không bài tiết qua sữa mẹ, có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Than hoạt nói chung ít độc.

Thường gặp: Nôn, táo bón, phân đen.

Hiếm gặp: Hít hoặc trào ngược than hoạt vào phổi ở người nửa tỉnh nửa mê, đặc biệt khi rút ống thông hoặc khi dùng chất gây nôn, hoặc đặt nhầm ống thông. Trường hợp này gây biến chứng phổi nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Tắc ruột chỉ xảy ra khi dùng nhiều liều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hướng dẫn người bệnh uống thuốc chậm vì uống nhanh sẽ tăng gây nôn.

Khi có nôn, có thể cho dùng than hoạt bằng truyền nhỏ giọt liên tục vào ruột với liều 15 - 25 g/giờ.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngộ độc cấp: phải dùng sau khi ngộ độc càng sớm càng tốt

Người lớn, trẻ trên 13 tuổi: Liều một lần trung bình khoảng 50 g (25 - 100 g). Khuấy trong 250 ml nước, lắc kỹ trước khi uống. Có thể dùng ống thông vào dạ dày. Nếu nhiễm độc nặng (hoặc biết chậm), thì nhắc lại nhiều lần từ 25 - 50 g, cách nhau từ 4 - 6 giờ. Có thể phải kéo dài tới 48 giờ.

Trẻ em: Liều lượng căn cứ vào khả năng chứa của dạ dày. Trên thực tế, thường là 0,5 - 1 g/kg. Liều không được quá 3 g/kg. Trường hợp nặng hoặc biết chậm có thể lặp lại 4 - 6 giờ sau. Để dễ uống, có thể pha thêm saccarin, đường hoặc sorbitol. Trẻ nhỏ dùng than hoạt cần được bác sĩ theo dõi cân bằng nước và điện giải.

Tương tác thuốc

Than hoạt làm giảm hấp thu của nhiều thuốc từ đường tiêu hóa và do vậy tránh dùng đồng thời thuốc điều trị đường uống. Trong xử lý ngộ độc cấp, nên dùng các thuốc phối hợp theo đường tiêm. Than hoạt làm giảm tác dụng của các thuốc gây nôn. Nếu có chỉ định, phải gây nôn trước khi dùng than hoạt.

Độ ổn định và bảo quản

Than hoạt có thể hấp phụ không khí nên cần bảo quản trong bao bì thật kín.

Thông tin quy chế

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

THIOPENTAL

Tên chung quốc tế: Thiopental.

Mã ATC: N01A F03, N05C A19.

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc chai 0,5 g; 1 g; 2,5 g; 5 g bột đông khô màu vàng, kèm một ống hoặc chai nước cất vô khuẩn (20 ml, 40 ml, 100 ml hoặc 200 ml) để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thiopental là một thiobarbiturat tiêm tĩnh mạch có tác dụng gây mê rất ngắn. Thuốc gây mê nhưng không có tác dụng giảm đau. Mê xảy ra sau khoảng 30 - 40 giây. Nếu dùng liều thấp một lần thì tỉnh lại sau 30 phút. Tiêm nhiều lần, thời gian mê dài hơn do thuốc tích lũy. Thuốc có tác dụng ức chế hô hấp và tuần hoàn, nên dễ gây thở kém và tụt huyết áp.

Dược động học

Mặc dù gắn nhiều với protein (85%), nhưng thiopental nhanh chóng qua được hàng rào máu - não. Sau một liều gây mê tĩnh mạch duy nhất, mê xảy ra sau 10 - 20 giây (đó là thời gian để thuốc đi từ cánh tay lên đến não). Mức độ mê có thể còn tăng cho đến 40 giây, sau đó giảm dần và sau 20 - 30 phút thì tỉnh lại. Khi dùng liều quá lớn hoặc tiêm nhắc lại thì cần phải sau nhiều giờ mới tỉnh lại. Thể tích phân bố là 2,3 lít/kg.

Thiopental chuyển hóa chậm thành hydroxy - thiopental ở gan rồi sau đó xảy ra các phản ứng liên hợp. Chỉ 0,3% thải trừ dưới dạng không bị biến đổi qua nước tiểu. Mỗi giờ có khoảng 11 - 15% liều dùng bị chuyển hóa. Nửa đời trong huyết tương khoảng 9 giờ. Độ thanh thải là 3,9 ml/phút/kg.

Chỉ định

Để khởi mê hoặc gây mê thời gian ngắn có hoặc không dùng thêm thuốc giãn cơ.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh (với điều kiện đảm bảo thông khí hô hấp tốt).

Để khống chế trạng thái co giật, có thể thụt vào hậu môn để khởi mê ở trẻ em.

Phụ trợ cho thôi miên (bệnh tâm thần).

Chống chỉ định

Có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng hoặc rõ rệt, là chống chỉ định tuyệt đối với bất kỳ barbiturat nào.

Chống chỉ định tương đối: Không dùng thiopental cho các trường hợp như khó thở rõ rệt, hen, hạ huyết áp rõ rệt, suy tim, bệnh cơ tim, bệnh đường hô hấp, đau thắt ngực hoặc nhiễm khuẩn.

Quá mẫn cảm với các barbiturat.

Thận trọng

Cần hết sức chú ý đối với các người bệnh có các bệnh chứng sau:

Giảm lưu lượng máu, mất nước, xuất huyết nặng, bỏng, thiếu máu nặng.

Các bệnh tim mạch, cơn hen, bệnh gan nặng.

Nhược cơ nặng, loạn dưỡng cơ.

Suy tuyến vỏ thượng thận, suy mòn.

Nhiễm độc huyết, tăng áp lực nội sọ, tăng urê huyết, tăng kali huyết.

Các rối loạn chuyển hóa (nhiễm độc giáp, đái tháo đường, béo phì, phù niêm).

Thương tổn viêm nhiễm ở miệng họng.

Người cao tuổi, trẻ em dưới 1 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Đã có những bằng chứng dịch tễ và lâm sàng về tính an toàn của các barbiturat ở phụ nữ mang thai kể cả thiopental, mặc dù thuốc qua nhau thai dễ dàng. Liều dùng cho phụ nữ mang thai không nên quá 250 mg.

Thời kỳ cho con bú

Thiopental xâm nhập được vào sữa mẹ, nhưng chưa thấy rõ nguy cơ tác hại cho trẻ bú khi dùng ở liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Viêm tĩnh mạch huyết khối có thể gặp khi dùng dung dịch 5%. Chú ý: thuốc ra ngoài mạch thì có thể gây nhiều phản ứng tại chỗ, từ đau, cứng tới co thắt tĩnh mạch, lở loét, hoại tử ở mô quanh bị ngấm thuốc. Nếu thuốc vào động mạch (do vô tình) sẽ gây co thắt động mạch, đau dữ dội dọc theo động mạch có thuốc dẫn đến hoại tử, hoại thư.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Tim mạch: Loạn nhịp tim, suy tim, hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: An thần và kéo dài thời gian phục hồi sau khi mê.

Hô hấp: Suy hô hấp, co thắt phế quản, co thắt thanh quản, ho.

Tác dụng khác: Hắt hơi, run rẩy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản vệ, sốt, yếu mệt.

Da: Ban da.

Tim mạch: Phù, phù mạch, trụy tim, sốc

Khớp: Đau khớp.

Nôn sau khi mổ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng mới pha thành dung dịch bằng nước cất tiêm. Dung dịch nước của thiopental natri có tính kiềm mạnh; dung dịch 2,5% có pH khoảng 10,5. Dung dịch pha ra phải dùng trong vòng 24 giờ, nếu quá phải bỏ đi.

Đánh giá độ mê tốt nhất là qua mức độ thở sâu. Thuốc này không nên dùng để duy trì mê khi phải gây mê thời gian dài. Khi cần, phải phối hợp bằng cách chọn một thuốc mê đường hô hấp hay một thuốc khác.

Cần dùng liều thấp hơn ở người cao tuổi hoặc những người bệnh được tiền mê bằng thuốc giảm đau liều cao hoặc bằng thuốc ức chế thần kinh.

Phải để người bệnh luôn luôn ở tư thế nằm để tránh thiếu máu não.

Khi dùng thuốc tiêm thiopental, phải luôn có sẵn các phương tiện để đặt ống nội khí quản và sử dụng oxygen.

Tiêm vào động mạch sẽ gây co thắt mạnh động mạch kèm theo đau và nóng bừng ở tay và ngón tay. Đôi khi người bệnh còn kịp báo cho người gây mê biết trước khi mất hết nhận thức. Để tránh tai biến tiêm vào động mạch, cần bắt mạch chọn vị trí tiêm cẩn thận và sau khi luồn kim hoặc đặt cathete vào mạch xong, cần rút một ít máu vào bơm tiêm để quan sát màu của máu. Nếu tai biến này xảy ra, cần đắp khăn thấm nước nóng và tiêm procain hydroclorid 1% hoặc xylocain trực tiếp vào động mạch đó và tiến hành phong bế hạch sao. Nên có liệu pháp chống đông sớm.

Liều lượng và cách dùng

Để khởi mê và duy trì mê: Hòa tan lọ thuốc bột bằng cách thêm nước cất hoặc dung dịch nước muối sinh lý cho đến nồng độ 2,5 - 5%. Bản hướng dẫn chi tiết cách hòa tan và chuẩn bị tiêm thường có ở hộp đựng thuốc. Nên dùng dung dịch từ 1% đến 2,5% cho tất cả các người bệnh cao tuổi và người bệnh có nguy cơ, nhưng đôi khi cũng dùng dung dịch 5%. Có thể tiêm vào bất kỳ tĩnh mạch nào ở nông.

Không thể quy định liều nhất định cho mọi trường hợp. Phải quan sát đáp ứng của mỗi người bệnh và điều chỉnh liều dựa vào lúc bắt đầu mê.

Sau khi tiêm được 2 - 3 ml dung dịch 2,5% với tốc độ không quá 1 ml/10 giây, cần phải quan sát trước khi tiêm nốt số thuốc còn lại. Trong khoảng 30 giây đến 1 phút, cần quan sát phản ứng của người bệnh. Nếu người bệnh còn phản ứng, nên tiếp tục tiêm thuốc với tốc độ bình thường, cho đến khi đạt được mức độ mê mong muốn thì ngừng thuốc.

Hầu hết người bệnh cần không quá 0,5 g. Nếu dùng liều cao hơn, thời gian thoát mê sẽ kéo dài và có thể gặp tai biến. Đa số các thầy thuốc có kinh nghiệm cho rằng bình thường liều không quá 1 g và liều tối đa là 2 g. Tuy nhiên trong những trường hợp rất hãn hữu có thể cần liều cao hơn mức bình thường. Người có thể tích máu tăng hoặc thể tích máu bình thường có khả năng chịu đựng liều cao hơn. Những trường hợp kháng thuốc thường là người nghiện rượu, người trước đây đã

dùng hoặc đang dùng barbiturat hoặc người nghiện barbiturat. Thuốc tiêm thiopental dùng cho trẻ em cũng tương tự như người lớn. Liều thường dùng là 2 - 7 mg/kg, tiêm tĩnh mạch.

Trong mọi trường hợp, người bệnh nên được tiền mê bằng atropin và nếu cần bằng một thuốc giảm đau hoặc an thần, mặc dù dùng thuốc giảm đau hoặc an thần sẽ làm thời gian hồi phục kéo dài. Nếu tiền mê bằng clorpromazin hoặc promethazin, lượng thiopental cần gây mê sẽ giảm.

Nếu dùng thiopental cho khoa răng cần đặt dụng cụ mở miệng vào trước khi tiêm thuốc. Họng phải được nhét gạc vào để tránh đờm dãi, máu trào vào thanh quản, và liều dùng không nên quá 0,25 g.

Liều khuyên dùng trong điều trị cơn động kinh: Liều người lớn là 75 - 125 mg tiêm tĩnh mạch trong 10 phút; tiêm sớm ngay khi cơn động kinh vừa xuất hiện; chú ý hỗ trợ hô hấp. Với động kinh có co giật, cứng cơ, kháng các thuốc chống co giật thông thường: dùng thiopenthal kết hợp với hỗ trợ hô hấp. Liều khuyên dùng: liều nạp là 5 mg/kg; sau đó 30 phút truyền tĩnh mạch 1 - 3 mg/kg mỗi giờ trong ít nhất là 12 giờ sau khi cơn động kinh đã giảm. Liều khuyên dùng ở trẻ em: liều nạp là 1 mg/kg; sau đó truyền tĩnh mạch 10 - 120 microgam/kg/phút.

Để làm giảm áp lực nội sọ trong phẫu thuật thần kinh có đặt nội khí quản và thở máy: liều khuyên dùng ở người lớn là 1,5 - 3,5 mg/kg truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Nếu bệnh nhân có áp lực nội sọ cao kèm theo thương tổn nặng ở đầu: truyền tĩnh mạch thiopental liều thấp (0,3 - 3 mg/kg/giờ) kèm theo các thuốc điều trị khác (dihydroergotamin, metoprolol, clonidin).

Để làm giảm áp lực nội sọ do chấn thương ở trẻ từ 3 tháng tuổi đến 15 tuổi: liều ban đầu là 5 - 10 mg/kg tiêm tĩnh mạch; sau đó truyền tĩnh mạch 1 - 4 mg/kg/giờ. Có thể truyền tĩnh mạch nhanh liều 7 - 12 mg/kg/giờ trong 8 - 10 ngày.

Dùng trong điều trị rối loạn tâm thần: phải cho bệnh nhân dùng một thuốc kháng cholinergic trước. Thiopental được tiêm tĩnh mạch với liều 100 mg/phút (4 ml/phút dung dịch thiopenthal 2,5%) trong lúc bệnh nhân đếm ngược từ 100. Ngừng tiêm ngay sau khi bệnh nhân bắt đầu đếm nhầm, trước khi ngủ.

Tương tác thuốc

Thiopental cũng giống như các barbiturat khác là một chất gây cảm ứng cho sự chuyển hóa của nhiều thuốc như clorpromazin, doxorubicin, estradiol và phenytonin.

Các barbiturat kể cả thiopental cũng như hút thuốc lá có thể làm tăng chuyển hóa ở gan của các thuốc chống trầm cảm vì thuốc gây cảm ứng hệ enzym ở microsom gan.

Các sulfonamid làm tăng tác dụng của thiopental vì làm giảm mức gắn thiopental với protein huyết tương.

Sufentanil làm giảm liều barbiturat cần để gây mê. Liều sufentanil càng cao thì liều barbiturat cần càng giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở dưới 30ºC. Tránh ánh sáng và chống ẩm.

Tương kỵ

Dung dịch thiopental tương kỵ với các acid, các muối acid và các chất oxy hóa.

Các dung dịch thiopental bị phân hủy khi để lâu, trở thành đục, có kết tủa hoặc kết tinh. Không được dùng các dung dịch như vậy.

Quá liều và xử trí

Suy hô hấp trong khi gây mê bằng thiopental phải được điều trị bằng hô hấp nhân tạo có oxygen, vì thiếu oxygen mô hoặc tăng carbon dioxyd huyết sẽ gây ra loạn nhịp tim.

Ngừng thở hoặc suy hô hấp nặng phải được điều trị bằng hô hấp có điều khiển với oxygen.

Hạ huyết áp thường xảy ra lúc ban đầu, còn khi quá liều sẽ dẫn đến suy tuần hoàn.

Trụy tim mạch cần phải ngay lập tức để nằm đầu thấp. Nếu huyết áp tiếp tục giảm, phải dùng thuốc tăng huyết áp như dopamin, mephentermin, hoặc truyền dịch thay thế huyết tương (dextran, polyvidon...). Nếu ngừng tim, cần tiến hành ép tim ngoài lồng ngực ngay lập tức.

Thông tin quy chế

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

THUỐC CHỐNG ACID CHỨA MAGNESI (HOẶC MAGNESI ANTACID)

Tên chung quốc tế: Magnesium antacids.

Mã ATC: Magnesi carbonat: A02A A01, A06A D01,

Magnesi hydroxyd: A02A A04, G04B X01,

Magnesi oxyd: A02A A02, A06A D02,

Magnesi trisilicat: A02A A05.

Loại thuốc: Kháng acid (cả 4 chất); nhuận tràng (trừ magnesi trisilicat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Magnesi hydroxyd: Hỗn dịch 40 mg/ml, 800 mg/ml, 1,2 g/ml; viên nén 300 mg, 600 mg.

Magnesi oxyd: Nang 140 mg; viên nén 400 mg, 420 mg.

Magnesi trisilicat: Bột.

