PHẦN VĂN BẢN KHÁC

BỘ Y TẾ

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 4447/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 24 tháng 11 năm 2011

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Dược ngày 14/6/2005;

Căn cứ Nghị định số 188/2007/NĐ-CP ngày 27/12/2007 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Chủ tịch Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam và Cục trưởng Cục Quản lý dược,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I (gọi tắt là: Dược thư quốc gia Việt Nam 2, tập I).

Điều 2. Dược thư quốc gia Việt Nam là tài liệu chính thức của Bộ Y tế nhằm cung cấp cho các thầy thuốc và cán bộ y tế những hiểu biết đúng về thuốc và sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.

Điều 3. Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở cấp phát thuốc, cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc phòng bệnh và chữa bệnh cho người, các viện nghiên cứu y dược, các trường đại học, trung học y dược, các thầy thuốc cần nghiên cứu, nắm vững nội dung của Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I để áp dụng trong công tác chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân.

Điều 4. Quyết định này có hiệu lực sau 45 ngày, kể từ ngày đăng Công báo. Những quy định trước đây trái với quy định ở Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, tập I đều bãi bỏ.

Điều 5. Các Ông/Bà: Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý dược, Cục trưởng Cục Quản lý khám chữa bệnh, Chánh Thanh tra Bộ Y tế, Tổng Cục

trưởng các tổng cục, Cục trưởng các Cục, Vụ trưởng các Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương và Thủ trưởng y tế các Ngành, Hiệu trưởng các trường Đại học Dược, Y dược, Giám đốc các cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

BỘ TRƯỞNG

Nguyễn Thị Kim Tiến

DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM 2

TẬP 1

ACARBOSE

Tên chung quốc tế: Acarbose.

Mã ATC: A10B F01.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, phần lớn acarbose lưu lại trong ống tiêu hóa để được các enzym tiêu hóa và chủ yếu vi khuẩn chí ở ruột chuyển hóa để acarbose phát huy tác dụng dược lý. Dưới 2% liều uống được hấp thu dưới dạng thuốc có hoạt tính; trong khi đó, khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm dưới dạng chất chuyển hóa được tạo thành trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của acarbose trong huyết tương: Khoảng 1 giờ. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trong huyết tương: Từ 14 - 24 giờ sau khi uống.

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

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

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

Chỉ định

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

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

Chống chỉ định

Quá mẫn với acarbose.

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

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

Những trường hợp suy gan, tăng enzym gan.

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

Hạ đường huyết.

Đái tháo đường nhiễm toan thể ceton.

Thận trọng

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

Acarbose nên tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR > 1/100

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Test chức năng gan bất thường.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Gan: Vàng da, viêm gan

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

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

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

Liều lượng và cách dùng

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

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

Liều lượng:

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

Liều duy trì: Khi đã đạt được liều 25 mg/lần ngày uống 3 lần, thì cứ cách 4 - 8 tuần lại điều chỉnh liều, dựa theo nồng độ glucose huyết 1 giờ sau bữa ăn và khả

năng dung nạp thuốc. Liều lượng có thể tăng từ 25 mg/lần ngày uống 3 lần cho tới 50 mg/lần ngày uống 3 lần. Liều duy trì thường dao động từ 50 -100 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Liều tối đa: Nếu cân nặng người bệnh là 60 kg hoặc nhẹ hơn: 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Nếu người bệnh có cân nặng trên 60 kg: 100 mg/lần, ngày uống 3 lần. Có người đã dùng tới liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần.

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

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

Điều chỉnh liều trong suy thận:

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

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

Tương tác thuốc

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

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

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

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

Neomycin làm tăng tác dụng giảm đường huyết của acarbose.

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

Quá liều và xử trí

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

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dưới 25 ºC, tránh ẩm mốc.

Thông tin quy chế

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

ACETAZOLAMID

Tên chung quốc tế: Acetazolamide.

Mã ATC: S01E C01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm acetazolamid natri 500 mg/5 ml;

Viên nén acetazolamid 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

Dược động học

Acetazolamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh 12 - 27 microgam/ml trong máu sau khi uống liều 500 mg dạng viên nén. Nửa đời trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ. Thuốc liên kết mạnh với enzym carbonic anhydrase và đạt nồng độ cao ở mô có chứa enzym này, đặc biệt trong hồng cầu, vỏ thận. Liên kết với protein huyết tương cao, khoảng 95%. Thuốc được tìm thấy trong thủy dịch của mắt và trong sữa mẹ. Thuốc đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 70 - 100% (trung bình 90 liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài, 47% thải trừ trong vòng 24 giờ.

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

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

Chỉ định

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

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

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

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

Chống chỉ định

Nhiễm acid do thận, tăng clor máu vô căn.

Bệnh Addison.

Suy gan, suy thận nặng, xơ gan

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

Quá mẫn với các sulfonamid.

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

Thận trọng

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

Người cao tuổi.

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chán ăn.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác.

Chuyển hóa: Nhiễm acid chuyển hóa.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1000

Toàn thân: Sốt, ngứa.

Thần kinh: Dị cảm, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

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

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

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

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

Mắt: Cận thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

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

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

Liều lượng và cách dùng

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

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

Glôcôm góc mở:

Người lớn:

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

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

Trẻ em:

Uống 8 - 30 mg/kg/ngày hoặc 300 - 900 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể/ngày, chia làm 3 lần.

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

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

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

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

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

Co giật (động kinh):

Người lớn:

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

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

Trẻ em:

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

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

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

Người lớn:

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

Trẻ em:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg/ngày hoặc 150 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể vào buổi sáng.

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

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

Chứng say núi

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

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

Liệt chu kỳ (do hạ kali trong bệnh Westphal)

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

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

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

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Tránh sử dụng.

Tương tác thuốc

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

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

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

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

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

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

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

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

Thông tin quy chế

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

ACICLOVIR

Tên chung quốc tế: Aciclovir (hoặc Acyclovir).

Mã ATC: D06B B03, J05A B01, S01A D03.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg, 800 mg;

Nang 200 mg;

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

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

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

Thuốc mỡ tra mắt 3%, týp 4,5 g;

Kem dùng ngoài 5%, týp 2 g, 10 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

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

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

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

Dược động học

Aciclovir hấp thu kém qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống khoảng 10 - 20%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Aciclovir phân bố rộng trong dịch cơ thể và các cơ quan như: Não, thận, phổi, ruột, gan, lách, cơ, tử cung, niêm mạc và dịch âm đạo, nước mắt, thủy dịch, tinh dịch, dịch não tủy. Sau khi tiêm tĩnh mạch dạng muối natri của aciclovir, nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được khoảng 50% nồng độ thuốc trong huyết tương. Liên kết với protein thấp (9 - 33%). Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống từ 1,5 - 2 giờ.

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

Probenecid làm tăng nửa đời và AUC của aciclovir.

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

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

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

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

Chỉ định

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

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

Nhiễm virus *Varicella Zoster*:

Zona, dự phòng biến chứng mắt do zona mắt.

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

Thủy đậu sơ sinh.

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

Thủy đậu nặng ở trẻ dưới 1 tuổi.

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

Chống chỉ định

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

Thận trọng

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

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

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

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

Da: Phát ban, ngứa, mày đay.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

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

Uống: Liều uống thay đổi tùy theo chỉ định:

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

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

Loại bỏ tái phát ở người có khả năng miễn dịch (ít nhất có 6 lần tái phát/năm): Uống 800 mg/ngày chia làm 2 hoặc 4 lần. Liệu pháp điều trị phải ngừng sau 6 - 12 tháng để đánh giá kết quả.

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

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

Nhiễm HSV ở mắt:

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

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

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

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

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

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

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

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

2 - 5 tuổi: 400 mg/lần, 4 lần/ngày.

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

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

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

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

Người lớn:

Nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch, herpes sinh dục khởi đầu nặng hoặc dự phòng nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị từ 5 - 7 ngày.

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

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

Trẻ em:

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

Nhiễm HSV (trừ viêm não - màng não) và VZV ở người có khả năng miễn dịch: 250 mg/m^2, cách 8 giờ/lần (khoảng 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Viêm não - màng não HSV hoặc nhiễm VZV nặng ở trẻ suy giảm miễn dịch: 500 mg/m^2, cách 8 giờ/lần (khoảng 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Trẻ sơ sinh cho tới 3 tháng tuổi:

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

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

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

Thuốc mỡ aciclovir:

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

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

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

Với người bệnh suy thận:

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

Điều chỉnh liều uống ở người suy thận:

Liều thông thường	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều điều chỉnh
200 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
400 mg, cách nhau 12 giờ/lần	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
800 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 25 10 - 25 0 - 10	Không cần điều chỉnh liều 800 mg, cách nhau 8 giờ/lần 800 mg, cách nhau 12 giờ/lần

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

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

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

Tiêm truyền tĩnh mạch:

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

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

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

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

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

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

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

Pha dung dịch tiêm truyền:

Bột pha tiêm aciclovir natri được hòa tan trong nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để được dung dịch chứa 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml. Pha loãng thêm để được dung dịch có nồng độ aciclovir không lớn hơn 7 mg/ml (0,5%) để truyền. Nếu nồng độ aciclovir > 10 mg/ml sẽ tăng nguy cơ viêm tĩnh mạch.

Theo liều lượng cần dùng, chọn số lượng và lọ thuốc có hàm lượng thích hợp. Pha thuốc trong thể tích dịch truyền cần thiết và lắc nhẹ cho đến khi tan hoàn toàn.

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

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

Tương tác thuốc

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

Dùng đồng thời zidovudin và aciclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ. Cần theo dõi sát người bệnh khi phối hợp.

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

Tương kỵ

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

Aciclovir có tương kỵ với foscarnet.