Magnesi carbonat: Bột.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Các muối magnesi (magnesi carbonat, magnesi hydroxyd, magnesi oxyd, magnesi trisilicat) được dùng làm thuốc chống acid (antacid) dịch vị, thuốc nhuận tràng và thuốc cung cấp magnesi cho cơ thể khi cơ thể thiếu (magnesi là cation nhiều đứng hàng thứ nhì trong nội tế bào, có một vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của cơ thể). Tác dụng chống acid dịch vị của thuốc phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của dạng bào chế, tính phản ứng với acid, tác dụng sinh lý của cation, mức độ hòa tan trong nước, có hoặc không có thức ăn trong dạ dày. Magnesi hydroxyd không hòa tan trong nước nhiều. Vì tính hòa tan của magnesi hydroxyd thấp, nên tất cả lượng magnesi hydroxyd đã hòa tan trong nước sẽ phân ly. Do sự phân ly này hoàn toàn nên magnesi hydroxyd được coi là một chất kiềm (base) mạnh. Magnesi hydroxyd được hấp thụ chậm nên tác dụng trung hòa acid dịch vị kéo dài. Riêng sự hiện diện thức ăn trong dạ dày cũng đã nâng pH dịch vị lên khoảng 5 trong khoảng 1 giờ và kéo dài tác dụng trung hòa acid của thuốc trong khoảng 2 giờ. pH > 4 ức chế hoạt tính trên protein của pepsin. Sự kiềm hóa các chất chứa trong dạ dày làm tăng nhu động dạ dày thông qua tác dụng của gastrin. Muối magnesi còn làm tăng áp lực thẩm thấu trong ruột, kích thích giải phóng cholecystokin nên ngăn ruột hấp thu để giữ nước và điện giải, kích thích nhu động ruột. Chính vì tác dụng này nên muối magnesi thường được kết hợp với muối nhôm trong thuốc chống acid dịch vị để điều chỉnh nhu động ruột, làm giảm bớt táo bón gây ra do cation nhôm.

Dược động học

Thuốc bắt đầu tác dụng ngay khi đói, thuốc tác dụng kéo dài trong khoảng 30 ± 10 phút. Nếu uống vào bữa ăn, hoặc trong vòng 1 giờ sau khi ăn, tác dụng kéo

dài trong khoảng 1 - 3 giờ. Khoảng 30% magnesi được hấp thu. Magnesi ít hòa tan trong nước, hấp thu kém so với natri bicarbonat nên không sợ gây ra nhiễm kiềm. Ở người có chức năng thận bình thường, tích lũy một lượng khiêm tốn Mg không thành vấn đề, nhưng ở người có suy thận, cần phải thận trọng (làm tăng magnesi huyết).

Do làm thay đổi pH dịch vị và nước tiểu, thuốc chống acid có thể làm thay đổi tốc độ hòa tan và hấp thu, sinh khả dụng và đào thải qua thận của một số thuốc; muối Mg cũng còn có khuynh hướng hấp phụ thuốc và tạo ra một phức hợp không hòa tan nên không được hấp thu vào cơ thể. Magnesi đào thải qua thận khi chức năng thận bình thường. Phần không được hấp thu thải qua phân.

Chỉ định

Các thuốc chống acid chứa magnesi được dùng bổ trợ cho các biện pháp khác để giảm đau do loét dạ dày - tá tràng và để thúc đẩy liền loét. Thuốc cũng được dùng để giảm đầy bụng do tăng acid, ợ nóng, khó tiêu và ợ chua (trào ngược dạ dày - thực quản).

Chống chỉ định

Suy chức năng thận nặng (nguy cơ tăng magnesi máu).

Các trường hợp mẫn cảm với các antacid chứa magnesi.

Trẻ nhỏ (nguy cơ tăng magnesi huyết, đặc biệt ở trẻ mất nước hoặc trẻ bị suy thận).

Thận trọng

Các antacid chứa magnesi thường gây nhuận tràng nên hầu như không dùng một mình; khi dùng liều nhắc lại sẽ gây ỉa chảy nên thường gây mất thăng bằng thể dịch và điện giải.

Ở người bệnh suy thận nặng, đã gặp chứng tăng magnesi máu (gây hạ huyết áp, suy giảm tâm thần, hôn mê), vì vậy không được dùng các magnesi antacid cho người suy thận. Khi dùng các chế phẩm antacid có chứa hơn 50 mEq magnesi mỗi ngày, cần được theo dõi rất cẩn thận về cân bằng điện giải, chức năng thận. Dùng magnesi trisilicat lâu dài có thể gây sỏi thận silic.

Không nên dùng thuốc kéo dài liên tục trên 2 tuần nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Nhìn chung các thuốc magnesi antacid được coi là an toàn, miễn là không dùng lâu dài và liều cao.

Đã có thông báo tác dụng phụ như tăng hoặc giảm magnesi máu, tăng phản xạ gân ở bào thai và trẻ sơ sinh, khi người mẹ dùng thuốc magnesi antacid lâu dài và đặc biệt với liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Chưa tài liệu nào ghi nhận tác dụng phụ của thuốc, tuy thuốc có thải trừ qua sữa nhưng chưa đủ để gây tác dụng phụ cho trẻ em bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Miệng đắng chát. Ỉa chảy (khi dùng quá liều).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nôn hoặc buồn nôn. Cứng bụng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc chống acid được dùng theo đường uống, viên thuốc phải nhai kỹ trước khi nuốt.

Đối với bệnh loét dạ dày tá tràng, liều thuốc thường cho theo kinh nghiệm và nhiều liều khác nhau đã được dùng. Ở người loét dạ dày hoặc tá tràng không có biến chứng, cho uống thuốc 1 - 3 giờ sau khi ăn và lúc đi ngủ. Một đợt dùng thuốc trong khoảng từ 4 - 6 tuần hoặc tới khi vết loét liền.

Ở người bệnh bị trào ngược dạ dày thực quản, ở người bệnh có chảy máu dạ dày hoặc loét do stress, thuốc được dùng mỗi giờ một lần. Với người bệnh chảy máu dạ dày, phải điều chỉnh liều antacid để duy trì được pH dạ dày bằng 3,5.

Để giảm nguy cơ hít phải acid dạ dày trong quá trình gây mê, thuốc antacid được dùng trước khi gây mê 30 phút.

Chế phẩm kháng acid phối hợp nhôm và/hoặc calci với magnesi có thể có lợi về cân bằng tác dụng gây táo bón của nhôm và/hoặc calci và tác dụng nhuận tràng của magnesi.

Ở liều chống acid, thuốc chỉ có tác dụng tẩy nhẹ. Với magnesi carbonat khi trung hòa sẽ tạo ra carbon dioxyd, gây hiện tượng đầy hơi.

Liều lượng:

Magnesi hydroxyd: Để chống acid: Từ 300 - 600 mg cho 1 ngày; tác dụng tẩy nhẹ: 2 - 4 g.

Magnesi trisilicat: Từ 1 - 6 g mỗi ngày, thông thường 1 g/lần × 4 lần/ngày.

Magnesi oxyd: Tác dụng chống acid: Từ 250 mg - 4 g/ngày, liều thường dùng là 250 mg × 4 lần/ngày.

Magnesi carbonat: Từ 500 mg - 2 g/liều, dùng 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Tất cả các thuốc kháng acid đều làm tăng hoặc giảm tốc độ và mức độ hấp thu các thuốc khác, khi dùng phối hợp, hoặc do làm thay đổi thời gian thuốc ở trong ống tiêu hóa, hoặc do có sự gắn kết với chúng. Magnesi hydroxyd hoặc magnesi trisilicat có khả năng gắn vào thuốc mạnh nhất.

Giảm tác dụng của các tetracyclin, digoxin, indomethacin, hoặc các muối sắt vì sự hấp thu của những thuốc này bị giảm.

Dùng magnesi oxyd với naproxen làm giảm tốc độ hấp thu của naproxen.

Các thuốc bị tăng tác dụng: Amphetamin, quinidin (do chúng bị giảm thải trừ).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 35^{0}C.

Tương kỵ

Sữa magnesi (Milk of magnesi, một biệt dược có magnesi hydroxyd) có tính kiềm nên có những tương kỵ của phản ứng kiềm.

Quá liều và xử trí

Gây ỉa chảy do tác dụng của muối magnesi hòa tan trên đường ruột.

Thông tin quy chế

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

THUỐC PHIỆN - THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

Tên chung quốc tế: Opium, Opioid analgesics

Mã ATC

Thuốc phiện: A07D A02; N02A A02

Thuốc giảm đau Opioid: N02A; R05D A04; N01A H01; N02A B03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau Opioid. Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thiên nhiên bào chế: Bột thuốc phiện màu nâu nhạt hoặc vàng nâu chứa 10 - 10,5% morphin khan; bột Pantopon: Hỗn hợp hydroclorid của các alcaloid toàn phần của thuốc phiện, chứa 50% morphin; cao thuốc phiện: 20% morphin khan; cồn thuốc phiện (Laudanum), cồn Paregoric; viên nén Opizoic (5 mg cao thuốc phiện).

Dạng bán tổng hợp và tổng hợp: Xem chuyên luận riêng: Morphin, Codein, Fentanyl, Naloxon, Pethidin, Tramadol…

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thuốc phiện là dịch rỉ giống như sữa để khô ngoài không khí, thu được bằng cách rạch quả nang chưa chín của cây anh túc (*Papaver somniferum* Liune hoặc *album* De Candelle). Thuốc phiện chứa morphin, codein, thebain và một số hỗn hợp các alcaloid khác bao gồm noscapin và papaverin. Nhựa thuốc phiện được làm khô, chuyển thành bột mịn thuốc phiện, chứa một số alcaloid. Chỉ một số ít alcaloid như morphin, codein và papaverin có lợi ích trong lâm sàng. Các alcaloid trong thuốc phiện có thể chia thành 2 nhóm khác nhau: Phenanthren và benzylisoquinolin. Các phenantren chính gồm có: Morphin, codein và thebain. Các benzylisoquinolin chính gồm có papaverin (chất này làm giãn cơ trơn) và noscapin.

Ngoài morphin, codein và các dẫn chất bán tổng hợp của alcaloid thuốc phiện tự nhiên (gọi là các opiat) còn có một số thuốc có cấu trúc hóa học khác hẳn nhưng lại có tác dụng dược lý tương tự morphin (gọi chung là opioid).

Các *opiat* là các chất thành phần hoặc dẫn xuất của chúng có trong thuốc phiện (*opium*) Các opiat chính, có hoạt tính trong thuốc phiện là morphin, codein, thebain. Từ các chất này, người ta bán tổng hợp được các opioid như heroin, oxycodon, hydrocodon. Như vậy, thuật ngữ *opiat* - theo nghĩa chính thống - dùng để chỉ các alkaloid tự nhiên có trong nhựa cây thuốc phiện (*Papaver somniferum).*

Các opioid được phân thành:

Các opiat tự nhiên: Các alkaloid có trong nhựa thuốc phiện, chủ yếu là morphin, codein, thebain. Chú ý là papaverin và noscapin là những alkaloid của thuốc phiện không được xếp vào đây vì chúng có cơ chế tác dụng khác.

Các opioid bán tổng hợp: Là những chất được tạo ra từ các opiat tự nhiên như hydromorphon, hydrocodon, oxycodon, oxymorphon, desomorphin, diacetylmorphin (heroin), nicomorphin, dipropanoylmorphin, benzylmorphin, ethylmorphin, buprenorphin.

Các opioid hoàn toàn do tổng hợp: Fentanyl, pethidin, methadone, tramadol, dextropropoxyphen, các anilidopiperidin, phenylpiperidin, các dẫn chất diphenyl-propylamin, các dẫn chất benzomorphan, dẫn chất oripavin, dẫn chất morpinan.

Các opioid nội sinh do cơ thể sinh ra: Các endorphin, enkephalin, dynorphin, endomorphin.

Tác dụng giảm đau và gây nghiện của các chế phẩm thuốc phiện chủ yếu là do lượng morphin chứa trong thuốc phiện. Thuốc phiện tác dụng chậm hơn morphin vì hấp thu chậm hơn, tác dụng giãn cơ trơn đối với cơ ruột của papaverin và noscapin chứa trong thuốc phiện làm táo bón nhiều hơn morphin.

Dùng opioid kéo dài dẫn đến nghiện thuốc và nếu bị cắt thuốc đột ngột sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc. Các opioid còn có thể gây ra trạng thái hưng cảm khiến cho một số người dùng chúng vào mục đích gây cảm giác hưng phấn và bị nghiện.

Về mặt dược lý, nói chung các thuốc giảm đau opioid tương tự nhau. Các khác biệt về chất và lượng có thể do phụ thuộc vào tương tác của thuốc với các thụ thể opioid. Có một số typ thụ thể opioid được phân bố suốt hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Có 3 typ chính thụ thể opioid ở hệ thần kinh trung ương lúc đầu gọi là μ, k và δ, gần đây được phân loại thành OP_3, OP_2, OP_1 theo thứ tự. Khi các thụ thể này được kích thích, sẽ cho các tác dụng sau:

μ (OP_3): Giảm đau (chủ yếu ở vị trí trên tủy sống), ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm nhu động ruột - dạ dày, gây sảng khoái, nghiện (μ_1 nằm ở phần trên tủy sống: giảm đau và μ_2 ức chế hô hấp và giảm nhu động ruột).

k (OP_2): Giảm đau (chủ yếu ở tủy sống), ít co đồng tử, ít ức chế hô hấp hơn, bồn chồn khó chịu và tác dụng gây giống bệnh tâm thần.

δ (OP_1): Ít rõ ràng ở người, nhưng có thể giảm đau, có tính chọn lọc đối với enkephalin.

Các thụ thể khác bao gồm σ (sigma) và ε (epsilon).

Các opioid tác động lên một hoặc nhiều thụ thể kể trên như một thuốc chủ vận hoàn toàn, hoặc như một thuốc hỗn hợp, vừa chủ vận, vừa đối kháng hoặc như một thuốc đối kháng hoàn toàn. Morphin và các thuốc opioid chủ vận tương tự (đôi khi được gọi là thuốc chủ vận μ) được coi là tác động chủ yếu lên thụ thể μ và có thể cả thụ thể k và δ. Các thuốc opioid chủ vận đối kháng (hỗn hợp) như pentazocin tỏ ra tác động như các thuốc chủ vận k và thuốc đối kháng μ, trong khi đó bupremorphin là thuốc chủ vận một phần ở thụ thể μ và đối kháng ở thụ thể k. Thuốc opioid đối kháng naloxon tác động ở cả 3 thụ thể μ, k và δ.

Ngoài ái lực đối với các thụ thể khác nhau, mức độ hoạt hóa của thuốc khi gắn vào thụ thể cũng khác nhau. Morphin là thuốc chủ vận cho tác dụng tối đa ở thụ

thể μ và tác dụng này tăng lên khi tăng liều, trong khi đó, các thuốc chủ vận một phần và hỗn hợp chủ vận - đối kháng có thể có "tác dụng trần" (ceiling effect) nghĩa là tác dụng chỉ tăng đến một mức nào đó mặc dù tăng liều.

Sự khác nhau giữa các thuốc giảm đau opioid còn liên quan đến mức độ hòa tan trong mỡ và dược động học. Thuốc tác dụng nhanh hay chậm và thời gian tác dụng cũng ảnh hưởng đến sự lựa chọn thuốc (xem các chuyên luận riêng).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, morphin được hấp thu khác nhau từ đường tiêu hóa. Thuốc được chuyển hóa nhanh chóng sau khi uống, tuy nhiên, nồng độ morphin không liên hợp trong huyết tương thấp hơn so với khi tiêm. Sau khi tiêm alcaloid thuốc phiện đậm đặc (hiện nay không dùng) tác dụng tương tự như tiêm morphin, giảm đau tối đa vào khoảng 50 - 90 phút sau khi tiêm dưới da và 30 - 60 phút sau khi tiêm bắp. Giảm đau duy trì tới 7 giờ. Sau khi đặt hậu môn thuốc đạn thuốc phiện, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 15 - 30 phút và duy trì trong 3 - 5 giờ.

Các thuốc giảm đau opioid (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể).

Chỉ định

Dạng thiên nhiên đã bào chế: Hầu như không còn dùng để giảm đau. Codein còn được dùng để giảm đau hoặc giảm ho cho người lớn. Cồn paregoric, cồn thuốc phiện, viên nén opizoic: Hầu như không còn được dùng để điều trị tiêu chảy.

Thuốc giảm đau opioid: Chủ yếu giảm đau vừa và nặng, đặc biệt là các đau do ung thư giai đoạn cuối. (xem thông tin chi tiết trong chuyên luận thuốc cụ thể)

Tác dụng không mong muốn của opioid:

Các tác dụng phụ thường gặp là buồn nôn, nôn, ngủ gà, ngứa, khô miệng, co đồng tử và táo bón. Các tác dụng phụ ít gặp hơn ở người dùng opioid để giảm đau là: Hô hấp bị ức chế (phụ thuộc liều dùng), lú lẫn, hoang tưởng, sảng, nổi mày đay, giảm thân nhiệt, nhịp tim nhanh hoặc chậm, giảm huyết áp thế đứng, ù tai, nhức đầu, ứ nước tiểu, cơn co thắt niệu quản hoặc ống mật, cứng cơ, rung cơ (khi dùng liều cao), cơn bốc hỏa (do làm giải phóng histamin; trừ các thuốc fentanyl, remifentanil). Dùng opioid để điều trị hay dùng dài ngày có thể làm giảm khả năng miễn dịch của cơ thể do làm giảm các tế bào gốc tạo ra đại thực bào và tế bào lympho, ảnh hưởng đến sự biệt hóa lympho, ngăn cản bạch cầu di chuyển. Ở một số bệnh nhân bị mắc ung thư giai đoạn cuối dùng opioid để giảm đau lại có hiện tượng tăng đau. Hiện tượng này thường do tăng liều quá nhanh. Cơ chế còn chưa rõ. Nếu xảy ra, cần thay đổi, luân chuyển sử dụng các opioid khác nhau để không làm tăng hiện tượng này. Nam giới dùng dài ngày các liều opioid vừa và cao có nồng độ testosteron thấp, có thể dẫn đến loãng xương, nhược cơ nếu không được điều trị. Tùy theo tác dụng phụ mà có thuốc đặc hiệu và cách xử lý riêng. Nói chung, các tác dụng (tốt cũng như xấu) của opioid đều có thể đảo ngược được nhờ các thuốc đối kháng với opioid như naloxon, naltrexon, nalmefene.

Các thông tin về chống chỉ định, thận trọng; thời kỳ mang thai; thời kỳ cho con bú; liều lượng: Xem thông tin chi tiết trong các chuyên luận thuốc riêng.

THUỐC TƯƠNG TỰ HORMON GIẢI PHÓNG GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế và mã ATC

Buserelin: L02A E01Leuprorelin: L02A E02.

Goserelin: L02A E03Triptorelin: L02A E04.

Nafarelin: H01C A02Histrelin: H01C A03.

Gonadorelin: H01C A01, V04C M01 (xem chuyên luận Gonadorelin).

Loại thuốc: Thuốc tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Buserelin (Suprefact): Thuốc tiêm 1 mg (dạng acetat)/ml và phun mũi (dạng acetat): 100 microgam/liều xịt đã định trước.

Leuprorelin acetat (Prostap SR, Lucrin, Enantone LP.): Bột pha tiêm: 3,75 mg + dung môi 1 hoặc 2 ml hoặc bột pha tiêm 5 mg/ml.

Goserelin (Zoladex): 3,6 mg (base); 10,8 mg (base), chứa trong 1 bơm tiêm chuyên dụng cấy dưới da 1 lần.

Triptorelin (Decapeptyl SR): 0,1 mg/ml; 3,75 mg + dung môi 2 ml.

Nafarelin (Synarel): Thuốc xịt mũi: 1 xịt = 200 microgam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là một hormon decapeptid của hạ đồi, có tác dụng điều hòa tổng hợp và tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) và hormon tạo hoàng thể (LH) Gonadorelin là một dạng tổng hợp của GnRH tự nhiên. Những thuốc tổng hợp tương tự GnRH có tốc độ thải trừ chậm hơn, độ thanh thải thấp hơn, nửa đời dài hơn, và hiệu lực mạnh hơn so với GnRH tự nhiên.

Bảng so sánh hiệu lực tương đối và dạng thuốc:

Thuốc	Hiệu lực	Dạng thuốc
GnRH (gonadorelin)	1	Tiêm tĩnh mạch
Leuprolid	15	Tiêm dưới da, tiêm bắp
Buserelin	20	Tiêm dưới da, xịt mũi
Nafarelin	150	Tiêm dưới da, xịt mũi
Histrelin	150	Tiêm dưới da
Goserelin	100	Cấy dưới da
Deslorelin	150	Tiêm dưới da, tiêm bắp

Khi dùng thuốc tương tự GnRH theo kiểu bơm ngắt quãng theo nhịp, thuốc sẽ kích thích tiết gonadotropin, trái lại, khi dùng theo kiểu bơm liên tục, thuốc sẽ ức chế tiết gonadotropin.

Khi bắt đầu dùng ở nam giới, thuốc tương tự GnRH (thí dụ goserelin) gây tăng nồng độ testosteron trong huyết thanh. Khi điều trị ung thư tuyến tiền liệt, cần ngăn chặn sự tăng testosteron ban đầu nhất thời này bằng các thuốc kháng androgen, thí dụ cyproteron, nếu không, sẽ có nguy cơ tăng phát triển ung thư khi bắt đầu điều trị. Dùng dài hạn và liên tục, thuốc tương tự GnRH có tác dụng ngăn chặn lâu dài việc tiết gonadotropin tuyến yên, và do đó sau 2 đến 4 tuần điều trị nồng độ testosteron trong huyết thanh giảm tới mức như ở nam giới bị hoạn (nghĩa là dưới 50 nanogam/dl). Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc testosteron để duy trì trở thành không hoạt động. Các tác dụng này thường phục hồi sau khi ngừng điều trị.

Ở đa số phụ nữ trước tuổi mãn kinh dùng thuốc tương tự GnRH kéo dài liên tục, gây thoái triển khối u đáp ứng với estrogen. Nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức tương tự như ở người sau mãn kinh trong vòng 3 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Hậu quả là, các chức năng sinh lý và các mô phụ thuộc steroid tuyến sinh dục (estrogen) để duy trì hoạt động, trở thành không hoạt động. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ estradiol, FSH và LH trong huyết thanh thường trở lại mức trước khi điều trị. Trong thực nghiệm lâm sàng với goserelin, khoảng 10% phụ nữ tăng riêng biệt estradiol. Ngoài ra, 1 số phụ nữ dùng goserelin không thấy giảm kéo dài LH và FSH.

Ở trẻ em dạy thì sớm do nguyên nhân trung tâm dùng liên tục thuốc tương tự GnRH (nafarelin), nồng độ LH, testosteron và estradiol trong huyết thanh trở lại mức tiền dạy thì, làm mất các đặc tính sinh dục phụ và làm giảm tốc độ phát triển chiều cao và trưởng thành của xương. Sau khi ngừng thuốc, các tác dụng này thường phục hồi.

Thuốc tương tự GnRH được dùng trong điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng vô sinh, thiếu máu do u xơ tử cung (kèm theo bổ sung sắt), ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, dạy thì sớm. Một số được dùng trong vô sinh.

Dược động học

Buserelin: Hoàn toàn hấp thu sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ sau 1 liều dùng. Thuốc tích lũy ở gan và thận cũng như thùy trước tuyến yên. Thuốc chuyển hóa do peptidase mô và bài tiết vào nước tiểu và mật dưới dạng thuốc không biến đổi và chất chuyển hóa. Nửa đời sau tiêm: Khoảng 80 phút.

Goserelin: Khi cấy dưới da mảnh cấy chứa 3,6 mg goserelin (tính theo base), goserelin được giải phóng khỏi mảnh cấy với tốc độ chậm trong 8 ngày đầu, sau đó giải phóng liên tục nhanh hơn trong thời gian còn lại của 28 ngày dùng thuốc. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh là 12 - 15 ngày. Nồng độ đỉnh huyết thanh: 2,5 nanogam/ml. Thể tích phân bố là 13,7 lít. Nửa đời là 4,2 giờ; tăng nhẹ trong suy thận. Hơn 90% liều tiêm dưới da dung dịch thuốc tương tự GnRH được bài tiết trong nước tiểu. Khoảng 20% liều trong nước tiểu là thuốc tương tự GnRH không

biến đổi. Ở người suy thận và suy gan, không cần phải điều chỉnh liều khi dùng dạng viên cấy.

Leuprorelin: Không tác dụng khi uống. Tiêm dưới da, tiêm bắp: Hấp thu tốt. Nửa đời thải trừ khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dậy thì sớm phụ thuộc gonadotropin. Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn. Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ tiền mãn kinh và quanh mãn kinh. Bệnh lạc nội mạc tử cung, u cơ trơn tử cung.

Các chỉ định của các thuốc tương tự hormon giải phóng Gonadotropin (GnRH)

Tất cả những thuốc này đều là decapeptid tổng hợp tương tự GnRH.

Tên thuốc	Chỉ định
Goserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Ung thư tử cung giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Ung thư vú giai đoạn muộn
Triptorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn
Nafarelin	Lạc nội mạc tử cung Dạy thì sớm ở trẻ em (nữ trước 8 tuổi, nam trước 9 tuổi)
Buserelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Thuốc phối hợp trong điều trị vô sinh ở nữ
Gonadorelin	Chẩn đoán rối loạn chức năng trục dưới đồi tuyến yên - tuyến sinh dục Gây rụng trứng để điều trị vô kinh và vô sinh do nguyên nhân dưới đồi
Leuprorelin	Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn Lạc nội mạc tử cung Dạy thì sớm ở trẻ em
Histrelin	Dạy thì sớm ở trẻ em Ung thư tuyến tiền liệt

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đang mang thai hoặc có thể mang thai.

Đang cho con bú.

Chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc tương tự GnRH cho phụ nữ đang tuổi mang thai, phải loại trừ mang thai, vì thuốc có thể gây độc cho bào thai. Phải tránh mang thai trong khi dùng thuốc và dùng biện pháp tránh thai không dùng nội tiết tố. Phải tránh mang thai cho tới khi kinh nguyệt trở lại hoặc ít nhất 12 tuần sau khi cấy dưới da lần cuối liều 3,6 mg goserelin.

Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú, lúc đầu các thuốc tương tự GnRH làm tăng nhất thời testosteron hoặc estrogen huyết thanh, là nguy cơ kích thích phát triển ung thư. Điều trị đồng thời với 1 thuốc kháng androgen (như bicalutamid, flutamid, nilutamid) 1 tuần trước và trong 1 vài tuần đầu của liệu pháp thuốc tương tự GnRH để giảm thiểu các triệu chứng của bệnh.

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị chèn ép cột tủy sống hoặc làm tắc niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt phải được điều trị thích hợp trước khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH.

Phải theo dõi calci - máu khi bắt đầu liệu pháp thuốc tương tự GnRH ở người bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư vú.

Khi điều trị dạy thì sớm, phải theo dõi tuổi xương và tốc độ phát triển của trẻ trong vòng 3 - 6 tháng từ khi bắt đầu liệu pháp, sau đó định kỳ kiểm tra lại.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc tương tự GnRH trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ xảy thai hoặc gây dị dạng cho thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai không hormon trong khi điều trị với thuốc chủ vận GnRH.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc tương tự GnRH có thể gây độc hại nghiêm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, người mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Một ADR thường gặp trong điều trị dài hạn với thuốc tương tự GnRH ở người lớn là giảm năng tuyến sinh dục triệu chứng. ADR thường gặp khác gồm bốc hỏa (cũng như khô và teo âm đạo ở phụ nữ), cân bằng Ca^{2+} âm tính với nguy cơ mất chất xương, loãng xương và thay đổi trong chuyển hóa dịch. Do đó, phần lớn liệu pháp dùng thuốc tương tự GnRH để ngăn cản tiết gonadotropin thường giới hạn trong 6 tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: To vú đàn ông, triệu chứng sau mãn kinh, loạn năng sinh dục, mất tình dục, bốc hỏa.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, giảm cương, khí hư, chảy máu.

Tại chỗ: Đau ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Tim mạch: Phù.

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chèn ép tủy sống, ngủ lịm, chóng mặt, mất ngủ.

Da: Nổi ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, ỉa chảy, tăng cân.

Sinh dục - tiết niệu: Căng/to vú.

Thần kinh - cơ và xương: Mất chất xương, đau xương tăng lên.

Khác: Toát mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị triệu chứng đau xương kèm theo vùng da đỏ nhất thời với thuốc giảm đau. Nếu có chèn ép tủy sống hoặc suy giảm chức năng thận do xuất hiện tắc niệu quản, cần điều trị những biến chứng này theo liệu pháp quy định. Trong trường hợp có ADR nặng ở người mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cần tiến hành ngay cắt bỏ tinh hoàn. Nếu xảy ra tăng calci huyết, thực hiện những biện pháp điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn muộn:

Goserelin: cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần hoặc cấy dưới da 10,8 mg cách nhau 12 tuần. Đối với chỉ định này, goserelin được chủ tâm dùng lâu dài trừ khi lâm sàng không thích hợp.

Nếu phối hợp với xạ trị ở giai đoạn III (c), thường bắt đầu cho goserelin vào ngày đầu xạ trị hoặc trong tuần cuối của xạ trị. Liều cấy dưới da 3,6 mg, 4 tuần/lần.

Nếu phối hợp với flutamid ở giai đoạn T2b - T4 (B2 - C), điều trị các thuốc phải bắt đầu 8 tuần trước và tiếp tục trong thời gian xạ trị. Liều cấy dưới da goserelin: 3,6 mg 8 tuần trước liệu pháp xạ trị và tiếp theo cấy dưới da 10,8 mg goserelin vào ngày 28 (4 tuần sau liều đầu tiên 3,6 mg). Một cách khác, goserelin cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần (bắt đầu 8 tuần trước liệu pháp xạ trị), cho tổng liều là 4 liều.

Triptorelin pamoat được biểu thị dưới dạng base:

Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp 3,75 mg cách nhau 28 ngày (công thức 1 tháng); hoặc tiêm bắp 11,25 mg cách nhau 84 ngày (12 tuần) (công thức 3 tháng).

Buserelin acetat được biểu thị dưới dạng base:

105 microgam buserelin acetat tương đương khoảng 100 microgam buserelin.

Liều tiêm dưới da 500 microgam cách nhau 8 giờ, dùng trong 7 ngày. Vào ngày thứ 8, chuyển sang dùng đường mũi: xịt 100 microgam vào mỗi lỗ mũi, 6 lần/ngày (thường trước và sau khi ăn).

Leuprorelin acetat:

Liều tiêm dưới da thông thường: 1 liều duy nhất 1 mg mỗi ngày.

Ngoài ra, thuốc có thể cấy dưới da hoặc trong bắp: liều lượng và đường dùng thuốc thay đổi tùy theo mỗi nước.

Histrelin acetat: Liều 50 mg cấy dưới da (để giải phóng histrelin acetat 50 - 60 microgam/ngày trong 12 tháng)

Ung thư vú giai đoạn muộn (ở phụ nữ trước mãn kinh và chu mãn kinh)

Goserelin: Liều thông thường cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng ở phụ nữ không có nồng độ estradiol trong huyết thanh giảm tới mức mãn kinh sau 8 tuần điều trị goserelin, liều goserelin đã tăng lên 7,2 mg (cấy 3,6 mg ở 2 vị trí khác nhau) cách nhau 4 tuần.

Bệnh lạc nội mạc tử cung: (nữ từ 18 tuổi trở lên)

Goserelin: Liều cấy dưới da 3,6 mg cách nhau 4 tuần trong 6 tháng liên tiếp. Không khuyến cáo điều trị thêm vì nguy cơ tiềm tàng đối với mật độ xương.

Buserelin acetat: Liều 150 microgam xịt vào mỗi lỗ mũi ngày 3 lần, trong 6 tháng, không được vượt quá liều trên.

Nafarelin acetat: Liều dùng: 1 xịt (200 microgam) vào mỗi lỗ mũi mỗi buổi sáng và 1 xịt (200 microgam) vào mỗi mũi mỗi buổi chiều (tổng liều 1 ngày 400 microgam) trong 6 tháng liên tiếp. Điều trị có thể bắt đầu vào giữa ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu sau 2 tháng điều trị mà kinh nguyệt vẫn đều, liều nafarelin có thể tăng thêm 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 mg) vào sáng và 1 xịt vào mỗi lỗ mũi (2 xịt = 400 microgam) vào buổi chiều (tổng liều mỗi ngày 4 xịt = 800 microgam).

Leuprorelin acetat: Liều 3,75 mg/1 tháng cấy dưới da hoặc trong bắp. Một cách khác, 11,25 mg cấy trong bắp cách nhau 3 tháng. Điều trị bắt đầu trong vòng 5 ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt, và có thể tiếp tục tới 6 tháng. Để chuẩn bị phẫu thuật tử cung (cắt bỏ nội mạc): cấy 1 liều 3,75 mg 5 - 6 tuần trước khi làm thủ thuật, hoặc hàng tháng trong 3 - 4 tháng trước khi phẫu thuật u xơ tử cung.