Quá liều và xử trí

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

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

Thông tin quy chế

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

ACID ACETYLSALICYLIC
(Aspirin)

Tên chung quốc tế: Acetylsalicylic acid.

Mã ATC: A01A D05, B01A C06, N02B A01.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Viên nén nhai được: 75 mg, 81 mg.

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

Viên nén bao phim: 325 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

Aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế do ức chế COX của tiểu cầu dẫn đến ức chế tổng hợp thromboxan A_2 là chất gây kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp COX mới, do đó không giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, aspirin ức chế không thuận nghịch kết tập tiểu cầu, tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày). Tác dụng ức chế thromboxan A_2 xảy ra nhanh và không liên quan đến nồng độ aspirin trong huyết thanh có thể vì COX trong tiểu cầu đã bị bất hoạt trước khi vào tuần hoàn toàn thân. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu có tính chất tích lũy khi sử dụng các liều lặp lại. Liều aspirin 20 - 50 mg/ngày có thể hầu như ức chế hoàn toàn sự tổng hợp thromboxan của tiểu cầu trong vài ngày. Liều cao 100 - 300 mg có thể ngay tức thì cho tác dụng ức chế tối đa.

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

Dược động học

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

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

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

Salicylat có thể được thải qua thẩm tách máu.

Chỉ định

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

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

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

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

Chống chỉ định

Do nguy cơ dị ứng chéo, không dùng aspirin cho người đã có triệu chứng hen, viêm mũi hoặc mày đay khi dùng aspirin hoặc những thuốc chống viêm không steroid khác trước đây. Người có tiền sử bệnh hen không được dùng aspirin, do nguy cơ gây hen thông qua tương tác với cân bằng prostaglandin và thromboxan. Những người không được dùng aspirin còn gồm người có bệnh ưa chảy máu, giảm tiểu cầu, loét dạ dày hoặc tá tràng đang hoạt động, suy tim vừa và nặng, suy gan, suy thận, đặc biệt người có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút và xơ gan.

Thận trọng

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

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

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

Thời kỳ mang thai

Aspirin ức chế cyclooxygenase và sự sản sinh prostaglandin; điều này quan trọng với sự đóng ống động mạch. Aspirin còn ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn chuyển dạ. Tác dụng ức chế sản sinh prostaglandin có thể dẫn đến đóng sớm ống động mạch trong tử cung, với nguy cơ nghiêm trọng tăng huyết áp động mạch phổi và suy hô hấp sơ sinh. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở cả mẹ và thai nhi, vì aspirin ức chế kết tập tiểu cầu ở mẹ và thai nhi. Do đó, không được dùng aspirin trong 3 tháng cuối cùng của thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

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

Thường gặp, ADR >1/100

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

Hệ thần kinh trung ương: Mệt mỏi.

Da: Ban, mày đay.

Huyết học: Thiếu máu tan máu.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ.

Hô hấp: Khó thở.

Khác: Sốc phản vệ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

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

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu sắt.

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

Gan: Độc hại gan.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

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

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

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

Trẻ em:

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

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

Bệnh Kawasaki:

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

Trong giai đoạn dưỡng bệnh: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày (uống 1 lần). Nếu không có bất thường ở động mạch vành thì thường phải tiếp tục điều trị tối thiểu 8 tuần. Nếu có bất thường tại động mạch vành, phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 năm, kể cả khi bất thường đó đã thoái lui. Trái lại nếu bất thường tồn tại dai dẳng, thì phải điều trị lâu hơn nữa.

Tương tác thuốc

Nói chung nồng độ salicylat trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác, nhưng việc dùng đồng thời với aspirin làm giảm nồng độ của indomethacin, naproxen, và fenoprofen. Tương tác của aspirin với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu, và với methotrexat, thuốc hạ glucose máu sulphonylurê, phenytoin, acid valproic làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết thanh và tăng độc tính. Tương tác khác của aspirin gồm sự đối kháng với natri niệu do spironolacton và sự phong bế vận chuyển tích cực của penicilin từ dịch não - tủy vào máu. Aspirin làm giảm tác dụng các thuốc acid uric niệu như probenecid và sulphinpyrazol.

Độ ổn định và bảo quản

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

Tương kỵ

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

Quá liều và xử trí

Điều trị quá liều salicylat gồm:

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

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

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

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

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

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

Thông tin quy chế

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

ACID ASCORBIC
(Vitamin C)

Tên chung quốc tế: Ascorbic acid.

Mã ATC: A11G A01.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng

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

Viên hình thoi 60 mg.

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

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

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

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

Viên sủi bọt: 1 g.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ascorbic và các muối calci ascorbat, natri ascorbat là các dạng chủ yếu của vitamin C. Cơ thể người không tạo ra được vitamin C cho bản thân, mà phải lấy từ nguồn thức ăn. Nhu cầu hàng ngày qua chế độ ăn cần khoảng 30 - 100 mg vitamin C đối với người lớn. Tuy nhiên, nhu cầu này thay đổi tùy theo từng người. Các loại quả (cam, chanh, bưởi, nho đen, ổi, hồng,...) và rau (cà chua, khoai tây, rau xanh,...) chứa nhiều vitamin C. Sữa, thịt có ít vitamin C. Acid ascorbic rất dễ bị phá hủy khi nấu nướng, dự trữ. Vitamin C là một vitamin hòa tan trong nước, cần thiết để tổng hợp colagen và các thành phần của mô liên kết.

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

Acid ascorbic có khả năng khử trong nhiều phản ứng sinh học oxy hóa - khử. Có một số chức năng sinh học của acid ascorbic đã được xác định rõ ràng, gồm có sinh tổng hợp colagen, carnitin, catecholamin, tyrosin, corticosteroid và aldosteron. Acid ascorbic cũng đã tham gia như một chất khử trong hệ thống enzym chuyển hóa thuốc cùng với cytochrom $P_{450.}$ Hoạt tính của hệ thống enzym chuyển hóa thuốc này sẽ bị giảm nếu thiếu acid ascorbic. Acid ascorbic còn điều hòa hấp thu, vận chuyển và dự trữ sắt.

Acid ascorbic là một chất bảo vệ chống oxy hóa hữu hiệu. Acid ascorbic loại bỏ ngay các loại oxy, nitơ hoạt động (các ROS = Reactive oxygen species và các

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

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

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

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

Riêng đối với cảm lạnh, cho đến nay số liệu chưa đồng nhất để khuyến cáo. Ngoài ra, có một vài chứng cứ acid ascorbic có thể điều hòa tổng hợp prostaglandin cho tác dụng giãn phế quản, giãn mạch và chống đông vón máu, khả năng chuyển acid folic thành acid folinic, chuyển hóa carbohydrat, tổng hợp lipid, protein, kháng nhiễm khuẩn và hô hấp tế bào.

Dược động học

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

Nồng độ vitamin C bình thường trong huyết tương ở khoảng 10 - 20 microgam/ml. Nồng độ trong huyết tương dưới 1 - 1,5 microgam/ml khi bị bệnh scorbut. Tổng lượng vitamin C dự trữ trong cơ thể ước tính khoảng 1,5 g với khoảng 30 - 45 mg được luân chuyển hàng ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh scorbut thường trở nên rõ ràng sau 3 - 5 tháng thiếu hụt vitamin C.

Phân bố: Vitamin C phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể. Nồng độ vitamin C cao được tìm thấy ở gan, bạch cầu, tiểu cầu, mô tuyến và thủy tinh thể của mắt. Khoảng 25% vitamin C trong huyết tương kết hợp với protein.

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

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

Chỉ định

Chỉ định chính:

Phòng và điều trị bệnh scorbut.

Bổ sung vào khẩu phần ăn cho người ăn kiêng.

Chỉ định phụ:

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

Methemoglobin huyết vô căn.

Acid hóa nước tiểu.

Chống chỉ định

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

Thận trọng

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

Tăng oxalat niệu và sự hình thành sỏi calci oxalat trong thận có thể xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C, nên tránh dùng vitamin C liều cao cho bệnh nhân bị sỏi calci oxalat ở thận, nếu cần thiết phải dùng nên theo dõi chặt chẽ oxalat niệu. Vitamin C có thể gây acid hóa nước tiểu, đôi khi dẫn đến kết tủa urat hoặc cystin, hoặc sỏi oxalat, hoặc thuốc trong đường tiết niệu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

Acid ascorbic đi qua được nhau thai, nồng độ máu trong dây rốn gấp 2 - 4 lần nồng độ trong máu mẹ. Nếu dùng vitamin C theo nhu cầu bình thường hàng ngày thì chưa thấy xảy ra vấn đề gì trên người. Tuy nhiên, uống những lượng lớn vitamin C trong khi mang thai có thể làm tăng nhu cầu về vitamin C và dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Tăng oxalat niệu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Bừng đỏ, suy tim.

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

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

Thần kinh - cơ và xương: Đau cạnh sườn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

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

Liều lượng:

Trẻ em:

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

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

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

Người lớn:

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

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

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

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

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

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

Test bão hòa trạng thái dinh dưỡng vitamin C: Uống acid ascorbic 11 mg/kg. Lấy nước tiểu sau 24 giờ để định lượng ascorbat. Nếu bài tiết < 20% liều trong 24 giờ được cho là thiếu vitamin C; người bình thường bài tiết > 50% liều.

Tương tác thuốc

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

Dùng đồng thời vitamin C với aspirin làm tăng bài tiết vitamin C và giảm bài tiết aspirin trong nước tiểu. Salicylat ức chế bạch cầu và tiểu cầu hấp thu acid ascorbic. Do đó, nồng độ acid ascorbic ở bạch cầu và ở huyết tương bị giảm, chỉ

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

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

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

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

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

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

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

Tương kỵ

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

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm sỏi thận, buồn nôn, viêm dạ dày và ỉa chảy. Gây lợi tiểu bằng truyền dịch có thể có tác dụng sau khi uống liều lớn.