Dạy thì sớm trung tâm

Leuprorelin acetat: Liều 300 microgam/kg cách nhau 4 tuần, cấy trong bắp. Liều điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Nafarelin acetat: Liều thông thường: 2 xịt vào mỗi mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi sáng và 2 xịt vào mỗi mũi (4 xịt = 800 microgam) vào buổi chiều (tổng liều hàng ngày 8 xịt = 1600 microgam). Nếu đáp ứng chưa thỏa đáng, có thể tăng liều tới 1800 microgam mỗi ngày; cho luân phiên mỗi lỗ mũi 3 xịt (600 microgam) 3 lần mỗi ngày (9 xịt mỗi ngày). Nếu dung nạp được thuốc, tiếp tục điều trị cho tới khi kết quả mong muốn.

Histrelin acetat:

Liều thông thường: 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da. Một cách khác, cấy dưới da histrelin liều 50 mg để giải phóng histrelin acetat 65 microgam/ngày trong 12 tháng. Không khuyến cáo cấy cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Trong vô sinh, giải mẫn cảm tuyến yên trước khi kích thích phóng noãn bằng gonadotropin:

Buserelin acetat: Liều 150 microgam (1 xịt vào 1 lỗ mũi), 4 lần mỗi ngày, bắt đầu vào ngày 1 hoặc ngày 21 của chu kỳ kinh. Hoặc tiêm dưới da 200 - 500 microgam/ngày. Tiếp tục điều trị cho tới khi tuyến yên điều hòa âm (khoảng 2 - 3 tuần). Nếu cần, có thể cho 300 microgam vào mũi ngày 4 lần hoặc tiên dưới da 500 microgam 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều trị gonadotropin được thêm vào liệu pháp buserelin cho tới giai đoạn thích hợp của phát triển nang trứng, lúc đó ngừng 2 thuốc và cho gonadotropin nhau thai để kích thích phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có tương tác thuốc giữa thuốc tương tự GnRH và các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Mảnh cấy thuốc tương tự GnRH được bảo quản dưới 25^{o}C.

Quá liều và xử trí

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

Thông tin quy chế

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

TRIAMCINOLON

Tên chung quốc tế: Triamcinolone.

Mã ATC: A01A C01, D07A B09, D07X B02, H02A B08, R01A D11, R03B A06, S01B A05.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem bôi, mỡ, bột nhão: 0,1%; lọ tiêm: 5 mg/ml, 25 mg/ml, 40 mg/ml; nhũ dịch: 10 mg/ml; ống tiêm: 3 mg/ml (5 ml), 10 mg/ml (5 ml), 40 mg/ml (1,5 và 10 ml); siro: 2 mg/5 ml, 4 mg/ml (120 ml); viên nén: 1, 2, 4, 8 mg.

Bình xịt mũi định lượng 55 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Bình xịt qua miệng có định lượng liều: 100 microgam triamcinolon acetat/1 xịt và 200 microgam triamcinolon acetat/1 xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Triamcinolon là glucocorticoid tổng hợp có fluor. Được dùng dưới dạng alcol hoặc este, để uống, tiêm bắp hoặc tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi ngoài để điều trị các rối loạn cần dùng corticoid: Chống viêm, ức chế miễn dịch, chống dị ứng. Vì thuốc gần như không có tác dụng của các corticoid điều hòa chất khoáng nên thuốc không dùng đơn độc để điều trị suy thượng thận.

Tác dụng giữ muối và nước yếu nhưng tác dụng khác của glucocorticoid mạnh và kéo dài hơn prednisolon. Số liệu dưới đây so sánh tác dụng chống viêm và tác dụng giữ Na^+ của vài loại corticosteroid. Nếu của cortisol là 1 và 1 thì của prednisolon là 4 và 0,8 và của triamcinolon là 5 và 0. Khoảng thời gian tác dụng tính theo giờ và liều tương đương (mg) của cortisol là 12 giờ và 20 mg, của prednisolon là 24 - 36 giờ và 5 mg, của triamcinolon là 24 - 36 giờ và 4 mg.

Với liều cao, dùng toàn thân, triamcinolon có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), vỏ thượng thận ngừng tiết corticosteroid gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát. Thời gian tác dụng chống viêm tương đương thời gian ức chế trục HPA (dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Sau một liều uống 40 mg, thời gian đó là 2,25 ngày. Sau khi tiêm bắp 1 liều 40 mg, thời gian đó là 2 - 4 tuần.

Dược động *học*

Triamcinolon được hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa. Cũng được hấp thụ tốt khi tiêm tại chỗ hoặc dùng ngoài, đặc biệt khi băng kín hay da bị tổn thương, hoặc xông, phun sương qua mũi miệng, thuốc có thể được hấp thu tốt, gây tác dụng toàn thân. Dạng triamcinolon tan trong nước để tiêm tĩnh mạch có tác dụng nhanh, dạng tan trong dầu để tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn.

Triamcinolon được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể (cơ, gan, da, ruột, thận...). Thuốc qua được hàng rào nhau - thai và tiết vào sữa một lượng nhỏ.

Triamcinolon chuyển hóa chủ yếu ở gan, một phần ở thận, và bài xuất qua nước tiểu, nửa đời huyết tương là 2 - 5 giờ. Liên kết được với albumin huyết tương.

Khi cần dùng triamcinolon kéo dài, nên dùng liều nhỏ nhất có thể, và thường chỉ dùng như là thuốc phối hợp thêm. Người bệnh nên được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều như là bệnh thuyên giảm hay nặng lên, các stress (phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương).

Ngừng thuốc ở liều điều trị phải dần dần cho đến khi chức năng trục HAP phục hồi.

Chỉ định

Dạng hít: Dùng trong hen phế quản và các tình trạng co thắt phế quản.

Toàn thân: Dạng uống và tiêm dùng trong bệnh suy thượng thận cùng với một mineralocorticoid khác, nhưng thường ưa dùng hydrocortison cùng với fludrocortison hơn, thấp khớp (viêm đa khớp mạn tính tiến triển), dị ứng, các bệnh về đường hô hấp có yêu cầu dùng corticosteroid (hen) Tiêm tại chỗ (trong khớp, sẹo lồi).

Dùng ngoài: Các bệnh ngoài da đáp ứng với steroid.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc; nhiễm nấm toàn thân; nhiễm khuẩn nặng cấp tính chưa khống chế được bằng kháng sinh thích hợp; điều trị ngay từ đầu trạng thái hen, bệnh zona, thuỷ đậu, loét dạ dày tá tràng.

Thận trọng

Đã có những người bệnh hen khi chuyển dùng thuốc toàn thân sang dạng hít đã bị suy thượng thận và bị tử vong. Phải cần vài tháng mới hết hội chứng suy thượng thận. Trong thời kỳ này, corticoid dùng dạng hít không cung cấp đủ nhu cầu toàn thân để điều trị cho người bệnh bị chấn thương, nhiễm trùng, phẫu thuật. Tránh dùng liều cao hơn liều quy định. Phải tuyệt đối vô trùng vì dễ có tai biến nhiễm khuẩn.

Phải dùng thuốc thận trọng ở người bệnh thiểu năng tuyến giáp, xơ gan, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, người có nguy cơ loét dạ dày. Không băng kín vết thương chảy dịch đang dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc. Không dùng cho những người bệnh có tuần hoàn da suy giảm. Tránh dùng trên mặt.

Cần thận trọng dùng thuốc dạng toàn thân cho người cao tuổi: Vì nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cao, nên dùng liều thấp nhất với thời gian ngắn nhất có thể. Triamcinolon dạng hít có liều định lượng, kèm theo một buồng hít có thể phù hợp hơn với người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Triamcinolon bài tiết qua sữa, cần theo dõi các dấu hiệu suy thượng thận của trẻ nhỏ. Người mẹ dùng triamcinolon cần được ghi chép lại để giúp cho chỉ định thuốc của trẻ sau này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết ADR là do tác dụng ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, bao gồm tăng huyết áp, phù, tim to, suy tim sung huyết, thiếu hụt K^+, nhiễm kiềm, giảm kali huyết.

Khi dùng ngoài trên diện rộng, nhất là khi da tổn thương, có thể gây tác dụng toàn thân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Giảm K^+ huyết, giữ Na^+, phù, tăng huyết áp.

Cơ xương: Yếu cơ, teo cơ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Huyết khối.

Thần kinh: Rối loạn tâm thần kèm theo các triệu chứng cảm xúc.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, triệu chứng giả Cushing, cân bằng protein giảm, trẻ chậm lớn, đái tháo đường, khả năng đề kháng giảm, bộc phát các bệnh tiềm tàng như bệnh lao, đái tháo đường.

Cơ xương: Loãng xương, teo da và cơ, khó liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục nhân mắt dưới bao phía sau (nếu dùng kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ.

Các ADR khác: Viêm mạch hoại tử, viêm tắc tĩnh mạch, tình trạng nhiễm trùng nặng thêm, mất ngủ, ngất, choáng phản vệ.

Dùng thuốc ở liều điều trị gây ức chế bài tiết hormon hướng vỏ thượng thận ở tuyến yên gây teo tuyến thượng thận. Ngừng hoặc giảm liều đột ngột, hoặc tăng nhu cầu corticosteroid do stress, nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật có thể thúc đẩy suy thượng thận cấp. Triệu chứng suy thượng thận là: Khó chịu, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ, khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, hạ đường huyết, hạ huyết áp, mất nước, dẫn đến chết nếu ngừng thuốc đột ngột.

Một số trường hợp, ngừng thuốc lại kích thích bệnh cũ tái phát. Một số tác dụng khác như: Tăng áp lực nội sọ lành tính kèm theo nôn, đau đầu, phù gai thị do phù não. Viêm mũi hoặc eczema tiềm tàng có thể bộc phát.

Thời gian và liều dùng thuốc là các yếu tố quan trọng trong ức chế đáp ứng tuyến yên - thượng thận đối với stress do ngừng thuốc. Cơ địa của từng cá thể cũng rất quan trọng. Do vậy luôn phải ngừng thuốc từ từ tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Sốt, đau cơ, đau khớp, viêm mũi, viêm kết mạc, đau ngứa ngoài da, sút cân. Ngừng hoặc giảm liều quá nhanh sau điều trị dài ngày có thể gây suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chết.

Nếu có các dấu hiệu này cần dùng ngay 1 liều corticosteroid tác dụng nhanh (đưa vào đường tĩnh mạch), sau đó giảm liều dần.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng thuốc và liều dùng tùy thuộc vào tình trạng bệnh và đáp ứng của người bệnh. Tiêm bắp dành cho người bệnh không uống được. Với trẻ em, liều không phụ thuộc vào tuổi, trọng lượng cơ thể mà vào mức độ bệnh và đáp ứng với thuốc. Sau khi kết quả mong muốn đạt được, nên giảm liều dần dần đến mức thấp nhất và ngừng thuốc càng sớm càng tốt. Người bệnh cần được kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu để điều chỉnh liều khi cần thiết như bệnh tăng lên hoặc nhẹ đi, các stress như chấn thương, phẫu thuật nhiễm trùng. Nếu liệu pháp triamcinolon dài ngày là cần thiết, có thể dùng thuốc cách 1 ngày. Sau khi dùng thời gian dài nên ngừng thuốc từ từ.

Nhìn chung, liều tiêm bắp 1 lần gấp 4 - 7 lần liều uống sẽ khống chế được bệnh từ 4 - 7 ngày lên tới 3 - 4 tuần.

Liều uống:

Người lớn: Liều từ 4 - 48 mg/ngày, tùy theo từng loại bệnh, nhưng liều trên 32 mg/ngày rất ít khi được chỉ định. Thí dụ:

Do dị ứng: 8 - 16 mg/ngày có thể kiểm soát được bệnh trong vòng 24 - 48 giờ.

Viêm khớp dạng thấp: Liều ban đầu: 8 - 16 mg/ngày trong 2 - 7 ngày. Liều duy trì: 2 - 16 mg/ngày.

Viêm mũi dị ứng nặng theo mùa: Liều ban đầu: 8 - 12 mg/ngày. Liều duy trì: 2 - 6 mg/ngày.

Luput ban đỏ rải rác: Liều ban đầu: 20 - 30 mg/ngày. Liều duy trì: 3 - 30 mg/ngày.

Trẻ em: Liều uống: 0,12 mg/kg (hoặc 3,3 mg/m^2 diện tích da) uống làm 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Trong ung thư (thí dụ như trong bệnh bạch cầu cấp) liều uống ban đầu: 1 - 2 mg/kg/ngày; sau đó dựa vào đáp ứng của người bệnh để điều chỉnh liều.

Liều tiêm:

Người lớn:

Tiêm bắp: Triamcinolon acetonid hoặc diacetat được dùng dưới dạng hỗn dịch để cho tác dụng toàn thân kéo dài.

Triamcinolon acetonid: 40 mg tiêm bắp sâu, vào cơ mông. Có thể lặp lại nếu triệu chứng trở lại. Liều tối đa 1 lần 100 mg.

Triamcinolon diacetat: 40 mg tiêm cách nhau 1 tuần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp (triamcinolon acetonid hoặc hexacetonid): 0,03 - 0,2 mg/kg cách 1 ngày hoặc 7 ngày/1 lần.

Tiêm trong khớp: Tùy theo khớp to hay nhỏ, liều sẽ thay đổi:

Người lớn: Triamcinolon acetonid: 2,5 - 40 mg.

Triamcinolon diacetat: 3 - 48 mg

Triamcinolon hexacetonid: 2 - 30 mg.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 2,5 - 15 mg

Tiêm trong vùng tổn thương, trong da (sẹo lồi): Dạng diacetat hoặc acetonid nồng độ 10 mg/ml. Tiêm từ 1 đến 3 mg cho mỗi vị trí, không được vượt quá 5 mg cho mỗi vị trí. Nếu tiêm nhiều vị trí, các vị trí tiêm phải cách nhau trên 1 cm. Tổng liều tối đa không được vượt quá 30 mg.

Dùng tại chỗ: Bôi 1 lớp mỏng, ngày 2 - 3 lần (dùng kem, lotio, thuốc mỡ chứa 0,1% tùy nồng độ có thể từ 0,025 đến 0,5%).

Dùng để hít:

Hít qua miệng (trong hen): Liều thông thường 200 microgam đã định trước: 1 - 2 lần xịt, ngày 3 - 4 lần; liều không được vượt quá 1600 microgam/ngày.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam (1 hoặc 2 xịt đã định lượng) 3 - 4 lần/ngày hoặc 200 - 400 microgam (2 - 4 lần xịt định lượng) 2 lần/ngày, không quá 12 lần xịt/ngày.

Hít qua mũi (trong viêm mũi dị ứng): Liều thông thường 2 xịt (110 microgam) vào mỗi bên mũi, ngày 1 lần (triamcinolon acetonid).

Trẻ em 6 - 12 tuổi: 55 microgam (1 xịt) vào mỗi bên mũi, ngày 1 lần.

Tương tác thuốc

Barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, primidon và amino-glutethimid làm tăng chuyển hóa, thanh thải corticoid, gây giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết (gồm cả insulin), thuốc hạ huyết áp và lợi tiểu. Tác dụng giảm kali huyết của các thuốc sau đây tăng lên: Acetazolamid, lợi tiểu thiazid, carbenoxolon.

Dùng đồng thời với các thuốc chống đông máu cumarin làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu. Cần kiểm tra thời gian đông máu hoặc thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.

Corticoid làm tăng sự thanh thải salicylat, ngừng corticoid có thể gây nhiễm độc salicylat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15 - 30^{o}C).

Thông tin quy chế

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

VẮC XIN BẠCH HẦU - HO GÀ - UỐN VÁN HẤP PHỤ (VẮC XIN DPT)

Tên chung quốc tế: Vaccinum diphtheriae pertussis tetani adsorbatum.

Loại thuốc: Vắc xin tạo miễn dịch (chủ động).

Dạng thuốc và hàm lượng

Vắc xin DTP (Bạch hầu, uốn ván, vi khuẩn ho gà toàn tế bào hấp phụ).

Vắc xin DTaP (Bạch hầu, uốn ván, vi khuẩn ho gà không tế bào hấp phụ) gồm có 1 số biệt dược sau:

Tripedia: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố bạch hầu 6,7 Lf đv Giải độc tố uốn ván 5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 46,8 microgam. Có vết thimerosal.

Daptacel: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố bạch hầu 15 Lf đv, giải độc tố uốn ván 5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 23 microgam. Không có thimerosal.

Infanrix: 0,5 ml có giải độc tố bạch hầu 25 Lf đv, giải độc tố uốn ván 10 Lf đv, vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 58 microgam. Không có thimerosal.

Vắc xin Tdap (giải độc tố uốn ván, giải độc tố bạch hầu rút bớt, và vắc xin ho gà không tế bào) gồm có biệt dược sau:

Adacel: 0,5 ml vắc xin có giải độc tố uốn ván 5 Lf đv, giải độc tố bạch hầu 2 Lf đv, vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 15,5 microgam.

Boostrix: 0,5 ml có giải độc tố uốn ván 5 Lf đv, giải độc tố bạch hầu 2,5 Lf đv và vắc xin ho gà không tế bào (kháng nguyên vi khuẩn ho gà) 18,5 microgam. Không có thimerosal.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà hấp phụ (DTP, DtaP, Tdap) kích thích cơ thể tạo miễn dịch chủ động để phòng ngừa các bệnh bạch hầu, uốn ván và ho gà bằng cách sản xuất ra các kháng thể đặc hiệu kháng các độc tố.

Giải độc tố bạch hầu hấp phụ bảo vệ chống lại ngoại độc tố của *Corynebacterium diphtheriae*. Miễn dịch cơ bản làm giảm nguy cơ mắc bệnh và làm bệnh nhẹ đi nhưng không ngăn được mang mầm bệnh *C. diphtherium* ở họng, mũi hoặc trên da người được tiêm phòng. Nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu (được xác định ít nhất bằng 0,1 đvqt/ml) đạt được trên 95% ở người đã tiêm phòng đủ lần đầu. Sau khi hoàn thành tiêm phòng lần đầu, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố bạch hầu có thể kéo dài khoảng 10 năm, rồi sau đó giảm dần theo thời gian và dưới mức tối ưu 10 năm sau mũi tiêm phòng cuối cùng ở nhiều người.

Giải độc tố uốn ván hấp phụ tạo kháng thể kháng độc tố đặc hiệu để trung hòa ngoại độc tố của *Clostridium tetani*. Khi tiêm phòng đủ liều lần đầu, nồng độ bảo

vệ của kháng độc tố uốn ván có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều cho cách nhau ít nhất 4 tuần mới có thể phòng được bệnh uốn ván, còn 1 liều duy nhất ít tác dụng. Nồng độ bảo vệ của kháng độc tố uốn ván trước đây được xác định ít nhất là 0,01 đvqt/ml bằng xét nghiệm trung hòa độc tố *in vivo*, nhưng hiện nay được xác định ít nhất bằng 0,1 đvqt/ml bằng xét nghiệm ELISA hoặc bằng phương pháp khác. Tuy có 1 số người được bảo vệ suốt đời sau khi hoàn thành tiêm phòng uốn ván lần đầu, nồng độ kháng độc tố giảm dần theo thời gian và thấp hơn nồng độ tối ưu 10 năm sau liều vắc xin cuối cùng ở đa số người đã tiêm phòng.

Vắc xin DTP (có vi khuẩn ho gà toàn tế bào) có nhiều kháng nguyên vi khuẩn ho gà hơn so với vắc xin DTaP (không có tế bào vi khuẩn ho gà) như vậy vắc xin DTaP có ít nội độc tố so với vắc xin DTP và tuy ít sinh miễn dịch hơn nhưng ít gây phản ứng hơn. Hiện nay nhiều nước không dùng loại vắc xin DTP này nữa vì có nhiều phản ứng phụ.

Thành phần vắc xin ho gà không tế bào có 1 số kháng nguyên vi khuẩn ho gà (số lượng kháng nguyên khác nhau tùy theo biệt dược) đã tạo ra kháng thể đặc hiệu kháng vi khuẩn ho gà; tuy nhiên, cơ chế bảo vệ chống lại bệnh chưa được xác định đầy đủ. Thời gian miễn dịch sau khi hoàn thành tiêm phòng đầu tiên ước khoảng từ 5 đến 10 năm hoặc lâu hơn. Nhưng khả năng bảo vệ giảm dần theo thời gian và người đã tiêm phòng có thể lại bị mắc ho gà tuy bệnh có thể diễn biến nhẹ hơn.

Do các chế phẩm vắc xin DTaP khác nhau về thành phần, nên cố gắng dùng cùng 1 chế phẩm để hoàn thành tiêm phòng lần đầu và tăng cường, vì dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả hoặc tính sinh miễn dịch của 3 chế phẩm khác nhau đó còn hạn chế khi dùng thay đổi lẫn nhau.

Vắc xin Tdap: Đáp ứng miễn dịch đã được đánh giá khi tiêm 1 liều tăng cường của Tdap (Adacel) cho lứa tuổi từ 11 - 64 chưa tiêm phòng vắc xin có chứa giải độc tố uốn ván và bạch hầu trong vòng 5 năm qua. Một tháng sau liều tăng cường, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên uốn ván và bạch hầu ở người tiêm Tdap tương tự như ở người tiêm Td (giải độc tố uốn ván và giảm giải độc tố bạch hầu) liều người lớn. Ngoài ra, đáp ứng kháng thể kháng kháng nguyên ho gà ở người tiêm Tdap cũng tương tự như ở trẻ nhỏ tiêm phòng lần đầu 3 liều bằng vắc xin DTaP (Daptacel).

Chỉ định

Vắc xin DTaP hấp phụ (ít dùng DTP hấp phụ vì nhiều tác dụng phụ) chỉ được dùng để tạo miễn dịch cơ bản và tăng cường miễn dịch phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, và ho gà cho tất cả các trẻ em từ 6 tuần tuổi đến suốt 6 tuổi, trừ khi có chống chỉ định đối với một thành phần nào của vắc xin. Trẻ đẻ non (ngay cả khi còn nằm trong bệnh viện), nếu không có chống chỉ định, cũng phải tiêm phòng cơ bản với liều thông thường và vào đúng lịch tiêm chủng thông thường.

Người suy giảm miễn dịch, nếu có chỉ định, có thể tiêm phòng DTaP (suy giảm miễn dịch bẩm sinh, bệnh bạch cầu, lymphoma, thiếu máu giảm sản, ung thư,

hoặc điều trị bằng các thuốc alkyl hóa, kháng chất chuyển hóa, xạ trị, corticosteroid, bệnh nhân không lách, suy thận hoặc đái tháo đường).

Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi để tạo miễn dịch tăng cường (1 liều duy nhất) vào lúc 11 - 12 tuổi cho tất cả những người từ 11 đến 18 tuổi đã hoàn thành tiêm phòng đầu tiên bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Nếu có chống chỉ định, dùng Td người lớn thay thế.

Vắc xin Tdap cũng được dùng để tạo miễn dịch cơ bản cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi tuy độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định (1 liều duy nhất Tdap).

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với bất cứ một thành phần nào của vắc xin, đã từng có những phản ứng dị ứng nặng (thí dụ phản vệ) sau 1 liều trước đây của DTaP hoặc của bất cứ vắc xin nào có kháng nguyên uốn ván, bạch hầu, ho gà.

Người đã từng bị các biểu hiện về não (hôn mê, bất tỉnh, co giật kéo dài) xảy ra trong vòng 7 ngày do trước đó đã dùng 1 vắc xin chứa kháng nguyên ho gà, ngoài ra không tìm được nguyên nhân nào khác. Vắc xin DTaP và Tdap cũng có chống chỉ định đối với người mắc các chứng thần kinh tiến triển (chứng co thắt trẻ em, động kinh không kiểm soát được hoặc bệnh não tiến triển).

Những người bị giảm tiểu cầu hoặc bất cứ rối loạn đông máu nào không cho phép tiêm bắp. Cần cân nhắc lợi hại khi chỉ định.

Sốt vừa hoặc cao (trên 40,5^{o}C): hoãn lại cho tới khi hết sốt.

Thận trọng

Vắc xin ho gà toàn tế bào hay gây tác dụng phụ hơn các thuốc tiêm chủng khác nên DTaP, ít gây tác dụng phụ, thường được ưa dùng cho trẻ em 6 tuần đến 6 tuổi.

Trước khi tiêm DTaP hoặc DTP liều tiếp sau, cần phải hỏi bố mẹ đứa trẻ xem có tác dụng phụ nào sau khi tiêm liều trước không. Nếu bệnh não (tổn thương nặng tri giác hoặc co giật toàn thân hoặc khu trú kéo dài vài giờ mà không hồi phục trong vòng 24 giờ) xảy ra trong vòng 7 ngày sau khi tiêm chủng, phải dùng giải độc tố bạch hầu - uốn ván (DT) để hoàn tất tiêm chủng cho trẻ, nhưng tốt nhất là phải hoãn tiêm DT trong vài tháng để có thể làm rõ tình trạng thần kinh của trẻ.

Để giảm nguy cơ co giật do sốt cao, có thể dùng paracetamol (15 mg/kg) vào lúc tiêm và 4 giờ sau khi tiêm DTP.

Cần thận trọng khi tiêm liều tăng cường thứ 4 và 5 vì có thể có phản ứng tăng so với 3 lần tiêm trước (toàn bộ đùi vùng tiêm sưng to nhưng thường tự hết), cần phải phân biệt với các bệnh khác như viêm mô tế bào

Cần hết sức thận trọng khi xảy ra hội chứng Guillain Barré trong vòng 6 tuần sau khi tiêm phòng vắc xin chứa giải độc tố uốn ván. Quyết định cho liều tiếp theo

DTaP, Tdap hoặc bất cứ 1 vắc xin nào chứa giải độc tố uốn ván cũng phải được cân nhắc kỹ lợi hại

Thời kỳ mang thai

Không dùng vắc xin DPT cho người đang mang thai. Nhà sản xuất cho rằng chỉ dùng Tdap trong khi mang thai khi thật cần thiết. Mang thai thường không coi là một chống chỉ định đối với Tdap khi cần để phòng ho gà. Khi dùng, nên tiêm vào 3 tháng thứ 2 hoặc thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Không biết vắc xin Tdap có phân bố vào sữa mẹ hay không, nhà sản xuất cho rằng phải thận trọng khi dùng cho bà mẹ đang cho con bú. Hội đồng tư vấn về thực hành tiêm phòng (ACIP) cho rằng mẹ cho con bú không phải chống chỉ định dùng Tdap và các phụ nữ, bao gồm cả người cho con bú, phải tiêm 1 liều duy nhất Tdap ngay trong thời kỳ hậu sản nếu trước đây họ chưa tiêm phòng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Ápxe hoặc phản ứng tại chỗ: Sờ nắn đau, ban đỏ, rắn tại chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Sốt 39 - 40^{o}C, thường kéo dài tới 48 giờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hạch cổ, phản ứng phản vệ; co giật có sốt hoặc không, thường xảy ra trong vòng 3 ngày sau khi tiêm phòng; kêu khóc kéo dài, không dỗ được thường xảy ra trong vòng 48 giờ và lâu khoảng 3 giờ hoặc hơn; bệnh não xảy ra trong vòng 7 ngày; sốt 40,5ºC hoặc cao hơn xảy ra trong vòng 48 giờ. Triệu chứng bệnh não cấp (kích thích, ngủ quá mức hoặc nôn nặng liên tục).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vắc xin DTaP và Tdap chỉ tiêm bắp sâu, không được tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ lớn và người lớn, thường tiêm vào cơ delta còn trẻ nhỏ thường vào mặt trước - bên đùi. Tránh tiêm vào cơ mông vì ở đó có giây thần kinh lớn.

Lắc kỹ trước khi dùng. Không trộn với bất cứ một vắc xin hoặc dung dịch nào khác.

Ngất có thể xảy ra khi tiêm, nên cần phải theo dõi người tiêm khoảng 15 phút sau khi tiêm.

DTaP hoặc Tdap có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch uốn ván (TIG) nhưng phải dùng bơm tiêm riêng và tiêm ở vị trí khác.

Liều lượng:

Vắc xin DTaP chỉ được dùng cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến 6 năm tuổi.

Vắc xin Tdap chỉ được dùng cho thiếu niên và người lớn từ 11 - 64 tuổi.

Tiêm chủng bị gián đoạn không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối cùng, bất luận khoảng cách giữa các liều. Không cần phải tiêm thêm liều hoặc phải tiêm lại từ đầu.

Đối với trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa liều DTaP thứ nhất, thứ hai và thứ ba là 4 tuần; khoảng cách tối thiểu giữa liều thứ 3, thứ 4, thứ 5 là 6 tháng.

Đối với thiếu niên và người lớn, thường khuyến cáo một khoảng cách ít nhất là 5 năm giữa Tdap và liều cuối cùng của bất cứ vắc xin nào chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, hoặc ho gà.

Liều lượng vắc xin DtaP: 0,5 mg/1 liều tiêm bắp sâu.

Tạo miễn dịch cơ bản cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đế 6 tuổi: 3 liều cơ bản và 1 hoặc 2 liều tăng cường. Ba liều đầu DTaP cho cách nhau từ 4 đến 8 tuần (thường vào 2, 4 và 6 tháng tuổi) và liều thứ 4 thường cho vào quãng 6 - 12 tháng sau liều thứ 3. Một số nhà sản xuất khuyến cáo liều thứ 4 nên cho vào lúc 15 - 18 tháng tuổi, một số khác lại cho là nên cho vào lúc 15 - 20 tháng tuổi. Liều thứ 4 có thể cho sớm vào lúc 12 tháng tuổi, miễn là ít nhất phải qua 6 tháng kể từ liều thứ 3.

Lúc 4 - 6 tuổi (thường ngay trước khi đi học), nếu trẻ đã tiêm liều thứ 4 DTaP trước 4 tuổi, phải cho liều thứ 5. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 đã cho lúc 4 hoặc hơn 4 tuổi.

Trường hợp trẻ em 4 tháng đến 6 tuổi chưa được tiêm phòng DTaP theo lịch: liều thứ nhất DTaP cho vào lúc khám đầu tiên, liều thứ 2 và 3 cho cách nhau 4 tuần sau liều thứ nhất. Liều thứ 4 và thứ 5 DTaP phải cho cách nhau 6 tháng sau liều thứ 3. Liều thứ 5 không cần thiết nếu liều thứ 4 cho vào lúc 4 tuổi hoặc hơn.

Chương trình tiêm chủng mở rộng của Việt Nam đã triển khai lịch tiêm DPT cho trẻ em từ 2 đến 4 tháng tuổi để gây miễn dịch cơ bản như sau:

Từ 2 tháng tuổi 1 liều; 3 tháng tuổi 1 liều; 4 tháng tuổi 1 liều.

Liều lượng vắc xin Tdap: 0,5 ml/1 liều tiêm bắp sâu.

Khi Tdap dùng để tăng cường miễn dịch, phải cách ít nhất 5 năm sau liều cuối cùng vắc xin chứa kháng nguyên bạch hầu, uốn ván, ho gà, như vậy để giảm bớt phản ứng tại chỗ và toàn thân.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 11 - 18 tuổi: Tất cả những người đã được miễn dịch cơ bản bằng DTaP, DTP, DT dùng cho trẻ em, hoặc Td dùng cho người lớn, lúc 11 - 12 tuổi, được tiêm 1 liều tăng cường chế phẩm chứa giải độc tố bạch hầu, uốn ván và cứ 10 năm lại tiêm tăng cường thường quy Td dùng cho người lớn để duy trì miễn dịch thoả đáng phòng bạch hầu và ho gà. Hiện nay, Uỷ ban tư vấn thực hành tiêm phòng Mỹ (ACIP), Viện hàn lâm nhi khoa Mỹ (AAP), viện hàn lâm thầy thuốc gia đình Mỹ (AAFP) khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn để tăng cường miễn dịch cho lứa tuổi 11 - 18 tuổi, trừ khi thành phần ho gà có chống chỉ định.

Tăng cường miễn dịch ở lứa tuổi 19 - 64: ACIP cũng khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap thay thế Td dùng cho người lớn khi cần 1 liều tăng cường cho lứa tuổi 19 - 64, trừ khi có chống chỉ định dùng thành phần ho gà. Liều tăng cường Tdap này chỉ được dùng cho người lớn 19 - 64 tuổi trước đây chưa tiêm Tdap.

Tạo miễn dịch cơ bản cho lứa tuổi 11 - 64 trước đây chưa tiêm phòng: Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Tuy nhiên, ACIP khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất Tdap, trừ khi có chống chỉ định với thành phần ho gà. Sau đó, cho 1 liều Td dùng cho người lớn cách ít nhất 4 tuần sau liều Tdap. Liều thứ nhì Td cho 6 - 12 tháng sau liều Td thứ nhất.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế miễn dịch và liệu pháp phóng xạ, tùy theo liều lượng, có thể tương tác với DPT. Vì cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế, dùng các chất ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp phóng xạ đồng thời với DPT có thể làm giảm sự đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với DPT hoặc có thể dẫn đến những đáp ứng sai lệch đối với quy trình tiêm chủng. Sự thận trọng này không áp dụng cho trường hợp dùng liệu pháp corticosteroid ngắn hạn (dưới 2 tuần) đường toàn thân hoặc các đường sử dụng khác mà không gây ức chế miễn dịch. Nếu ngừng ngắn hạn liệu pháp ức chế miễn dịch, thì việc tiêm chủng DPT phải hoãn lại 1 tháng sau khi ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch. Nếu liệu pháp ức chế miễn dịch vẫn tiếp tục, thì vẫn phải tiêm chủng theo thường quy.