Thông tin quy chế

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

ACID CHENODEOXYCHOLIC
(Chenodiol)

Tên chung quốc tế: Chenodeoxycholic acid.

Mã ATC: A05A A01.

Loại thuốc: Thuốc chống sỏi mật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Viên nén bao phim 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid chenodeoxycholic là acid mật chủ yếu có trong mật người và phần lớn động vật có xương sống. Khi uống với liều điều trị, thuốc làm giảm tổng hợp cả cholesterol và acid cholic ở gan và cung cấp thêm muối mật cho kho dự trữ chung của cơ thể để hòa tan cholesterol và lipid. Thuốc được dùng để làm tan các sỏi giàu cholesterol không cản quang ở người bệnh có túi mật vẫn còn hoạt động. Thuốc không có tác dụng đối với sỏi vôi hóa (cản quang) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Sỏi túi mật phải gồm có các tinh thể cholesterol monohydrat để dễ hòa tan. Các sỏi có đường kính trên 15 mm thường không phù hợp với liệu pháp duy nhất dùng acid mật (do tỷ lệ không thuận lợi bề mặt/kích thước). Vì lý do đó, toàn bộ hiệu quả của hòa tan sỏi mật bằng acid mật chưa được chú ý. Kết quả điều trị tốt hơn nếu phối hợp với ursodiol.

Dược động học

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

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

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

Chỉ định

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

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

Chống chỉ định

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

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

Sỏi cản tia X (chứa calci).

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

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

Thời kỳ mang thai.

Thận trọng

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

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

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

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy chenodiol, khi dùng với liều gấp 6 - 10 lần liều tối đa cho người, gây tổn thương gan, thận và thượng thận của bào thai. Chống chỉ định chenodiol trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR > 1/100

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

Khác: Tăng aminotransferase.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Tiêu hóa: Khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

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

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Gan: Ứ mật trong gan.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng của người lớn:

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

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

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

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

Liều thường dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Chú ý:

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

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

Tương tác thuốc

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

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

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

Giảm liều chenodiol khi dùng với acid urodeoxycholic.

Độ ổn định và bảo quản

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

Quá liều và xử trí

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

ACID ETHACRYNIC

Tên chung quốc tế: Ethacrynic acid.

Mã ATC: C03C C01.

Loại thuốc: Lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

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

Acid ethacrynic ít ảnh hưởng tới chuyển hóa hydrat carbon và nồng độ glucose trong máu hơn các thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên thuốc làm giảm nồng độ insulin khi đói, giảm sự tăng insulin sau khi uống glucose, gây tăng glucose máu và

glucose niệu nếu liều dùng hàng ngày vượt quá 200 mg. Những tác dụng này có thể do giảm kali máu.

Dược động học

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

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

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

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

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

Chỉ định

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

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

Do gây nhiều tác dụng không mong muốn, chỉ nên dùng acid ethacrynic cho người dị ứng với sulfonamid (bao gồm các thuốc lợi tiểu quai khác và thiazid). Acid ethacrynic không phải là thuốc được lựa chọn để điều trị khởi đầu cho người bệnh tăng huyết áp không biến chứng (thường dùng thiazid), nhưng acid ethacrynic và một số thuốc lợi tiểu khác (như furosemid, bumetanid, metolazon) có thể thích hợp hơn thiazid ở người bệnh suy thận hoặc suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

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

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

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

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

Thận trọng

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

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

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

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

Hạ kali huyết xảy ra nhiều hơn ở người tăng aldosteron thứ phát, thường đi kèm với xơ gan hoặc hư thận. Acid ethacrynic phải được dùng thận trọng ở người bệnh xơ gan tiến triển, đặc biệt những người có tiền sử mất cân bằng điện giải. Mất cân bằng acid-base và điện giải ở người xơ gan có thể dẫn đến hội chứng não gan. Acid ethacrynic cũng gây các tác dụng có hại nặng đối với gan và máu, vì vậy khi điều trị kéo dài phải theo dõi số lượng các tế bào máu và chức năng gan.

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

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

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

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

Tim mạch: Hạ huyết áp.

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

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

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

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

Mắt: Nhìn mờ, rung giật nhãn cầu.

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

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều chỉnh sự thiếu hụt điện giải.

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

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

Liều lượng và cách dùng

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

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

Acid ethacrynic dùng đường uống. Natri ethacrynat dùng đường tĩnh mạch khi cần tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc người bệnh không thể dùng bằng đường uống. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì kích ứng và gây đau nơi tiêm.

Người lớn:

Điều trị phù:

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

Để đảm bảo an toàn hơn, có thể uống mỗi ngày 50 mg trong vài ngày, sau đó chỉ tăng liều khi cần thiết. Thông thường điều chỉnh liều tăng dần từng bước 25 - 50 mg/ngày. Ở một số người bệnh (thường những người phù nặng, kháng thuốc)

có thể cần đến liều mỗi lần 200 mg, ngày 2 lần. Khi dùng thêm acid ethacrynic ở người đang dùng thuốc lợi tiểu khác, liều khởi đầu 25 mg, tăng thêm mỗi lần 25 mg.

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

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

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

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

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

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

Liều dùng đường tĩnh mạch: Mặc dù các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng cho trẻ em, nhưng một số thầy thuốc cho rằng liều 1 mg/kg là an toàn và hiệu quả. Thường chỉ dùng một liều, nhưng nếu cần thiết có thể nhắc lại sau mỗi 8 - 12 giờ.

Cách pha dung dịch dùng đường tĩnh mạch:

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

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

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

Tương tác thuốc

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

Thuốc lợi tiểu khác: Làm tăng tác dụng lợi tiểu, phải giảm liều acid ethacrynic. Tránh dùng đồng thời với furosemid. Phối hợp với spironolacton hoặc triamteren có thể làm giảm sự mất kali do acid ethacrynic gây ra.

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

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

Lithi: Giảm độ thanh thải qua thận của lithi, có thể làm tăng độc tính của lithi. Không nên dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì người bệnh phải ở trong bệnh viện, theo dõi nồng độ lithi trong máu để điều chỉnh liều.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

Tương kỵ

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

Quá liều và xử trí

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

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

ACID NALIDIXIC

Tên chung quốc tế: Nalidixic acid.

Mã ATC: J01M B02.

Loại thuốc: Quinolon kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

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

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

Dược lý học và cơ chế tác dụng

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

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

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

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

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

Dược động học

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

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

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

Chỉ định

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

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

Chống chỉ định

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

Thận trọng

Thận trọng khi dùng trong trường hợp giảm chức năng gan, giảm chức năng thận ở mức độ vừa và thiếu enzym G6PD. Kiểm tra công thức máu, chức năng gan và thận nếu dùng thuốc liên tục trên 2 tuần. Acid nalidixic và các thuốc liên quan gây thoái hóa các khớp mang trọng lượng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành, cân nhắc khi sử dụng với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai và cho con bú. Dừng thuốc khi xuất hiện triệu chứng đau dây thần kinh ngoại biên, đau khớp. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc đèn cực tím trong khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

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

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

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Da: Mày đay, ngứa, cản quang.

Hiếm gặp, ADR< 1/1000

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

Toàn thân: Phản ứng phản vệ

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

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

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

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

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

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

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

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

Tương tác thuốc

Nồng độ theophylin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với acid nalidixic. Acid nalidixic có thể làm tăng nồng độ cafein do ảnh hưởng đến chuyển

hóa của cafein. Acid nalidixic làm tăng tác dụng của thuốc chống đông dạng uống như warfarin, một phần có thể do có sự chuyển dịch của chất chống đông ra khỏi vị trí gắn của nó trong huyết tương, có thể phải giảm liều thuốc chống đông.

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

Quá liều và xử trí

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

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

Thông tin quy chế

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

ACID PANTOTHENIC

Tên chung quốc tế: Pantothenic acid.

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

Calci pantothenat: A11H A31; D03A X04.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Acid pantothenic

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

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

Calci pantothenat

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

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

Viên nén: 100 mg.

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

Kem bôi tại chỗ: 2%, thuốc phun bọt.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid pantothenic còn gọi là vitamin B_5 là một chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, cần thiết cho chuyển hóa trung gian của carbohydrat, protein và lipid. Acid pantothenic là tiền chất của coenzym A cần cho phản ứng acetyl - hóa (hoạt hóa nhóm acyl) trong tân tạo glucose, giải phóng năng lượng từ carbohydrat, tổng hợp và giáng hóa acid béo, tổng hợp sterol và nội tiết tố steroid, porphyrin, acetylcholin và những hợp chất khác. Acid pantothenic cũng cần thiết cho chức năng bình thường của biểu mô.

Ở người, acid pantothenic cần thiết phải lấy từ thức ăn. Nguồn thực phẩm giàu acid pantothenic gồm có thịt, rau quả, hạt ngũ cốc, trứng và sữa. Lượng thích hợp cho người lớn khoảng 5 mg/ngày, tăng tới 6 mg ở người mang thai và 7 mg ở người nuôi con bú (Viện Hàn lâm khoa học quốc gia Hoa Kỳ khuyến cáo). Thiếu hụt acid pantothenic ở người rất hiếm xảy ra vì acid này phân bố rộng khắp trong thực phẩm, trừ trường hợp có kết hợp với bệnh pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác. Thiếu acid pantothenic thực nghiệm (bằng cách dùng acid omega methylpantothenic, một chất đối kháng chuyển hóa, hoặc bằng chế độ ăn không có acid pantothenic), cho thấy các triệu chứng như ngủ gà, mỏi mệt, nhức đầu, dị cảm ở chân và tay kèm theo tăng phản xạ và yếu cơ chi dưới, rối loạn tim mạch, tiêu hóa, thay đổi tính khí, và tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

Acid pantothenic không có tác dụng dược lý nổi bật khi dùng cho động vật thí nghiệm hoặc cho người, ngay cả khi dùng liều cao. Khi tiêm liều cao dexpanthenol

đã được báo cáo là làm tăng nhu động ruột dạ dày do kích thích acetyl - hóa cholin thành acetylcholin; tuy vậy, hiệu quả của thuốc không được chứng minh.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, acid pantothenic dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ pantothenat bình thường trong huyết thanh là 100 microgam/ml hoặc hơn.