DPT có thể dùng đồng thời với các vắc xin liên hợp *Haemophilus B*, vắc xin bại liệt bất hoạt, vắc xin bại liệt sống dùng đường uống, vắc xin viêm gan B, vắc xin virus sởi sống, vắc xin quai bị sống, và vắc xin rubella sống.

Trước đây khuyến cáo không dùng đồng thời vắc xin cúm trong vòng 3 ngày sau khi tiêm chủng DPT vì lo ngại các phản ứng sốt đối với các vắc xin này có thể cộng hợp. Nhưng vì phản ứng sốt không phải là vấn đề lớn trong sử dụng vắc xin cúm hiện nay ở phần lớn trẻ em, nên để đơn giản hóa các Chương trình tiêm chủng cho trẻ em, có thể tiêm vắc xin cúm đồng thời với DPT (nhưng ở vị trí khác).

Độ ổn định và bảo quản

Vắc xin cần được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8^{o}C. Không để đông băng vắc xin.

Thông tin quy chế

Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam ban hành lần thứ V, năm 2005.

VẮC XIN TẢ

Tên chung quốc tế: Vaccinum cholerae inactivatum**.**

Mã ATC: J07A E01.

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch chủ động (vắc xin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS gồm có toàn bộ vi khuẩn *V. cholerae O1* bị diệt cùng với đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả tái tổ hợp (rBS). Vắc xin này được Công ty SBL của Thụy Điển sản xuất (Dukoral) và ở Việt Nam do Công ty văcxin và sinh phẩm số 1 sản xuất.

Vắc xin tả uống của Việt Nam được mô phỏng một phần dựa trên vắc xin của Thụy Điển gồm có toàn bộ vi khuẩn *V. cholerae* O1 và O139 bị diệt nhưng không có đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả tái tổ hợp (rBS).

Vắc xin CVD 103-HgR (Biệt dược Orochol): Vắc xin uống gồm có chủng *V. cholera* O1 bị biến đổi gen (CVD 103-HgR) sống nhưng giảm độc lực do Hãng Bema Biotek (Thụy Sỹ) sản xuất.

Dạng tiêm:

Thuốc tiêm dạng hỗn dịch.

Vắc xin phòng bệnh tả là một hỗn dịch chứa vi khuẩn tả *Vibrio cholerae* bất hoạt trong dung dịch đệm natri clorid dùng để tiêm. Vắc xin chứa những phần bằng nhau các chủng Ogawa và Inaba của vi khuẩn tả *Vibrio cholerae* nhóm 01 được tách chiết từ môi trường nuôi cấy có dung dịch đệm là natri clorid và làm bất hoạt vi khuẩn bằng phenol. Vắc xin phòng tả chứa 8 đơn vị của mỗi chủng vi khuẩn *V. cholerae* (4 tỷ tế bào) trong 1 ml.

Các thành phần khác: Vắc xin có chứa một chất kháng khuẩn thích hợp và chất bảo quản là phenol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả ở người có nguy cơ cao tiếp xúc với bệnh này. Vi khuẩn tả *V. cholerae* bất hoạt có trong vắc xin thúc đẩy sản sinh kháng thể diệt khuẩn và nếu vắc xin có rBS thì sẽ tạo kháng thể chống độc tố vi khuẩn tả. Các kháng thể kháng khuẩn ở ruột ngăn các vi khuẩn bám dính vào thành ruột, như vậy làm vi khuẩn *V. cholerae* O1 không tụ tập được. Các kháng thể kháng độc ở ruột ngăn chặn độc tố vi khuẩn bám vào niêm mạc ruột, như vậy tránh được ỉa chảy do độc tố vi khuẩn tả gây ra. Độc tố không chịu nhiệt (LT) của *E. coli* gây nhiễm độc ruột (ETC) tương tự với độc tố vi khuẩn tả về mặt cấu trúc, chức năng và miễn dịch học. Về miễn dịch học, có phản ứng chéo giữa 2 độc tố đó.

Hiệu quả phòng bệnh tả:

Dạng uống: Vắc xin WC/rBS (Biệt dược Dukoral) uống 2 liều cách nhau từ 1 đến 6 tuần cho trẻ từ 2 tuổi trở lên. Thuốc đã được thử nghiệm ở Bangladesh, Peru, đã cho hiệu quả bảo vệ cho người uống phòng tới 85% trong 6 tháng đầu theo dõi. Thời gian bảo vệ của vắc xin thay đổi tùy theo tuổi và kéo dài 6 tháng ở trẻ em và 2 năm ở người lớn. Hiệu quả bảo vệ giảm nhanh sau 6 tháng ở trẻ nhỏ nhưng vẫn còn khoảng 60% ở trẻ lớn và người lớn sau 2 năm. Thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc dùng an toàn.

Vắc xin tả uống sản xuất tại Việt Nam chứa toàn tế bào vi khuẩn tả *V. cholera* O1 và O139 bị diệt, nhưng không có đơn vị phụ B của độc tố vi khuẩn tả (rBS). Công ty văcxin và sinh phẩm số 1 cùng với Viện vắc xin quốc tế (IVI) đã sản xuất theo công thức mới dựa trên nồng độ kháng nguyên đặc hiệu (LPS). Hiệu quả bảo vệ tương tư như vắc xin WC/rBS nhưng có ưu điểm dùng được cho cả trẻ nhỏ từ 1 năm tuổi và giá thành rẻ hơn nhiều so với các vắc xin khác.

Vắc xin CVD 103-HgR: Vắc xin sống giảm độc lực uống một liều duy nhất (Biệt dược Orokol) do Bema Biotek (Thụy Sỹ) sản xuất. Thuốc đã được thử nghiệm trên người lớn tình nguyện uống 1 liều duy nhất ở Mỹ cho thấy hiệu quả bảo vệ cao (95%) chống lại *V. cholerae* cổ điển và 65% bảo vệ chống được *V. cholerae* El Tor 3 tháng sau khi uống phòng. Một thử nghiệm rộng lớn ở Indonesia không chứng minh một cách thuyết phục hiệu quả bảo vệ cho quần thể phơi nhiễm lâu với bệnh tả sau khi uống phòng. Tuy vậy, một phân tích hậu cứu trong một chiến dịch uống phòng trong cộng đồng do Chính phủ Indonesia thực hiện đã chứng tỏ có hiệu quả bảo vệ khi vắc xin được dùng để kiểm soát dịch đang bùng nổ trong điều kiện của thực địa kèm theo các biện pháp kiểm soát thông thường. Hiệu quả bảo vệ xuất hiện 8 ngày sau khi uống 1 liều duy nhất, cho nên có thể uống 1 liều khi dịch bắt đầu bùng nổ.

Dạng tiêm: Hiện nay ít dùng vì hiệu quả bảo vệ thấp và có nhiều tác dụng phụ.

Chỉ định

Vắc xin tả được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người sinh sống và làm việc trong vùng tả lưu hành có điều kiện vệ sinh kém, cho nhân viên y tế hoặc xét nghiệm viên thường xuyên tiếp xúc với người bệnh hoặc đang vận hành xử lý vi khuẩn *V. cholerae*.

Vắc xin tả còn được dùng để thúc đẩy quá trình miễn dịch chủ động đối với bệnh tả cho những người đi du lịch tới những vùng có bệnh tả đang lưu hành hay thành dịch, và điều kiện để nhập cảnh đòi hỏi phải có chứng chỉ tiêm chủng quốc tế phòng tả.

Có thể chỉ định dùng vắc xin uống hiệu lực cao cho những trường hợp khẩn cấp như vùng xảy ra lũ lụt, thiên tai, ô nhiễm môi trường, nguồn nước. Uống 2 liều cách nhau 2 tuần, đến tuần thứ 3 mới bắt đầu sinh kháng thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc với 1 thành phần nào của vắc xin.

Hoãn uống hoặc tiêm khi có ỉa chảy cấp hoặc sốt.

Thận trọng

Đối với vắc xin WC/rBS (Dukoral), còn ít dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch đối với trẻ nhỏ từ 1 đến 2 tuổi và hiệu quả bảo vệ ở lứa tuổi này chưa được nghiên cứu. Nên không khuyến cáo dùng vắc xin loại này cho lứa tuổi 1 - 2 tuổi. Thông tin về tác dụng phòng bệnh của vắc xin WC/rBS cũng còn ít đối với người 65 tuổi trở lên.

Chưa có số liệu lâm sàng về hiệu quả bảo vệ của Dukoral chống lại bệnh tả sau khi uống liều nhắc lại (liều tăng cường).

Dukoral bảo vệ đặc hiệu chống lại *V. cholerae* nhóm huyết thanh O1 nhưng không bảo vệ chống được *V. cholerae* nhóm huyết thanh O139 hoặc các chủng vibrion khác.

Các dữ liệu về tính dung nạp và tính sinh miễn dịch của vắc xin đối với người nhiễm HIV còn ít.

Tất cả các loại vắc xin hiện có không thể thay thế được các biện pháp bảo vệ thông thường.

Thời kỳ mang thai

Hiện không có các dữ liệu riêng của vắc xin tả dùng cho người đang mang thai. Cũng như các loại vắc xin vi khuẩn bất hoạt khác, nói chung vắc xin tả không chống chỉ định trong khi mang thai, trừ khi cá nhân đó đã từng bị phản ứng toàn thân hoặc dị ứng sau liều tiêm vắc xin tả trước đây; tuy nhiên, vắc xin chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa rõ vắc xin tả có phân bố vào sữa mẹ hay không và vắc xin tả truyền sang trẻ đang bú mẹ có gây ra rủi ro bất thường nào không. Mặc dù chưa có dữ liệu chuyên biệt về vấn đề này nhưng nuôi con bằng sữa mẹ không được xem là chống chỉ định đối với các loại vắc xin bất hoạt, bởi vì các vi khuẩn bất hoạt có trong các vắc xin này không thể nhân lên được trong cơ thể và do đó không đặt ra bất cứ một vấn đề nào cho người mẹ và đứa con đang bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây miễn dịch cơ bản bằng tiêm vắc xin tả chỉ có tác dụng bảo vệ vừa phải và ngắn hạn. Các vắc xin tả uống cho kết quả hứa hẹn hơn cả. Các kết quả thể hiện có cải thiện rõ rệt so với các kết quả thu được trước đây đối với loại vắc xin tiêm.

Vắc xin tả tiêm hiện vẫn còn được dùng trên thế giới, nhưng không được khuyến cáo. Vắc xin này là hỗn dịch gồm các chủng Inaba và Ogawa của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae*, Serovar 01 đã bị giết chết bằng nhiệt và bảo quản bằng phenol.

Các số liệu thu thập được cho thấy tần suất của các tác dụng không mong muốn (đau tại nơi tiêm, buồn nôn, tiêu chảy) là thấp. Khoảng 1% số người tiêm vắc xin bị tổn thương ngoài da nhẹ, như đau nhất thời tại nơi tiêm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi tiêm, với các biểu hiện ban đỏ, sưng đau, cứng và rất ít khi gây loét. Các phản ứng thường hơn là các phản ứng dị ứng như sốt nhẹ, đau đầu và khó chịu.

Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến tiêm phòng tả (hoặc phối hợp) rất hiếm gặp, và mối quan hệ nhân quả luôn luôn đáng ngờ, song khi biến chứng xảy ra thì chống chỉ định cho các lần tiêm vắc xin tả sau đó.

Vắc xin uống WC/rBS:

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Ỉa chảy, đau bụng, co thắt cơ bụng, sôi bụng, đầy bụng và nhức đầu.

Hiếm gặp, 1/10 000 < ADR < 1/1000

Sốt, khó chịu, buồn nôn, nôn, chán ăn, biểu hiện hô hấp như viêm mũi, ho và chóng mặt.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Mệt mỏi, buồn ngủ, đầy bụng, rét run, đau khớp, đau họng, mất vị giác, ra mồ hôi, cơ thể mất nước, bất tỉnh và phát ban ở da.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống:

Vắc xin WC/rBS (Dukoral), trước khi uống, dung dịch treo vắc xin phải hòa vào dung dịch natri bicarbonat dưới dạng hạt sủi phải hòa tan trong khoảng 150 ml nước mát và uống trong vòng 2 giờ sau khi pha. Phải tránh uống hoặc ăn hoặc uống thuốc 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin.

Uống phòng lần đầu: Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau ít nhất 1 tuần, nếu quá 6 tuần phải uống lại từ đầu. Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi: uống 3 liều, cách nhau như trên. Uống phòng phải hoàn thành ít nhất 1 tuần trước khi phơi nhiễm với vi khuẩn tả.

Liều lặp lại (liều tăng cường): Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: uống 1 liều sau 2 năm. Trẻ em từ 2 - 6 tuổi, uống 1 liều sau 6 tháng. Chưa có số liệu về hiệu quả lâm sàng khi uống liều tăng cường. Nếu thời gian uống phòng quá 2 năm kể từ lần uống cuối cùng, phải uống lại từ đầu.

Vắc xin phòng tả mới của Việt Nam: Người lớn và trẻ nhỏ từ 1 tuổi trở lên, uống 2 liều cách nhau 1 tuần.

Vắc xin CVD 103-HgR uống 1 liều duy nhất, chủ yếu dùng cho du khách đi vào vùng có bệnh tả lưu hành hay có dịch.

Dạng tiêm:

Hiện nay hầu như không dùng. Tổ chức y tế thế giới cũng không khuyến cáo dùng.

Vắc xin tả tiêm thường tiêm bắp hoặc dưới da. Không được tiêm bắp cho những người bị giảm tiểu cầu hoặc có bất cứ một rối loạn đông máu nào có chống chỉ định tiêm bắp. Không được tiêm tĩnh mạch vắc xin tả.

Trước khi rút dung dịch vắc xin ra khỏi lọ phải lắc lọ thật kỹ. Nút cao su lọ vắc xin và vùng da tiêm cần sát khuẩn bằng các dung dịch sát khuẩn thích hợp.

Đối với người lớn và trẻ từ 3 tuổi trở lên, vị trí tiêm thích hợp nhất là tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vào vùng cơ delta của cánh tay. Với trẻ dưới 3 tuổi nên tiêm bắp hoặc dưới da, nơi tiêm thích hợp nhất tương ứng với phần trên hoặc mặt ngoài đùi. Ở những trẻ từ 5 tuổi trở lên, tiêm vắc xin dưới da tốt hơn cả là ở mặt trong cẳng tay.

Không được tiêm vắc xin tả vào mạch máu hoặc vùng gần các mạch máu.

Để tạo miễn dịch cơ bản bằng vắc xin tả cần thực hiện 2 liều tiêm cách nhau từ 1 tuần đến 1 tháng hoặc hơn. Khi tiêm bắp hay dưới da vắc xin tả, liều thường dùng cho người lớn và trẻ trên 10 tuổi là 0,5 ml, cho trẻ từ 5 - 10 tuổi là 0,3 ml, và cho trẻ từ 6 tháng đến 4 tuổi là 0,2 ml.

Các liều củng cố nên tiêm 6 tháng một lần nếu tiếp tục có nguy cơ tiếp xúc bệnh tả. Tại những vùng bệnh tả xảy ra theo mùa kéo dài 2 - 3 tháng, sẽ có kết quả bảo vệ tối ưu nếu tiêm liều củng cố vào đầu mùa dịch bệnh.

Tương tác thuốc

Với vắc xin sốt vàng:

Dùng đồng thời 2 loại vắc xin tả dạng tiêm và vắc xin sốt vàng có ảnh hưởng tới việc đáp ứng miễn dịch của mỗi loại vắc xin. Mặc dù các hàm lượng kháng thể trong huyết thanh giảm vào thời gian đầu khi dùng đồng thời cả 2 loại vắc xin trong vòng 3 tuần, so với tiêm vắc xin cách nhau trên 3 tuần, nhưng các tỷ lệ chuyển đổi trong huyết thanh không bị ảnh hưởng và tầm quan trọng về lâm sàng của tác dụng này còn chưa rõ. Vắc xin dạng uống không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của vắc xin phòng bệnh sốt vàng

Với các loại vắc xin khác:

Nói chung có thể tiêm tại các vị trí khác nhau vắc xin tả và các loại vắc xin khác đồng thời (tức là trong cùng một ngày) hay vào bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau một loại vắc xin bất hoạt khác mà không làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin ấy.

Cần tránh uống thuốc, kể cả các loại vắc xin uống khác, 1 giờ trước và 1 giờ sau khi uống vắc xin tả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C. Tránh ánh sáng. Không làm đông băng vắc xin.

Thông tin quy chế

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

VASOPRESSIN (CÁC VASOPRESSIN)

Tên chung quốc tế: Vasopressins.

Mã ATC:

Vasopressin: H01B A01.

Desmopressin (Deamino-1-D-arginin-8-vasopressin): H01B A02 (xem Desmopressin).

Lypressin (Lysin-8-vasopressin): H01B A03.