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

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

Chỉ định

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

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

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

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

Liệt ruột sau mổ, đẻ.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định.

Thận trọng

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng dexpanthenol nếu có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

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

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

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

Tiêm hoặc tiêm truyền:

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

Dùng tại chỗ:

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

Tương tác thuốc

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

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

Tương kỵ

Dexpanthenol tương kỵ với các chất kiềm và acid mạnh.

Thông tin quy chế

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

ACID PARA-AMINOBENZOIC

Tên chung quốc tế: Aminobenzoic acid.

Mã ATC: D02B A01.

Loại thuốc: Thuốc chống nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% trong ethanol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid para-aminobenzoic dùng dưới dạng bôi ngoài da làm thuốc chống nắng. Khi bôi ngoài da thuốc hấp thụ tốt các bức xạ suốt dải cực tím UVB (280 - 310 nm) nhưng không hấp thụ hoặc hấp thụ rất ít bức xạ cực tím UVA (310 - 400 nm). Các bức xạ bước sóng trung bình UVB gây cháy nắng và góp phần vào những biến đổi lâu dài gây ung thư và lão hóa da. Các bức xạ bước sóng dài UVA gây rám nắng trực tiếp và ít ban đỏ nhưng lại gây tác hại lâu dài như lão hóa da hoặc ung thư da. Như vậy các thuốc chống nắng chứa aminobenzoat có thể dùng để ngăn ngừa cháy nắng nhưng có lẽ không ngăn ngừa được các phản ứng ở da do thuốc hay mẫn cảm với bức xạ UVA; tuy nhiên nếu phối hợp với một benzophenon cũng có thể phần nào bảo vệ chống những phản ứng cảm quang này.

Dược động học

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

Chỉ định

Ngăn ngừa cháy nắng.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với acid para-aminobenzoic.

Người bệnh đã từng mẫn cảm với ánh sáng.

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

Thận trọng

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

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

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

Tương tác thuốc

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

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

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

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

ACID SALICYLIC

Tên chung quốc tế: Salicylic acid.

Mã ATC: D01A E12, S01B C08.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

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

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

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

Thuốc dán 15%, 21%, 40%, 50%.

Thuốc xức 1%, 2%.

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

Nước gội đầu hoặc xà phòng 2%, 4%.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

Dược động học

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

Chỉ định

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

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

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

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

Trứng cá thường.

Chống chỉ định

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

Người dễ bị mẫn cảm với salicylat.

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

Thận trọng

Các chế phẩm của acid salicylic chỉ được dùng ngoài.

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng da nhẹ, cảm giác bị châm đốt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

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

Cụ thể: bôi acid salicylic tại chỗ trên da, 1 lần/ngày, có thể tăng tới 3 lần/ngày. Khởi đầu nên dùng dạng 2%, sau đó tăng lên 6% nếu thấy cần thiết, có thể kết hợp với các thuốc khác đặc biệt là hắc ín than đá.

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

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

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

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

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

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

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

Không dùng các chế phẩm có nồng độ acid salicylic trên 10% cho các mụn cơm vùng da bị nhiễm khuẩn, viêm, kích ứng, ở mặt, bộ phận sinh dục, mũi, miệng, các mụn cơm có lông mọc, nốt ruồi hoặc vết chàm. Cũng không dùng các chế phẩm này cho những người bệnh bị đái tháo đường hoặc suy tuần hoàn.

Độ ổn định và bảo quản

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

Quá liều và xử trí

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

Thông tin quy chế

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

ACID TRANEXAMIC

Tên chung quốc tế: Tranexamic acid.

Mã ATC: B02A A02.

Loại thuốc: Thuốc chống tiêu fibrin.

Dạng thuốc và hàm lượng

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

Viên nang: 250 mg, 500 mg.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

Nồng độ cần thiết của acid tranexamic trong huyết tương là 5 - 10 microgam/ml để có tác dụng ức chế tiêu fibrin. *In vitro*: Acid tranexamic tác dụng tương tự acid aminocaproic nhưng mạnh hơn gấp 10 lần, acid tranexamic ở nồng độ 1 mg/ml không làm tiểu cầu kết tập. Ở nồng độ tới 10 mg/1 ml máu cũng chưa gây ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu, thời gian máu đông hoặc các yếu tố đông máu trong máu toàn phần hoặc máu có citrat ở người bình thường. Nhưng acid tranexamic ở nồng độ 10 mg và 1 mg/1 ml máu kéo dài thời gian thrombin.

Dược động học:

Acid tranexamic được hấp thu từ đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khoảng 3 giờ (tiêm bắp là 1 giờ, tiêm tĩnh mạch là 3 phút). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 30 - 50%. Thuốc phân bố rộng trong cơ thể, gắn rất ít vào protein huyết tương (3%). Thể tích phân bố ở người lớn là 9 - 12 lít. Thuốc qua được nhau thai và vào sữa mẹ (1% so với trong huyết thanh), vào được dịch não tủy (10% so với trong huyết tương). Thuốc phân bố nhanh vào dịch khớp và màng hoạt dịch trong dịch khớp, nồng độ thuốc tương tự như trong huyết thanh. Nửa đời sinh học của acid tranexamic trong dịch khớp khoảng 3 giờ. Nồng độ acid tranexamic trong một số các mô khác thấp hơn so với nồng độ trong máu. Thuốc cũng vào thủy dịch, thuốc cũng thấy ở tinh dịch vẫn còn hoạt tính ức chế tiêu fibrin nhưng không ảnh hưởng đến di chuyển tinh trùng.

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

Chỉ định

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

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

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

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

Rong kinh nguyên phát.

Phù mạch di truyền.

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

Chống chỉ định

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

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

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

Thận trọng

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

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

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

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

Thời kỳ cho con bú

Acid tranexamic tiết vào sữa mẹ nhưng nồng độ chỉ bằng 1% trong máu mẹ. Thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

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

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

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

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

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều khi có các rối loạn tiêu hóa.

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

Liều lượng và cách dùng

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

Người lớn:

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

đầu bằng tiêm tĩnh mạch, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục, liều 25 - 50 mg/kg/ngày.

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

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

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

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

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

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

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

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

Điều chỉnh theo nồng độ creatinin huyết thanh (SCC):

SCC: 120 - 250 micromol/lít: Uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần.

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

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

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

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

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

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

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

Tương tác thuốc

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

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

Chuẩn bị dịch truyền trong ngày truyền.

Tương kỵ

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

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về trường hợp quá liều acid tranexamic. Những triệu chứng quá liều có thể là: Buồn nôn, nôn, các triệu chứng và/hoặc hạ huyết áp tư thế đứng. Không có biện pháp đặc biệt để điều trị nhiễm độc acid tranexamic. Nếu nhiễm độc do uống quá liều, gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Trong cả 2 trường hợp nhiễm độc do uống và do tiêm truyền, nên duy trì bổ sung dịch để thúc đẩy bài tiết thuốc qua thận và dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin quy chế

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

ALBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Albendazole.

Mã ATC: P02C A03.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

Albendazol còn có hiệu quả trong điều trị các bệnh do *Giardia* gây ra, có thể dùng một mình hoặc kết hợp với metronidazol để điều trị nhiễm *Giardia duodenalis* (còn gọi là *G. lamblia* hay *G. intestinalis)*. Albendazol có hiệu quả tương tự metronidazol trong điều trị nhiễm *Giardia* ở trẻ em, mà lại ít tác dụng không mong muốn hơn.

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

Dược động học

Albendazol được hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, nhưng sự hấp thu sẽ tăng lên đáng kể khi dùng cùng thức ăn có chất béo. Thuốc được phân bố rộng khắp trong các dịch của cơ thể, vào dịch não tủy, nang sán, gan, huyết thanh, nước tiểu. Liên kết với protein huyết tương cao (70%). Chuyển hóa nhanh và mạnh qua gan bước một để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid, là chất có nồng độ đủ để phát hiện trong huyết tương. Albendazol cũng được chuyển

hóa thành 6-hydroxy sulfoxid và sulfon, nhưng nồng độ không đủ để phát hiện trong huyết tương. Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg albendazol, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid đạt được trong huyết tương khoảng 0,46 - 1,58 microgam/ml sau 2 đến 5 giờ, nửa đời thải trừ là 8 - 12 giờ. Tương tự, nếu uống một liều là 15 mg/kg thì nồng độ đỉnh của albendazol sulfoxid trong huyết tương khoảng 0,45 - 2,96 microgam/ml sau 4 giờ, nửa đời thải trừ là 10 - 15 giờ.

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

Chỉ định

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

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

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

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

Bệnh do *Giardia* gây ra.

Bệnh sán lá gan *(Clonorchis sinensis).*

Chống chỉ định

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

Người mang thai.

Thận trọng

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

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

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

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

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

Gan: Chức năng gan bất thường.

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

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Da: Ban da, mày đay.

Thận: Suy thận cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Albendazol có thể gây giảm bạch cầu (dưới 1%) và phục hồi lại được. Hiếm gặp các phản ứng nặng hơn, kể cả giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, hoặc giảm

các loại huyết cầu. Phải xét nghiệm công thức máu khi bắt đầu chu kỳ điều trị 28 ngày và 2 tuần một lần trong khi điều trị. Vẫn tiếp tục điều trị được bằng albendazol nếu lượng bạch cầu giảm ít và không giảm nặng thêm.