Argipressin (D-arginin-8-vasopressin): H01B A06.

Loại thuốc: Hormon chống bài niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vasopressin: 20 đvqt/1 ml (thuốc tiêm, nhỏ mũi)

Lypressin: Thuốc xịt mũi

Desmopressin: Ống 4 microgam/1 ml (thuốc tiêm); dung dịch nhỏ mũi 100 microgam/ml

Thuốc xịt mũi 10 microgam/xịt định lượng (60 liều xịt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vasopressin là một hormon polypeptid do vùng các neuron của nhân trên bắt chéo thị giác và cận não thất của vùng dưới đồi tiết ra và lưu trữ ở thùy sau tuyến yên, có tác dụng trực tiếp chống lợi tiểu, nên được gọi là hormon chống bài niệu (ADH). Vai trò sinh lý chủ yếu của vasopressin là duy trì độ thẩm thấu của huyết thanh trong phạm vi bình thường. Vasopressin làm cho nước tiểu cô đặc tương đối bằng cách tăng tái hấp thu nước ở ống thận. Tại ống thận, vasopressin kích thích hoạt tính của adenylcyclase, dẫn đến tăng adenosin monophosphat (AMP) vòng. AMP vòng làm tăng tính thấm nước ở bề mặt lòng ống lượn xa và ống góp, kết quả là tăng độ thẩm thấu của nước tiểu và giảm lưu lượng nước tiểu. Tác dụng chống bài niệu của vasopressin có thể giữ lại tới 90% lượng nước lẽ ra được bài xuất qua nước tiểu. Vasopressin cũng tăng tái hấp thu urê ở ống góp, tăng tái hấp thu natri và giảm tái hấp thu kali, nhưng không gây phù.

Vasopressin có tác dụng co mạch tương đối ít ở người có huyết động bình thường, nhưng khi huyết động bị đe dọa (giảm mạnh thể tích máu, tụt huyết áp), vasopressin nội sinh trở thành 1 chất co mạch mạnh, được tăng tiết để ngăn chặn trụy tim mạch trong thời gian mất máu nặng và/hoặc giảm mạnh huyết áp. Vasopressin tỏ ra có hiệu quả tương tự như epinephrin ở người bị ngừng tim do rung thất hoặc do phân ly điện - cơ tim. Vasopressin đặc biệt giúp ích khi thời gian ngừng tim kéo dài vì tác dụng co mạch của vasopressin, không giống như epinephrin, không bị giảm do nhiễm toan nặng. Epinephrin tiêu thụ oxygen trong khi vasopressin làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cung cấp oxygen cho cơ tim. Do đó, vasopressin được dùng trong hồi sức tim mạch.

Vasopressin gây co mạch, đặc biệt ở các mao mạch và tiểu động mạch, nên làm giảm lưu lượng máu đến nội tạng, động mạch vành, đường tiêu hóa, tụy, da và cơ. Khi tiêm vào động mạch tạng hoặc động mạch mạc treo ruột trên, vasopressin làm co các động mạch dạ dày - tá tràng, dạ dày trái, mạc treo ruột trên và lách; tuy nhiên, các động mạch không co lại, mà lại tăng lưu lượng máu đến gan.

Ở đường ruột, vasopressin làm tăng nhu động ruột, đặc biệt đại tràng. Vasopressin cũng làm tăng áp lực ở cơ thắt ở đường tiêu hóa và làm giảm bài tiết dịch dạ dày nhưng không có tác dụng đến nồng độ acid dạ dày. Thuốc cũng gây co cơ trơn túi mật và bàng quang.

Khi dùng liều cao, vasopressin có thể kích thích tử cung co bóp.

Ngoài ra, vasopressin còn gây ra giải phóng corticotropin hormon tăng trưởng, hormon kích nang noãn và một số yếu tố đông máu.

Có nhiều loại vasopressin: Loại tác dụng qua trung gian thụ thể V_1 gây co cơ trơn đường tiêu hóa và mạch máu như argipressin hoặc lypressin, và loại tác dụng qua trung gian V_2 như desmopressin gây giữ nước và giải phóng 1 số yếu tố đông máu.

Dược động học

Vasopressin bị trypsin phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm hoặc nhỏ mũi. Hấp thu vasopressin qua niêm mạc mũi tương đối kém. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp dung dịch vasopressin trong nước, thời gian tác dụng chống bài niệu thay đổi, nhưng thường duy trì được 2 - 8 giờ. Tính đẳng trương của nước tiểu vẫn duy trì được khi nồng độ vasopressin trong huyết tương khoảng 1 phần triệu đvqt trong 1 ml, trái lại nồng độ vasopressin trong huyết tương từ 4,5 đến 6 phần triệu đvqt trong 1 ml sẽ làm cô đặc nước tiểu ở mức tối đa.

Vasopressin được phân bố khắp dịch ngoài tế bào, chưa có bằng chứng về sự liên kết với protein huyết tương. Phần lớn vasopressin bị phá hủy nhanh ở gan và thận. Vasopressin có nửa đời trong huyết tương khoảng 10 - 20 phút. Khoảng 5% liều vasopressin tiêm dưới da thải qua nước tiểu sau 4 giờ dưới dạng không biến đổi; sau khi tiêm tĩnh mạch, 5 - 15% tổng liều vasopressin thấy ở nước tiểu.

Chỉ định

Đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên hoặc do chấn thương sọ não, hoặc sau phẫu thuật thần kinh để phòng và kiểm soát đái nhiều, uống nhiều, tình trạng mất nước.

Hồi sức tim mạch trong ngừng tim do rung thất, nhịp nhanh thất không mạch, vô tâm thu hoặc phân ly điện - cơ tim.

Dùng để chẩn đoán (test kích thích tuyến yên để giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin).

Xuất huyết đường tiêu hóa: Thuốc bổ trợ trong điều trị tạm thời xuất huyết ồ ạt, cấp tính do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, loét dạ dày tá tràng, để làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa và tăng đông máu và cầm máu, nhưng không loại bỏ được các

biện pháp khác (như truyền máu, ép thực quản, liệu pháp làm xơ cứng, hoặc phẫu thuật cấp cứu).

Sốc do giãn mạch (trong sốc nhiễm khuẩn) khi các thuốc adrenergic thông thường không tác dụng.

Bệnh hemophilia A, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình.

Chống chỉ định

Chứng uống nhiều do tâm thần hoặc do thói quen, suy tim mất bù và các trường hợp khác cần dùng thuốc lợi niệu. Nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực mới xảy ra. Viêm thận mạn kèm tăng urê - huyết.

Thận trọng

Phải dùng thận trọng desmopressin và lypressin khi điều trị cho trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (vì đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của vasopressin), người bệnh rối loạn cân bằng nước và điện giải và người bệnh có nguy cơ tăng áp suất nội sọ hoặc tăng huyết áp. Nên tránh dùng vasopressin hoặc phải dùng rất thận trọng, với liều nhỏ, cho người bị bệnh về mạch máu, đặc biệt bệnh mạch vành.

Thời kỳ mang thai

Vasopressin làm giảm tưới máu tử cung. Vì số người mang thai dùng thuốc còn ít, do đó kinh nghiệm lâm sàng về mặt an toàn trong khi mang thai còn hạn chế. Những nghiên cứu thực nghiệm trên động vật không thấy xảy ra sinh quái thai. Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít, thuốc chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa có tài liệu khoa học về mức độ tiết vasopressin vào sữa mẹ. Tuy nhiên không chắc thuốc có thể được hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, ợ hơi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, co cứng cơ.

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy.

Ở phụ nữ có thể gây co cơ tử cung.

Điều trị thuốc mà không hạn chế uống nước có thể dẫn đến ứ nước trong cơ thể, gây quá tải cho hệ tim mạch.

Trong điều trị xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản, tác dụng gây co mạch toàn thân có thể gây ra tác hại như nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, thiếu máu cục bộ ở mạc treo ruột, ở chi và tai biến mạch máu não.

Khi dùng thuốc dạng xịt (niêm mạc mũi) có thể gây sung huyết, kích thích và loét niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể xử trí tác dụng chống bài niệu gây ra ứ nước và mất cân bằng natri bằng cách hạn chế uống nước và tạm thời ngừng dùng vasopressin. Ở những trường hợp nặng, có thể phải dùng thuốc lợi niệu thẩm thấu. Dùng liều cao, phải theo dõi các tai biến về tim mạch, theo dõi đái tháo đường khi truyền vasopressin. Ở người có bệnh động mạch vành, ngay cả với liều thấp, cũng có thể gây cơn đau ngực. Nếu xảy ra, dùng amyl nitrit hoặc nitroglycerin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Vasopressin có thể tiêm bắp, tiêm dưới da, hoặc bôi tại chỗ (thuốc xịt mũi). Thuốc cũng có thể tiêm tĩnh mạch, vào trong tủy xương (trong hồi sức cấp cứu tim mạch) truyền tĩnh mạch hoặc động mạch (động mạch mạc treo ruột trên) trong xuất huyết đường tiêu hóa (giãn tĩnh mạch thực quản).

Điều trị đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên:

Vasopressin: Liều thông thường ở người lớn, tiêm bắp hoặc dưới da: 5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày, nếu cần, liều giao động từ 5 - 60 đvqt/ngày. Trẻ em: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 2,5 - 10 đvqt/lần, 2 - 4 lần/ngày. Có thể dùng vasopressin qua đường mũi.

Liều giảm dần, cách nhau 24 giờ, để bài niệu nhẹ và tránh ngộ độc nước.

Desmopressin thường là thuốc được lựa chọn để điều trị đái tháo nhạt trung tâm (xem desmopressin).

Cũng có thể dùng lypressin xịt mũi, nhưng thời gian tác dụng ngắn (4 - 6 giờ) nên không thuận lợi bằng desmopressin. 8-arginin vasopressin ít được dùng để điều trị lâu dài vì tác dụng ngắn và có nhiều tai biến phụ hơn.

Hồi sức tim mạch:

Người lớn liều khuyến cáo, vasopressin 1 liều duy nhất 40 đvqt tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm trong tủy xương.

Theo kinh nghiệm nhiều nước Châu Âu, thường cần thiết phải dùng 2 liều vasopressin, bổ sung thêm 1 liều adrenalin: Đầu tiên, cho vasopressin 1 liều 40 đvqt; 30 phút sau nếu tuần hoàn chưa tự phát trở lại, cho thêm liều thứ 2 vasopressin 40 đvqt. Nếu tuần hoàn tự phát vẫn chưa hồi phục sau liều vasopressin thứ 2, tiêm tĩnh mạch adrenalin (epinephrin) 1 mg.

Dùng để chẩn đoán:

Test kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và corticotropin: Tiêm bắp 10 đvqt cho người lớn và 0,3 đvqt/kg cho trẻ em. Lấy máu để làm xét nghiệm 2 hormon đó;

Test thăm dò chức năng thận (chẩn đoán phân biệt đái tháo nhạt trung tâm hay do thận): Người bệnh đi tiểu hết lúc bắt đầu tiêm desmopressin và hạn chế uống tới

500 ml từ 1 giờ trước cho tới 8 giờ sau khi tiêm bắp hoặc tiêm dưới da desmopressin. Người lớn và trẻ em: 2 microgam; trẻ bú mẹ 400 nanogam (hạn chế 50% dịch đưa vào cơ thể ở 2 bữa ăn sau).

Sau 1 liều tiêm bắp 2 microgam hoặc xịt vào mũi 20 microgam; kèm theo hạn chế đưa dịch vào cơ thể, nếu thận phục hồi được khả năng cô đặc nước tiểu thì đái tháo nhạt là do thùy sau tuyến yên.

Xuất huyết đường tiêu hóa:

Để tiêm truyền tĩnh mạch hoặc trong động mạch, vasopressin thường pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% để có nồng độ 0,1 - 1 đvqt/ml. Liều lượng vasopessin cho theo kinh nghiệm và phụ thuộc từng người bệnh, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả vì nhiều tai biến phụ. Liều bắt đầu thường là truyền với tốc độ 0,2 - 0,4 đvqt/phút và tăng dần tới 0,9 đvqt/phút nếu cần. Tiêm truyền trong động mạch đòi hỏi chuyên khoa cao. Sau 24 giờ, tốc độ truyền phải giảm dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Vasopressin đã từng được dùng trong 3 ngày tới 2 tuần.

Sốc do giãn mạch (sốc nhiễm khuẩn):

Chưa xác định được liều tối ưu. Truyền tĩnh mạch liên tục 0,02 - 0,1 đvqt/phút.

Bệnh hemophilia, bệnh von Willebrand typ I thể nhẹ tới trung bình: Xem Desmopressin.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây giải phóng hormon chống bài niệu như thuốc chống trầm cảm ba vòng, clorpromazin và carbamazepin, khi phối hợp với vasopressin, sẽ làm tăng tác dụng chống bài niệu, gây nguy cơ ứ nước trong cơ thể và làm tăng gánh nặng thêm cho hệ tim mạch, có thể gây ra tác dụng có hại cho người bệnh bị suy tim, đau thắt ngực và các bệnh tim mạch khác.

Độ ổn định và bảo quản

Không được để đông lạnh thuốc tiêm vasopressin; cần bảo quản ở 2 - 8ºC, nhưng cũng có thể ở 15 - 30ºC.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra ngộ độc do ứ nước, không được dùng thêm các dịch. Trong trường hợp nặng, có thể dùng một lượng nhỏ dung dịch natri clorid ưu trương. Trường hợp phù não, truyền urê và manitol có thể có ích. Nếu người bệnh bị đau thắt ngực, cho ngửi amyl nitrit hoặc đặt dưới lưỡi glyceryl trinitrat.

Thông tin quy chế

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

VENLAFAXIN

Tên chung quốc tế: Venlafaxine.

Mã ATC: N06A X16.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 37,5 mg; 50 mg; 75 mg và 100 mg.

Viên nang giải phóng kéo dài: 37,5 mg; 75 mg và 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Venlafaxin là một thuốc chống trầm cảm dẫn xuất từ phenylethylamin thuộc loại ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được đánh giá một cách đầy đủ nhưng venlafaxin và chất chuyển hóa có hoạt tính là O-desmethylvenlafaxin có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin mạnh và yếu hơn một chút đối với noradrenalin, thuốc ít ức chế tái hấp thu dopamin. Venlafaxin ức chế tái hấp thu setoronin không mạnh bằng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu setoronin. Thuốc không có ái lực đặc hiệu trên thụ thể histamin, muscarin và adrenalin-α hoặc β. Venlafaxin không ức chế MAO. Venlafaxin không có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dược động học

Venlafaxin hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, thức ăn làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sau khi uống, thuốc bị chuyển hóa bước một ở gan qua trung gian CYP 2D6 và CYP 3A4 chủ yếu tạo thành O-desmethylvenlafaxin (ODV) còn hoạt tính. Các chất chuyển hóa khác bao gồm: N-desmethylvenlafaxin và N, O-didesmethylvenlafaxin. Nồng độ đỉnh của venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc theo thứ tự là 2 giờ và 4 giờ.

Venlafaxin giải phóng từ viên nang giải phóng kéo dài phụ thuộc vào màng bao, không phụ thuộc vào pH. Tuy tốc độ hấp thu chậm hơn và nồng độ tối đa venlafaxin thấp hơn, nhưng mức độ hấp thu tương tự như viên thông thường.

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin liên kết với protein huyết tương thấp (theo thứ tự là 27% và 30%). Nửa đời thải trừ tương ứng là 5 giờ và 11 giờ. Ở người xơ gan, venlafaxin thanh thải ở gan giảm khoảng 50% và của ODV giảm khoảng 30%. Venlafaxin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ 2% thải trừ qua phân. Ở người xơ gan, nửa đời đào thải tăng khoảng 30% đối với venlafaxin và khoảng 60% đối với ODV. Ở người suy thận, nửa đời đào thải tăng khoảng 50% đối với venlafaxin, khoảng 40% đối với ODV. Ở người làm thẩm phân, nửa đời đào thải venlafaxin tăng gấp 1,5 lần so với người bệnh có chức năng thận bình thường.

Venlafaxin phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm.

Bệnh lo âu toàn thể, bệnh lo sợ tiếp xúc xã hội.

Ngoài ra, các bệnh lo âu khác: Bệnh ám ảnh - xung lực, chứng hoảng sợ, stress sau chấn thương.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Các trường hợp có nguy cơ cao về loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được.

Dùng đồng thời với IMAO.

Phụ nữ mang thai.

Trẻ em dưới 18 tuổi.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng venlafaxin cho người bệnh suy gan, suy thận vừa và nặng. Cần phải giảm liều dùng.

Thận trọng với người bệnh bị bệnh tim như: Mới bị nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim không ổn định hoặc những trường hợp bệnh có thể nặng lên do tăng nhịp tim. Do nguy cơ tăng huyết áp phụ thuộc liều dùng nên cần phải theo dõi huyết áp trong quá trình điều trị khi dùng liều quá 200 mg/ngày. Định lượng nồng độ cholesterol huyết nếu bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử động kinh, người bệnh tăng áp lực nội nhãn hoặc glôcôm góc đóng, người bệnh có hưng cảm hoặc bệnh nhân rối loạn xuất huyết.

Bệnh nhân bị phát ban, mày đay hoặc dị ứng phải đến thầy thuốc khám để có hướng xử trí.

Vì người bệnh trầm cảm có nguy cơ tự sát cao nên cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị, nhất là trong giai đoạn đầu điều trị cho tới khi trầm cảm đỡ.

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, venlafaxin có thể gây chóng mặt, hạ huyết áp thế đứng nhất là ở người cao tuổi, vì vậy không nên lái tàu xe hoặc vận hành máy móc.

Khi đang điều trị bằng venlafaxin mà ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột có thể gây các triệu chứng mệt mỏi, ngủ gà, nhức đầu, buồn nôn, chán ăn, khô miệng, tiêu chảy, kích động, lo âu, căng thẳng, lú lẫn, hưng cảm nhẹ, cảm giác bất thường, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, venlafaxin được khuyến cáo trước khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần ít nhất trong một tuần sau đợt điều trị kéo dài trên một tuần. Đồng thời phải giám sát người bệnh để làm giảm phản ứng khi ngừng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các bà mẹ mang thai dùng venlafaxin gần ngày sinh có thể gặp các phản ứng ngừng thuốc ở trẻ sau khi sinh. Một nghiên cứu ở 150 người dùng venlafaxin vào 3 tháng đầu của thai kỳ thấy 25 người xảy thai và thai chết, 2 người có thai dị dạng. Mặc dù tỷ lệ này cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm chứng nhưng các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng venlafaxin cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Venlafaxin và chất chuyển hóa O-desmethylvenlafaxin bài tiết vào sữa mẹ nên có thể gây tác dụng không mong muốn trên trẻ bú mẹ. Không dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, mất ngủ, buồn ngủ, chóng mặt, suy nhược, lo âu, căng thẳng, kích động, ác mộng, hoang mang.

Tim mạch: Run rẩy, giãn mạch, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Khô miệng, táo bón. Ngoài ra còn gặp buồn nôn, nôn, chán ăn, ăn không tiêu, đau bụng, tiêu chảy.

Chuyển hóa và nội tiết: Tăng hoặc giảm cân, tăng cholesterol máu, rối loạn chức năng sinh dục.

Dị ứng: Ngứa, phát ban, khó thở.

Khác: Cảm giác lạnh và sốt, tăng tiết mồ hôi, đi tiểu nhiều, rối loạn thị lực, đau cơ, đau khớp, ù tai.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thế đứng, ngất, loạn nhịp tim, tim đập nhanh.

Thần kinh trung ương và tâm thần: Mất điều phối, rối loạn vận ngôn, rối loạn ngoại tháp, hưng cảm nhẹ, ảo giác, co giật, ngất.

Trên gan: Viêm gan, tăng enzym gan có hồi phục.

Nội tiết: Chảy sữa.

Dị ứng: Quá mẫn, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, phù mạch.

Khác: Vết bầm tím trên da, xuất huyết tiêu hóa, bí tiểu tiện, mẫn cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Máu: Rối loạn tạo máu như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu.

Tim: Khoảng QT dài.

Khác: Giảm natri huyết, viêm tụy và tăng tế bào ưa eosin ở phổi. Ý nghĩ tự tử đặc biệt ở trẻ em.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn là do liên quan đến serotonin như buồn nôn, nôn, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ.

Do thức ăn không làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa vì vậy để giảm tác dụng không mong muốn do không dung nạp thuốc như buồn nôn nên uống thuốc cùng với thức ăn.

Venlafaxin thường gây tăng huyết áp ở một số người bệnh khi dùng liều vượt quá 200 mg/ngày, nên nếu người bệnh đã có tăng huyết áp thì cần phải điều trị tăng huyết áp trước khi bắt đầu dùng venlafaxin và phải kiểm tra huyết áp thường xuyên trong suốt quá trình điều trị bằng venlafaxin. Với một số người bệnh nếu trong quá trình điều trị mà huyết áp tăng lên thì cần thiết phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Nếu trong khi điều trị thấy xuất hiện cơn co giật, phải ngừng thuốc ngay vì co giật thường xảy ra khi quá liều.

Giảm natri huyết thường xảy ra ở người cao tuổi và có thể do có hội chứng bài tiết hormon kháng niệu không thích hợp khi dùng các thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, hội chứng này hay gặp ở loại thuốc ức chế tái hấp thu setoronin, trong đó có venlafaxin. Nếu thấy người bệnh nhất là người cao tuổi bị buồn ngủ, lú lẫn hoặc co giật khi dùng thuốc chống trầm cảm, phải chú ý ngay đến giảm natri huyết để điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo venlafaxin. Venlafaxin hydroclorid 28,3 mg tương đương khoảng 25 mg venlafaxin.

Điều trị bệnh trầm cảm

Người lớn và trẻ trên 18 tuổi (dùng viên tác dụng nhanh):

Liều khởi đầu: Uống 75 mg/ngày chia 2 - 3 lần trong bữa ăn (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó tăng đến 75 mg/ngày), nếu cần thiết liều có thể tăng tới 150 mg/ngày sau vài tuần để đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa 225 mg/ngày.

Trầm cảm nặng hoặc nằm viện: Liều khởi đầu có thể dùng tới 150 mg/ngày, cứ sau 2 - 3 ngày điều trị có thể tăng thêm 75 mg/ngày đến liều tối đa là 375 mg/ngày. Sau đó liều phải giảm dần.

Dạng thuốc viên giải phóng kéo dài dùng ngày 1 lần, khởi đầu dùng 75 mg/lần/ngày trong bữa ăn sáng hoặc chiều (một số bệnh nhân có thể khởi đầu với liều thấp 37,5 mg/lần/ngày trong 4 - 7 ngày đầu, sau đó tăng đến 75 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân). Liều dùng có thể tăng dần lên mỗi lần 75 mg/ngày sau từng khoảng thời gian ít nhất 4 ngày đến khi đạt yêu cầu điều trị. Liều tối đa khuyến cáo: 225 mg/ngày (viên giải phóng kéo dài).

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Điều trị trạng thái lo âu

Người lớn, liều khởi đầu 75 mg/lần/ngày, dạng viên giải phóng kéo dài (một số bệnh nhân có thể phải khởi đầu với liều thấp hơn 37,5 mg/ngày trong 4 - 7 ngày đầu sau đó mới tăng đến 75 mg/ngày). Tăng dần liều cách 4 ngày một lần tới tối đa là 225 mg/ngày. Ngừng thuốc dần dần nếu không có đáp ứng tốt sau 8 tuần điều trị.

Điều trị trạng thái hoảng sợ

Dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Người lớn, liều khởi đầu 37,5 mg/lần/ngày, trong 7 ngày, sau đó tăng lên 75 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng thêm 75 mg/ngày, cách 7 ngày một lần tới khi đạt yêu cầu điều trị, cho đến liều tối đa là 225 mg/ngày.

Bệnh nhân suy gan, suy thận

Với bệnh nhân suy gan, suy thận nhẹ không cần điều chỉnh liều. Bệnh nhân suy gan, suy thận trung bình, liều giảm một nửa và dùng ngày 1 lần. Không dùng cho bệnh nhân suy gan, suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Một số thuốc khi dùng đồng thời với venlafaxin có thể gây hội chứng serotonin: Thuốc cường serotonin, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin, serotonin, thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin. Khi bắt buộc phải dùng đồng thời venlafaxin với một trong các thuốc trên, phải giám sát chặt chẽ người bệnh, nhất là giai đoạn đầu điều trị. Đặc biệt không được dùng venlafaxin đồng thời với IMAO vì có thể gây tương tác nguy hiểm đến tính mạng. Phải ngừng dùng IMAO ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu dùng venlafaxin và phải ngừng dùng venlafaxin ít nhất 7 ngày mới bắt đầu dùng thuốc chống trầm cảm khác.

Thuốc chống đông máu: Tác dụng chống đông máu của warfarin có thể tăng lên khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc chống sốt rét: Nhà sản xuất artemether cùng với lumefantrin khuyến cáo tránh dùng phối hợp với venlafaxin.

Thuốc điều trị bệnh tâm thần: Nồng độ clozapin tăng trong huyết tương khi dùng cùng với venlafaxin.

Thuốc dopaminergic (entacapon): Nhà sản xuất entacapon khuyên cần thận trọng khi dùng phối hợp với venlafaxin.

Sibutramin: Tăng nguy cơ độc cho hệ thần kinh. Nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng đồng thời.

Moclobemid (một thuốc ức chế MAO - A hồi phục được): Tránh dùng phối hợp. Phải có một thời gian từ 3 - 7 ngày nghỉ thuốc khi muốn dùng thuốc kia.

Thuốc serotonergic: Tăng nguy cơ gây hội chứng serotonin khi phối hợp các thuốc serotonergic với nhau, khi phối hợp một thuốc serotonergic với venlafaxin.

Hội chứng serotonin xảy ra trong vài giờ hoặc vài ngày gồm có: vật vã, vã mồ hôi, ỉa chảy, sốt, tăng phản xạ gân xương, mất điều phối, thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, hưng cảm nhẹ), rung giật cơ, rét run hoặc run, loạn nhịp tim, hôn mê, đông máu rải rác nội mạch, tăng hoặc giảm huyết áp, suy thận, suy thở, co giật và sốt cao.

Cimetidin: Gây ức chế enzym chuyển hóa venlafaxin ở gan nhưng nó không ảnh hưởng tới chất chuyển hóa có hoạt tính của venlafaxin là O-desmethyl venlafaxin, chất này có trong huyết tương với nồng độ cao. Do đó các nhà sản xuất khuyến cáo rằng khi sử dùng đồng thời venlafaxin với cimetidin chỉ cần theo dõi các triệu chứng lâm sàng đối với những bệnh nhân cao tuổi, suy chức năng gan hoặc trước đó đã từng bị tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Venlafaxin được bảo quản trong các lọ nút kín, ở nơi khô ráo, nhiệt độ 20 - 25^{o}C.

Tương kỵ

Chưa tìm thấy thông tin.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Gồm các triệu chứng được báo cáo: Hôn mê, ngủ lịm, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ, loạn nhịp tim và xuất huyết nặng.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Xử trí quá liều gồm dùng than hoạt, rửa dạ dày nếu phát hiện sớm. Biện pháp chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ hô hấp.

Do thể tích phân bố của venlafaxin lớn trong cơ thể, nên gây lợi niệu, thẩm phân, thận nhân tạo hoặc thay đổi máu có thể không có ích.

Thông tin quy chế

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

XANH METHYLEN

Tên chung quốc tế: Methylthioninium chloride (Methylene blue).

Mã ATC: V03A B17; V04C G05.

Loại thuốc: Thuốc giải độc, sát khuẩn nhẹ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 55 mg, 65 mg; Thuốc tiêm: 10 mg/ml (1 ml, 10 ml); Dung dịch dùng ngoài 1%, hoặc dung dịch Milian gồm xanh methylen 1 g, tím gentian 1 g, rivanol 1 g, ethanol 70% 10 g, nước cất vừa đủ 100 g, thường dùng trong da liễu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Xanh methylen được dùng trong điều trị methemoglobin huyết do thuốc hoặc không rõ nguyên nhân. Ở nồng độ thấp, xanh methylen làm tăng chuyển methemoglobin thành hemoglobin. Với nồng độ cao, thuốc có tác dụng ngược lại do xanh methylen oxy hóa ion sắt (II) của hemoglobin thành sắt (III), chuyển hemoglobin thành methemoglobin. Phản ứng này là cơ sở cho việc sử dụng thuốc trong điều trị ngộ độc cyanid. Trong trường hợp này, methemoglobin tạo bởi xanh methylen sẽ liên kết với cyanid tạo ra cyanmethemoglobin, có tác dụng ngăn chặn tương tác của cyanid với cytochrom là chất đóng vai trò trong hô hấp tế bào.

Thuốc được chỉ định trong điều trị triệu chứng methemoglobin huyết (khi nồng độ methemoglobin trên 20%).

Xanh methylen cũng có tác dụng sát khuẩn nhẹ và nhuộm màu các mô. Thuốc có liên kết không phục hồi với acid nucleic của virus và phá vỡ phân tử virus khi tiếp xúc với ánh sáng.

Dược động học

Xanh methylen được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa. Tại các mô, xanh methylen nhanh chóng bị khử thành xanh leukomethylen, bền vững dưới dạng muối, dạng phức hoặc dưới dạng kết hợp trong nước tiểu, nhưng không bị khử trong máu.

Xanh methylen được thải trừ qua nước tiểu và mật. Khoảng 75% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, hầu hết dưới dạng leukomethylen không màu ổn định. Khi tiếp xúc với không khí, nước tiểu chuyển sang màu xanh lá cây hoặc xanh da trời do sản phẩm oxy hóa là xanh methylen sulfon. Một phần thuốc không biến đổi cũng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị methemoglobin huyết mắc phải, hoặc không rõ nguyên nhân.

Giải độc cyanid, nitroprusiat và các chất gây methemoglobin huyết.

Sát khuẩn đường niệu sinh dục.

Dùng tại chỗ để điều trị nhiễm virus ngoài da như *Herpes simplex*. Điều trị chốc lở, viêm da mủ.

Làm thuốc nhuộm các mô trong một số thao tác chẩn đoán (nhuộm vi khuẩn, xác định lỗ dò...).

Chống chỉ định

Người bệnh thiếu hụt glucose-6 phosphat dehydrogenase vì có thể gây tan máu cấp ở những người bệnh này.

Người bị suy thận.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Không tiêm trong ống cột sống.

Không điều trị methemoglobin huyết do ngộ độc clorat vì có thể biến đổi clorat thành hypoclorit có độ độc cao hơn.

Thận trọng

Giảm liều cho người bệnh có chức năng thận yếu.

Dùng xanh methylen kéo dài có thể dẫn đến thiếu máu do tăng phá hủy hồng cầu.

Xanh methylen gây tan máu, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người bệnh thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định hoặc chỉ dùng sau khi cân nhắc giữa lợi và hại do thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa mẹ không, nhưng cần tạm ngừng cho con bú khi bà mẹ phải điều trị với xanh methylen.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xanh methylen thường được dùng trong thời gian ngắn. Thuốc có thể gây thiếu máu và một số triệu chứng ở đường tiêu hóa khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, tan máu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau đầu, sốt.

Tim mạch: Tăng huyết áp, đau vùng trước tim.

Tiết niệu: Kích ứng bàng quang.

Da: Da có màu xanh.

Liều lượng và cách dùng

Liều tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em là: 1 - 2 mg/kg, tiêm chậm trong vài phút. Nếu cần, có thể dùng thêm liều sau 1 giờ.

Khi không khẩn cấp hoặc dùng kéo dài để điều trị methemoglobin huyết do di truyền, uống 3 - 6 mg/kg (150 - 300 mg/ngày cho người lớn) chia nhiều lần trong ngày, kèm uống 500 mg vitamin C mỗi ngày. Uống với cốc nước đầy để làm giảm rối loạn tiêu hóa và khó tiểu tiện.

Chú ý: Điều trị methemoglobin huyết do dùng liều cao những chất gây methemoglobin kéo dài hoặc liên tục (như dapson): dùng xanh methylen tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,1 - 0,15 mg/kg thể trọng/giờ, sau khi dùng liều khởi đầu 1 - 2 mg/kg.

Khi tiêm xanh methylen phải tiêm chậm để tránh tạo nồng độ thuốc cao tại chỗ có thể gây tăng thêm methemoglobin huyết. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ methemoglobin trong quá trình điều trị.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm truyền cần pha với nước muối đẳng trương 0,9% để có nồng độ xanh methylen 0,05%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 ^{o}C và tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Xanh methylen tương kỵ với các chất kiềm, iodid, dicromat, các chất oxy hóa và chất khử.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Xanh methylen liều cao có thể oxy hóa hemoglobin thành methemoglobin huyết, do vậy càng làm tăng methemoglobin huyết. Một số tác dụng phụ không đặc hiệu khi dùng liều cao như: đau vùng trước tim, khó thở, bồn chồn, lo lắng, run và kích ứng đường tiết niệu. Có thể có tan máu nhẹ kèm tăng bilirubin huyết và thiếu máu nhẹ.

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ và loại bỏ chất độc là chính. Gây nôn hoặc rửa dạ dày, dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy và thẩm tách máu nếu cần. Truyền máu và thậm chí (nếu có thể) cho truyền thay máu và thở oxygen.

Thông tin quy chế

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

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