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

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

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

Liều lượng và cách dùng

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

Liều lượng:

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

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

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

Có thể nhắc lại nếu cần thiết.

Chưa có liều cho trẻ dưới 6 tuổi.

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

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

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

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

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

Giun lươn (Strongyloides)

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

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

Giun *Capillaria*:

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

Ấu trùng di trú ở da:

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

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

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

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

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

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

Tương tác thuốc

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

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

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

Quá liều và xử trí

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

Thông tin quy chế

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

ALBUMIN

Tên chung quốc tế: Albumin.

Mã ATC: B05A A01.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch albumin được điều chế từ huyết tương:

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

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

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

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

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

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

Thời gian thải trừ khoảng 15 - 20 ngày.

Chỉ định

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

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

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

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

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

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

Chống chỉ định

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

Thận trọng

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

Albumin an toàn cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có nguy cơ gây hại do truyền albumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

Liều lượng và cách dùng

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

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

Sốc do giảm thể tích máu cấp: Liều ban đầu cho người lớn là 25 g albumin (500 ml dung dịch 5% hoặc 100 ml dung dịch 25%) và cho trẻ em khoảng 1 g/kg. Nếu cần thiết, nhắc lại một liều sau 15 - 30 phút. Khi có xuất huyết, có thể phải truyền máu toàn phần.

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

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

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

Tương tác thuốc

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

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

Độ ổn định và bảo quản

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

Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

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

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

Quá liều và xử trí

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

Thông tin quy chế

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

ALCURONIUM CLORID

Tên chung quốc tế: Alcuronium chloride.

Mã ATC: M03A A01.

Loại thuốc: Phong bế thần kinh - cơ.

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

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

Tác dụng của alcuronium tương tự d-tubocurarin (một alkaloid tự nhiên), gây giãn cơ cạnh tranh (không khử cực), được dùng để đặt nội khí quản và làm giãn cơ trong khi gây mê để làm phẫu thuật. Thuốc phong bế thần kinh - cơ bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể tại bản vận động. Khi tiêm tĩnh mạch một liều thích hợp, cơ yếu chuyển sang liệt mềm hoàn toàn. Đầu tiên các cơ nhỏ, vận động nhanh như cơ mắt, hàm, và thanh quản giãn trước rồi đến các cơ ở các chi, thân, cơ liên sườn, và sau cùng là cơ hoành. Lúc đó hô hấp ngừng. Các cơ phục hồi lại thường theo thứ tự ngược lại, và như vậy cơ hoành thường là cơ đầu tiên trở lại hoạt động. Chức năng thần kinh - cơ trở lại bình thường nếu dùng chất kháng cholinesterase như neostigmin. Thuốc có thể gây giải phóng histamin ở một mức độ nào đó và phản ứng dạng quá mẫn đã xảy ra khi dùng alcuronium. Thuốc cũng có một số tác dụng làm liệt giây thần kinh đối giao cảm và có thể gây tim đập nhanh, giảm huyết áp. Với liều thường dùng, sự giãn cơ bắt đầu sau 2 phút và kéo dài 20 - 30 phút. Khi dùng đường tĩnh mạch, alcuronium phân bố rộng rãi khắp các mô. Thuốc không bị chuyển hóa và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 80 - 85%), phần còn lại (15 - 20%) bài xuất vào mật rồi thải qua phân. Nửa đời thải trừ của alcuronium khoảng 3 giờ.

Chỉ định

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

Chống chỉ định

Suy thận nặng

Bệnh nhược cơ

Thận trọng

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

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

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

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

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

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

Thời kỳ mang thai

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

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

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng nếu thật cần.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

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

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Sốt cao ác tính.

Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhất thiết phải duy trì hô hấp cho người bệnh cho tới khi tự thở hồi phục hoàn toàn; ngoài ra, thường cho neostigmin tiêm tĩnh mạch cùng với atropin để thúc đẩy hồi phục nhanh. Phải giám sát chặt chẽ để chắc chắn giãn cơ không trở lại. Khi giảm huyết áp nặng cần phải truyền dịch và phải thận trọng khi dùng thuốc nâng huyết áp. Đặt người bệnh ở tư thế để máu tĩnh mạch từ các cơ trở về tim dễ dàng. Có thể cho một thuốc kháng histamin trước khi cho thuốc phong bế thần kinh - cơ, như vậy có thể ngăn chặn các ADR do giải phóng histamin ở người bị hen hoặc dễ bị co thắt phế quản (xem thêm mục "Quá liều").

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng phụ thuộc vào từng người bệnh, tuỳ theo đáp ứng và có thể thay đổi tuỳ theo thủ thuật, các thuốc đã dùng cho người bệnh và tình trạng người bệnh. Cần phải giám sát mức độ liệt của các cơ để giảm nguy cơ quá liều.

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

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

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

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

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

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

Với người bệnh suy thận: Phải giảm liều vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Tuy nhiên, đã dùng liều 160 microgam/kg thể trọng cho người ghép thận mà không thấy sự cố. Thời gian tác dụng trung bình của liều này kéo dài 37 phút. Cuối cùng có thể hồi phục chức năng thần kinh - cơ bằng atropin và neostigmin.

Tương tác thuốc

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

Dùng phối hợp với thuốc mê: Ether, cyclopropan, halothan, ketamin, metoxyfluran, enfluran, isofluran, thiopental, etomidat kéo dài tác dụng của alcuronium.

Độ ổn định và bảo quản

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

Bảo quản trong lọ kín, nơi thoáng mát.

Tương kỵ

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

Quá liều và xử trí

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

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

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

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

ALDESLEUKIN
(INTERLEUKIN-2 TÁI TỔ HỢP)

Tên chung quốc tế: Aldesleukin.

Mã ATC: L03A C01.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Bột màu trắng, vô khuẩn, có chứa 18×10^6 đvqt/mg aldesleukin, đóng trong các lọ thủy tinh (5 ml).

Khi pha với 1,2 ml nước cất pha tiêm, mỗi ml dung dịch có chứa 18×10^6 đvqt (1 mg) aldesleukin, 50 mg manitol, 0,2 mg natri dodecylsulfat và đệm natri phosphat để có pH 7,5 (trong khoảng 7,2 - 7,8).

Dược lý và cơ chế tác dụng

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

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

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

Phân tử không có alanin N tận cùng.

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

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

Dược động học

Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường uống.

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

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

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

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

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

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

Chỉ định

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

Ung thư hắc tố.

Bạch cầu cấp thể tủy.

U lympho ác tính không Hodgkin.

Nhiễm HIV.

Sarcom Kaposi.

Bệnh phong.

Chống chỉ định

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

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

Bị nhịp nhanh thất (≥ 5 nhát bóp).

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

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

Đặt nội khí quản trên 72 giờ.

Chèn ép màng ngoài tim.

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

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

Động kinh tái phát hoặc khó kiểm soát.

Thiếu máu cục bộ/ruột hoặc thủng.

Chảy máu đường tiêu hóa đòi hỏi phải phẫu thuật.

Thận trọng

Aldesleukin có độc tính rất cao. Độc tính của IL-2 có thể là do làm giải phóng các cytokin như TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-6 và IL-8. Các tác dụng phụ của aldesleukin hay xảy ra, thường là nặng và đôi khi gây chết người. Tỷ lệ tử vong do

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

Các triệu chứng gặp ở mọi bệnh nhân dùng IL-2 liều cao là mệt mỏi toàn thân, sốt, rét run, nhược cơ. Tuy có thể làm giảm các triệu chứng này bằng acetaminophen, indomethacin, meperidin nhưng chúng vẫn là những nguyên nhân khiến phải ngừng dùng thuốc

Người bệnh cần có chức năng tim, phổi, gan và thần kinh trung ương bình thường khi bắt đầu điều trị. Người bệnh đã cắt thận vẫn có thể được chọn để điều trị nếu nồng độ creatinin huyết thanh ≤ 1,5 mg/decilít.

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

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

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

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai.

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

Thời kỳ cho con bú

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

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

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

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

Da: Khô da, ban đỏ dạng dát, ngứa.

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

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

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

Thận: Thiểu niệu, vô niệu.

Gan: Vàng da.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiểu năng giáp trạng.

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

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Rụng tóc, viêm da tróc vẩy.

Tiêu hóa: Cổ trướng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lưỡi, hoại tử ruột hoặc thủng ruột do thiếu máu cục bộ, táo bón.

Hô hấp: Suy hô hấp, thở nhanh, thở khò khè.

Cơ xương: Đau khớp hoặc đau cơ.

Thị giác: Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Suy tim sung huyết, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, bệnh lý cơ tim, tràn dịch màng tim.

Huyết học: Huyết khối.

Thần kinh: Hôn mê, động kinh, đột quỵ

Khác: Hoại tử, đau hoặc tấy đỏ nơi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị hội chứng rò rỉ mao mạch trước hết phải theo dõi lượng dịch của người bệnh và tình trạng tưới máu cơ quan. Điều này được thực hiện bằng cách thường xuyên đo huyết áp, mạch và theo dõi chức năng các cơ quan bao gồm đánh giá trạng thái thần kinh và lượng nước tiểu. Đặt catheter và theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm để đánh giá sự giảm thể tích máu.

Cần phải linh hoạt trong việc sử dụng dịch và thuốc tăng áp để duy trì sự tưới máu cơ quan và huyết áp. Do vậy, phải thật thận trọng trong việc điều trị người bệnh có yêu cầu bắt buộc phải sử dụng một lượng dịch lớn (ví dụ người có tăng calci máu).

Người bệnh bị giảm thể tích máu được điều trị bằng cách truyền tĩnh mạch dịch dưới dạng dung dịch hoặc dịch keo. Thường truyền dịch tĩnh mạch khi áp suất tĩnh mạch trung tâm dưới 3 - 4 cm H_2O (đo ở tĩnh mạch chủ trên), dưới 8 cm H_2O

(đo ở tĩnh mạch chủ dưới). Để hiệu chỉnh giảm thể tích máu phải truyền nhiều dịch theo đường tĩnh mạch, nhưng cần thận trọng vì nếu dùng nhiều dịch mà không kiểm soát có thể dẫn đến phù nề và tràn dịch.

Điều trị phù, cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi phụ thuộc vào việc cân bằng thận trọng hiệu quả của việc chuyển dời các dịch, để hoặc không gây ra giảm thể tích máu (ví dụ tưới máu cơ quan bị thiếu) hoặc không gây ứ dịch (ví dụ phù phổi).

Khi theo dõi chức năng phổi nếu thấy áp suất oxygen động mạch (P_aO_2) giảm phải cho người bệnh thở oxygen.

Dùng aldesleukin có thể gây thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu. Cần truyền hồng cầu để giảm bớt thiếu máu, đồng thời đảm bảo khả năng vận chuyển tối đa oxygen. Truyền tiểu cầu để giải quyết việc giảm số lượng tiểu cầu tuyệt đối và giảm được nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.

Hội chứng giả cúm: Điều trị bằng paracetamol hoặc một thuốc chống viêm không steroid (như ibuprofen, indomethacin), dùng ngay trước khi bắt đầu liệu pháp aldesleukin và tiếp tục cho đến 12 giờ sau liều thuốc cuối cùng. Nhờ đó có thể giảm thiểu nguy cơ gây ra sốt và/hoặc mức độ nặng của sốt, cũng như một số các triệu chứng giả cúm hoặc các tác động phụ khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta còn dùng meperidin để kiểm soát triệu chứng rét run liên quan tới sốt.

Ảnh hưởng đối với gan: Những tác dụng không mong muốn đối với gan nói chung có thể giảm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi ngừng sử dụng aldesleukin.

Có thể dùng các thuốc chống nôn và chống ỉa chảy để điều trị các tác dụng phụ đối với hệ tiêu hóa. Các tác dụng này cũng có thể hết sau 12 giờ khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Những điều đặc biệt quan trọng khi theo dõi người bệnh:

Trọng lượng cơ thể;

Điện giải đồ huyết thanh;

Các dấu hiệu sống: Nhiệt độ, mạch, huyết áp và tần số thở;

Chức năng tim, kể cả test với thali;

Hematocrit hoặc hemoglobin, số lượng bạch cầu (tổng số và công thức bạch cầu); số lượng tiểu cầu;

Chức năng gan;

Chức năng thận;

Chức năng phổi bao gồm khí máu động mạch;

Chức năng tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Để hạn chế các tác dụng phụ, trước khi tiêm aldesleukin cần dùng các thuốc sau: 1) thuốc kháng H_2; 2) thuốc chống nôn; 3) thuốc chống ỉa chảy; 4) kháng sinh

phòng bội nhiễm. Nên dùng các thuốc trên thêm tới 12 giờ sau khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Ung thư biểu mô thận:

Mỗi đợt điều trị gồm có 2 chu kỳ 5 ngày, cách nhau bởi một khoảng nghỉ 9 ngày. Cứ 8 giờ truyền tĩnh mạch trong 15 phút, liều 600 000 đơn vị/kg (0,037 mg/kg) với tổng cộng tối đa là 14 liều. Sau đợt nghỉ 9 ngày, lặp lại phác đồ trên. Một đợt điều trị tối đa là 28 liều. Nếu khối u thuyên giảm và không có chống chỉ định thì có thể dùng lại một đợt nữa sau 7 tuần.

Hoặc: Liều 720 000 đơn vị/kg cứ 8 giờ một liều × 12 liều. Sau 10 - 15 ngày có thể lặp lại đợt 2.

U hắc tố:

Đơn trị liệu: Liều 600 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 14 liều (tối đa). Sau 9 ngày lặp lại đợt 2 (tổng cộng 2 đợt là 28 liều). Nếu tổn thương thuyên giảm và không có chống chỉ định thì sau 7 tuần có thể dùng thêm 1 đợt nữa.

Hoặc: liều 720 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 12 - 15 liều. Sau 14 ngày có thể lặp lại đợt thứ 2.

Kết hợp với hóa trị liệu: 1) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Nghỉ 3 tuần rồi lặp lại đợt 2. Điều trị 4 đợt; hoặc 2) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ từ ngày 5 đến ngày 8, từ ngày 17 đến ngày 20 và từ ngày 26 đến ngày 29; mỗi chu kỳ 42 ngày × 5 chu kỳ; hoặc 3) 9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày; lặp lại sau 3 tuần; điều trị làm 6 đợt (chu kỳ).

Bạch cầu cấp thể tủy ở trẻ em:

9 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Sau đợt nghỉ dài 4 ngày truyền 1,6 triệu đơn vị/m^2 diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 10 ngày liên tục.

Tương tác thuốc

Giảm độc tính: Corticosteroid làm giảm độc tính của aldesleukin nhưng không nên dùng vì có thể giảm hiệu lực của lymphokin.

Tăng độc tính: Aldesleukin có thể ảnh hưởng đến thần kinh trung ương; bởi vậy, tương tác thuốc có thể xảy ra nếu sử dụng đồng thời với các thuốc hướng thần (ví dụ thuốc ngủ, thuốc giảm đau, chống nôn, thuốc an thần).

Các thuốc chẹn beta và các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm hạ huyết áp trầm trọng thêm khi dùng cùng với aldesleukin.

Tương tác muộn với thuốc cản quang có iod: Các phản ứng cấp: sốt, rét run, buồn nôn, nôn, ngứa, nổi ban, ỉa chảy, hạ huyết áp, phù, thiểu niệu có thể gặp trong vòng 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc cản quang có iod, nhưng đa số những phản ứng này được thông báo xảy ra khi dùng thuốc cản quang có iod trong vòng 4 tuần hoặc nhiều tháng sau liều dùng aldesleukin cuối cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản: Giữ ở nhiệt độ 2 - 8ºC, trừ khi có hướng dẫn đặc biệt khác của nhà sản xuất. Tránh để đông lạnh.

Cách pha thuốc tiêm:

Aldesleukin tiêm được pha để dùng theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da bằng cách thêm 1,2 ml nước cất vô khuẩn tiêm vào lọ (bơm trực tiếp dịch pha thuốc vào thành lọ và xoay nhẹ để tránh làm nổi nhiều bọt) nhằm tạo ra được một dung dịch trong, không màu có chứa 18 triệu đơn vị cho mỗi ml. Không được lắc lọ thuốc.

Để truyền tĩnh mạch nhanh, cần phải pha loãng thêm dung dịch đã pha này vào 50 ml dung dịch tiêm dextrose 5%.

Độ ổn định: Dung dịch đã pha và hòa loãng phải để tủ lạnh vì thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha cần được sử dụng trong vòng 48 giờ. Thuốc dùng còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Không sử dụng nước cất tiêm có chất kìm khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để pha thuốc vì sẽ làm tăng kết tủa thuốc.

Quá liều và xử lý

Các tác dụng phụ xảy ra khi dùng aldesleukin thường liên quan với liều. Sử dụng nhiều hơn liều khuyến cáo thường làm xuất hiện các độc tính nhanh hơn. Các tác dụng phụ nói chung sẽ hết khi ngừng thuốc vì nửa đời của thuốc ngắn.

Cần điều trị hỗ trợ đối với bất cứ triệu chứng nào vẫn còn kéo dài. Các độc tính đe dọa tính mạng được cải thiện bằng cách tiêm tĩnh mạch dexamethason, tuy nhiên thuốc này có thể làm giảm hiệu quả điều trị của aldesleukin.

ALENDRONAT NATRI
(Muối natri của acid alendronic)

Tên chung quốc tế: Alendronic acid.

Mã ATC: M05B A04.

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 40 mg, 70 mg; dung dịch uống: 70 mg (dưới dạng alendronat natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alendronat là một aminobisphosphonat tổng hợp, một chất đồng đẳng của pyrophosphat, có tác dụng đặc hiệu ức chế tiêu xương. Khác với pyrophosphat nhưng giống etidronat và pamidronat, alendronat không bị các phosphatase thủy phân. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động, nơi mà alendronat ức chế sự hoạt động của các hủy cốt bào. Alendronat gắn vào xương và có nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài tới trên 10 năm; tuy nhiên alendronat vẫn có hoạt tính dược lý khi gắn vào khung xương. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng alendronat có thể làm tăng đáng kể khối lượng xương ở xương cột sống, cổ xương đùi và mấu chuyển. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh từ 40 đến 85 tuổi bị loãng xương (được xác định là có khối lượng xương thấp, ít nhất là 2 độ lệch chuẩn dưới trung bình của thời kỳ trước mãn kinh), điều trị bằng alendronat làm giảm đáng kể số lần gãy đốt sống sau 3 năm dùng thuốc. Mật độ chất khoáng ở xương tăng rõ sau 3 tháng điều trị bằng alendronat và còn tiếp tục trong suốt quá trình dùng thuốc. Tuy nhiên sau 1 - 2 năm điều trị, nếu ngừng liệu pháp alendronat thì không duy trì được sự tăng khối lượng xương. Điều đó chứng tỏ phải liên tục điều trị hàng ngày mới duy trì được hiệu quả chữa bệnh.

Dược động học

Alendronat được hấp thu ít theo đường uống. Hấp thu thuốc giảm bởi thức ăn, bởi các chất chứa calci hay các cation đa hóa trị. Khả dụng sinh học đường uống khoảng 0,4% nếu uống 30 phút trước khi ăn; và hầu như không đáng kể nếu uống trong vòng 2 giờ sau khi ăn. Khoảng 78% thuốc được hấp thu gắn với protein huyết tương. Thuốc không bị chuyển hóa; khoảng một nửa thuốc được hấp thu được đào thải qua nước tiểu; nửa còn lại được giữ lại ở xương trong một thời gian dài.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng loãng xương ở phụ nữ mãn kinh, điều trị loãng xương ở đàn ông. Trong điều trị loãng xương, alendronat làm tăng khối lượng xương và ngăn ngừa gãy xương, kể cả khớp háng, cổ tay và đốt sống (gãy do nén đốt sống).

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ có nguy cơ mắc loãng xương hoặc cho người mong muốn duy trì khối lượng xương và giảm nguy cơ gãy xương sau này.

Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid.

Điều trị bệnh xương Paget: cho người bị bệnh Paget có phosphatase kiềm cao hơn ít nhất hai lần giới hạn trên của bình thường, hoặc người có triệu chứng bệnh, hoặc người có nguy cơ mắc biến chứng sau này do bệnh đó.

Chống chỉ định

Dị dạng thực quản (ví dụ hẹp hoặc không giãn tâm vị) làm chậm tháo sạch thực quản.

Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút; người có nguy cơ sặc khi uống.

Mắc bệnh ở đường tiêu hóa trên (khó nuốt; bệnh thực quản; viêm loét dạ dày tá tràng).

Quá mẫn với bisphosphonat hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Giảm calci huyết.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Đã có báo cáo về các biến cố ở thực quản, viêm thực quản, loét thực quản, trợt thực quản, đôi khi kèm với chảy máu, ở người bệnh đang điều trị bằng alendronat. Trong một số trường hợp, những biến cố này bị nặng, phải nằm viện. Vì vậy, thầy thuốc và bệnh nhân phải cảnh giác trước mọi dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu phản ứng của thực quản (khó nuốt, nuốt đau hoặc thấy bỏng rát sau xương ức); bệnh nhân cần báo ngay cho thầy thuốc và ngừng uống alendronat. Nguy cơ mắc biến cố nặng về thực quản gặp nhiều hơn ở những người bệnh nằm ngay sau khi uống alendronat và/hoặc không nuốt viên thuốc với một cốc nước đầy (180 - 240 ml) và/hoặc vẫn tiếp tục uống alendronat sau khi đã thấy những triệu chứng của kích ứng thực quản. Vì vậy việc cung cấp những chỉ dẫn đầy đủ về dùng thuốc cho người bệnh hiểu được là rất quan trọng.

Vì alendronat có thể kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và khả năng làm cho bệnh xấu đi, cần thận trọng khi dùng alendronat ở người bệnh có bệnh lý đang hoạt động về đường tiêu hóa trên (thí dụ khó nuốt, các bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng hoặc loét).

Phải điều trị chứng giảm calci huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng alendronat. Cũng phải điều trị một cách hiệu quả các rối loạn khác về chuyển hóa vô cơ (thí dụ thiếu hụt vitamin D).

Phải chỉ dẫn người bệnh bổ sung calci và vitamin D, nếu lượng hàng ngày trong khẩu phần ăn không đủ.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, alendronat có thể gây tổn hại cho bào thai hoặc cho trẻ mới sinh. Đã thấy những trường hợp đẻ khó và tạo xương không hoàn chỉnh trong những nghiên cứu trên động vật. Không loại trừ điều đó cũng có thể liên quan đến người, nên không được dùng alendronat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết alendronat có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc bài xuất vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng alendronat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng có hại do dùng alendronat thường nhẹ và nói chung không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn tăng đáng kể ở người điều trị bệnh xương Paget với liều 40 mg/ngày, chủ yếu là tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (2,6%); đau (4,1%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (2,6%); trào ngược acid (2%); viêm loét thực quản (1,5%); nuốt khó, chướng bụng (1%), ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Ban, ban đỏ (hiếm).

Tiêu hóa: Viêm dạ dày (0,5%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng với alendronat nói riêng và bisphosphonat nói chung.

Ảo thính, rối loạn thị giác. Hoại tử xương hàm, hư khớp hàm. Có thể gãy xương đùi khi dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Alendronat dùng theo đường uống. Để dễ hấp thu alendronat, phải uống thuốc vào buổi sáng; uống với nhiều nước (khoảng 180 - 240 ml; không dùng nước khoáng). Uống thuốc xong phải đợi ít nhất 30 phút rồi mới ăn, uống, hoặc dùng một thuốc khác; như thế sẽ làm alendronat được hấp thu tốt hơn. Ngay cả khi uống thuốc với nước cam hoặc cà phê thì sự hấp thu của alendronat cũng bị giảm rõ rệt. Phải hướng dẫn người bệnh không mút hoặc nhai viên nén alendronat. Phải hướng dẫn người bệnh không được nằm trong ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat để thuốc vào dạ dày dễ dàng và giảm nguy cơ kích ứng và gây tổn thương thực quản (viêm, loét, trợt, thủng). Ngoài ra, phải hướng dẫn người bệnh không uống alendronat vào lúc đi ngủ hoặc trước khi dậy trong ngày.

Trước khi bắt đầu dùng alendronat, phải điều trị chứng giảm calci huyết và những rối loạn ảnh hưởng đến chuyển hóa chất khoáng như thiếu vitamin D, suy tuyến giáp. Cần theo dõi calci huyết trong quá trình điều trị bằng alendronat. Có thể dùng kết hợp với vitamin D trong trị liệu.

Điều trị loãng xương cho phụ nữ mãn kinh và cho đàn ông, liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Hoặc 70 mg uống 1 lần, mỗi tuần 1 lần; nếu quên uống thì uống bù ngay sáng ngày hôm sau khi nhớ; không uống 2 liều trong một ngày.

Tính an toàn và hiệu quả của alendronat ở nam giới loãng xương hoặc ở trẻ em chưa được xác định.

Để dự phòng loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, liều khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày. Tính an toàn của điều trị hoặc dự phòng loãng xương bằng alendronat dùng kéo dài trên 4 năm chưa được nghiên cứu; các nghiên cứu kéo dài đang được tiến hành.

Để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid: Liều khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh có dùng liệu pháp thay thế hormon; liều 10 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh không dùng liệu pháp thay thế hormon.

Để điều trị bệnh xương Paget, liều alendronat thường dùng cho người lớn là 40 mg một lần mỗi ngày trong 6 tháng. Có thể điều trị lại bệnh xương Paget bằng alendronat cho những người bệnh bị tái phát qua đánh giá sau điều trị 6 tháng, dựa vào sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (một chỉ số cần định kỳ xét nghiệm).

Chú ý: Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc cho những người bị suy thận từ nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 35 tới 60 ml/phút).

Không khuyến cáo dùng alendronat cho người bị suy thận nặng hơn (độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút) do còn thiếu kinh nghiệm.

Vì đã có bằng chứng là alendronat không chuyển hóa hoặc bài xuất vào mật, nên không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người bệnh suy gan. Điều chỉnh liều dùng là không cần thiết trong trường hợp này.

Tương tác thuốc

Estrogen: An toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế hormon và alendronat cho phụ nữ sau mãn kinh chưa được xác định, vì vậy khuyến cáo không nên dùng đồng thời.

Sữa, các chất bổ sung calci, magnesi hoặc các thuốc chứa nhôm (chống acid): Có thể làm giảm hấp thu alendronat. Vì vậy người bệnh phải chờ ít nhất nửa giờ sau khi uống alendronat mới dùng bất kỳ thuốc nào khác.

Ranitidin tiêm tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng alendronat đường uống.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Dùng phối hợp với alendronat có thể tăng nguy cơ loét dạ dày, nên phải thận trọng khi phối hợp.

Sắt: Thuốc uống có sắt làm giảm hấp thu alendronat

Kháng sinh aminoglycosid: Tăng nguy cơ giảm calci huyết nếu được dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ phòng (15 - 30^{o}C).

Quá liều và xử trí

Không có thông tin riêng biệt về điều trị quá liều alendronat. Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, và các phản ứng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày có thể do uống quá liều alendronat. Nên cho dùng sữa và các chất kháng acid để liên kết alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh vẫn phải ngồi thẳng đứng. Thẩm tách không có hiệu quả.

Thông tin quy chế

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

ALOPURINOL

Tên chung quốc tế: Allopurinol.

Mã ATC: M04A A01.

Loại thuốc: Thuốc chống gút.

Tên thương mại: Inaloric, Zyrimax, Aloprim, Zyloric, Zyloprim, Allorin, Progout, Apurin, Milurit, Purinol.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén 100 mg, 300 mg.

Lọ bột alopurinol natri 500 mg (để pha dung dịch truyền tĩnh mạch).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alopurinol và chất chuyển hóa của nó là oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển xanthin thành acid uric. Do đó alopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng alopurinol kéo dài. Alopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế phản hồi lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần. Lưu lượng purin nước tiểu bình thường hầu như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng alopurinol, nước tiểu thải ra acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất này có độ tan riêng rẽ. Như vậy nguy cơ bài niệu tinh thể giảm, nguy cơ này càng giảm nếu kiềm hóa nước tiểu.

Do làm giảm nồng độ của acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, alopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, alopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình thành sạn urat (hạt tophi) và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.

Alopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp. Alopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải cho colchinin liều dự phòng đồng thời trong 3 - 6 tháng đầu liệu pháp alopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn hơn và nhẹ hơn. Vẫn phải tiếp tục điều trị alopurinol, không thay đổi liều. Alopurinol không được dùng trong tăng acid uric máu không có triệu chứng.

Gần đây, alopurinol được dùng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxid (stress oxy hóa) trong một số phẫu thuật về tim, đã có một số kết quả. Alopurinol liều thấp cũng đã được đưa vào một số phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận.

Alopurinol được phối hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh Leishmania nội tạng. Alopurinol có tác dụng chống đơn bào và được dùng trong bệnh Leishmania và bệnh do Trypanosoma châu Mỹ.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 80 - 90% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng. Khoảng 70 - 76% alopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol. Alopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.

Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của alopurinol khoảng 2 - 3 mcg/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 mcg/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 mcg/ml ở bệnh nhân suy thận.

Nửa đời trong huyết tương của alopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả alopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.

Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70% liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10% là alopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỷ lệ này, vì alopurinol ức chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả alopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gút mạn tính.

Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gút).

Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.

Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư trong bệnh bạch cầu, lympho, u ác tính đặc.

Chống chỉ định

Gút cấp (nếu có đợt gút cấp xảy ra trong khi đang dùng alopurinol, vẫn tiếp tục dùng alopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).

Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.

Mẫn cảm với alopurinol.

Thận trọng

Điều trị nên ngừng ngay lập tức nếu có bất kỳ phản ứng nào ở da hoặc các dấu hiệu khác của sự mẫn cảm. Không dùng lại thuốc ở những bệnh nhân đã mẫn cảm với thuốc.

Theo dõi thường xuyên chức năng gan, thận, máu. Giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Lưu ý những bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim hoặc đái tháo đường, người cao tuổi vì cũng có thể có suy thận.

Để giảm nguy cơ lắng đọng xanthin ở thận, phải đảm bảo uống mỗi ngày 2 - 3 lít nước.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

Lúc đầu nồng độ urat và acid uric trong huyết tương có thể tăng do hòa tan các tinh thể lắng đọng, điều này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm đợt gút cấp, do đó không bắt đầu dùng alopurinol cho đến khi đợt gút cấp đã giảm hoàn toàn. Điều trị nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ. Dùng colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid (nhưng không dùng aspirin hoặc salicylat) từ khi bắt đầu dùng alopurinol và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi tình trạng tăng acid uric máu đã được điều chỉnh về bình thường, thường là trong 3 tháng.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không có những nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ về sử dụng alopurinol ở phụ nữ có thai nhưng đã thấy quái thai trên chuột khi dùng alopurinol tiêm màng bụng liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào các ngày 10 hoặc 13 của thời kỳ có thai. Alopurinol chỉ nên dùng trong thời kỳ có thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alopurinol và oxipurinol được phân bố vào trong sữa mẹ, phải dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú. Mặc dù oxipurinol được tìm thấy trong huyết tương của trẻ bú mẹ, nhưng không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà người mẹ đã được điều trị bằng alopurinol trong 6 tuần. Alopurinol được xem như dùng được ở những người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất của alopurinol là nổi ban trên da. Các ban thường là dát sần hoặc ngứa, thỉnh thoảng là ban xuất huyết. Các phản ứng mẫn cảm trầm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm ban tróc vảy, hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy, phải ngừng alopurinol ngay lập tức nếu ban xảy ra. Phản ứng quá mẫn có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân gút có thể bị tăng các đợt gút cấp khi bắt đầu điều trị bằng alopurinol, thường giảm sau vài tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Các phản ứng ngoài da: Ban, dát sần, ngứa, viêm da tróc vảy, mày đay, ban đỏ, eczema, xuất huyết.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng phosphatase kiềm, AST, ALT, gan to có hồi phục, phá hủy tế bào gan, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin máu, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn nặng, sốt, ớn lạnh, toát mồ hôi, khó chịu, bong móng, liken phẳng, phù mặt, phù da, rụng tóc, chảy máu cam.

Máu: Giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, xuất huyết, ức chế tủy xương, đông máu trong mạch rải rác, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, tắc nghẽn ruột, viêm trực tràng, rối loạn vị giác, viêm miệng, khó tiêu, chán ăn, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tụy xuất huyết, sưng tuyến nước bọt, phù lưỡi.

Xương khớp: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm dây thần kinh thị giác, rối loạn thị giác.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh, dị cảm, đau đầu, cơn co giật, động kinh, giật cơ, giảm trương lực, kích động, thay đổi tình trạng tâm thần, nhồi máu não, hôn mê, loạn trương lực cơ, liệt, run, ngủ gà, chóng mặt, trầm cảm, lẫn lộn, mất ngủ, suy nhược.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Tiết niệu: Suy thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay alopurinol khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là ở người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Khi dùng alopurinol lâu dài phải chú ý đến tương tác thuốc.

Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay lập tức và vĩnh viễn nếu phản ứng xuất hiện lại.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Alopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi không dung nạp được bằng đường uống. Liều dùng của alopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Liều lượng:

Bệnh gút: Liều khởi đầu mỗi ngày 100 mg, uống ngay sau khi ăn, tăng dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/lit (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200 - 300 mg/ngày, gút có sạn urat (tophi) trung bình là 400 - 600 mg/ngày. Liều

đến 300 mg uống một lần trong ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Duy trì uống đủ nước để phòng ngừa lắng đọng xanthin ở thận. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100 - 200 mg/ngày. Phải dùng alopurinol liên tục, ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng nồng độ urat huyết thanh.

Khi alopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, thuốc bài acid uric niệu, và/hoặc thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp vài tháng trước khi các thuốc đó có thể ngừng. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và liều lượng alopurinol được điều chỉnh cho tới khi nồng độ urat trong huyết thanh bình thường và không còn cơn gút cấp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.

Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư: Phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng alopurinol mỗi ngày 600 - 800 mg, trong 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của alopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em: Sử dụng alopurinol ở trẻ em chủ yếu là trong tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư hoặc rối loạn enzym, hội chứng Lesch - Nyhan (hội chứng rối loạn chuyển hóa purin). Trẻ em dưới 15 tuổi: mỗi ngày uống 10 - 20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

Truyền tĩnh mạch: Alopurinol natri pha trong natri clorid 0,9 % hoặc glucose 5%. Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 200 - 400 mg/m^2/ngày, tối đa 600 mg/m^2/ngày (liều cao hơn 600 mg cũng không có tác dụng hơn). Trẻ em từ 10 tuổi trở xuống: 200 mg/m^2/ngày.

Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ bột alopurinol natri 500 mg pha trong 25 ml nước cất pha tiêm, thành dung dịch chứa 20 mg alopurinol/ml. Hòa loãng tiếp với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9 % hoặc glucose 5 % để đạt nồng độ cuối cùng không quá 6 mg alopurinol/ml.

Sỏi thận calci oxalat tái phát: Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200 - 300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.

Người suy thận: Phải giảm liều alopurinol theo độ thanh thải creatinin (creatinin clearance)

Đường uống: Liều khởi đầu: Cl_{cr}: 10 - 20 ml/phút: 200 mg mỗi ngày; Cl_{cr} < 10 ml/phút: không quá 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân suy thận nặng: 100 mg mỗi ngày hoặc mỗi lần 300 mg, hai lần mỗi tuần (có thể dùng liều thấp hơn và/ hoặc khoảng cách liều dài hơn).

Liều duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
0	100 mg mỗi 3 ngày
10	100 mg mỗi 2 ngày
20	100 mg mỗi ngày
40	150 mg mỗi ngày
60	200 mg mỗi ngày
80	250 mg mỗi ngày

Đường truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
10 - 20	200 mg mỗi ngày
3 - 10	100 mg mỗi ngày
< 3	100 mg, khoảng cách liều dài hơn (cách 2 - 3 ngày/lần)

Tương tác thuốc

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ acid uric như aspirin và các salicylat, có thể làm giảm tác dụng của alopurinol, tránh dùng khi có tăng acid uric máu và gút.

Dùng alopurinol cùng các thuốc làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh như một số thuốc lợi niệu, pyrazinamid, diazoxid, rượu và mecamylamin có thể phải tăng liều alopurinol.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ức chế ACE): Tăng phản ứng quá mẫn và có thể cả các tác dụng không mong muốn khác khi dùng cùng alopurinol, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Thuốc chống ung thư: Alopurinol ức chế chuyển hóa của azathioprin và mercaptopurin, làm tăng độc tính của những thuốc này, đặc biệt ức chế tủy xương. Liều khởi đầu của các thuốc chống ung thư phải giảm từ 25 - 33% so với liều dùng thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc.

Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ức chế tủy xương của cyclophosphamid.

Dùng đồng thời alopurinol với tamoxifen có thể tăng độc với gan.

Khi dùng alopurinol với pentostatin, có thể gây viêm mạch dị ứng, dẫn đến tử vong, vì vậy không dùng phối hợp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời alopurinol và cyclosporin gây tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin.

Các thuốc chống đông máu: Alopurinol ức chế chuyển hóa qua gan của dicumarol, làm tăng thời gian bán thải của thuốc này. Phải theo dõi tác dụng chống đông máu và thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và dicumarol.

Ampicilin hoặc amoxicilin dùng đồng thời với alopurinol làm tăng tỷ lệ ban ngoài da.

Các thuốc chống gút: Benzbromaron khi dùng với alopurinol làm giảm khoảng 40% nồng độ oxipurinol trong huyết tương, có thể do tăng thải trừ oxipurinol qua thận, mặc dù nồng độ của alopurinol không bị ảnh hưởng. Phối hợp 2 thuốc trên sẽ làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh tốt hơn khi dùng alopurinol riêng rẽ.

Probenecid làm giảm thanh thải của alopurinol ribosid đường uống. Sự phối hợp 2 thuốc này có tác dụng làm hạ acid uric máu tốt hơn dùng các thuốc riêng rẽ.

Thuốc lợi niệu: Thiazid và acid ethacrynic dùng cùng alopurinol có thể làm tăng nồng độ oxipurinol trong huyết thanh, do đó làm tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng của alopurinol, bao gồm các phản ứng quá mẫn (đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận). Tuy nhiên alopurinol được dùng an toàn với thiazid để làm giảm sự tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi niệu. Theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều alopurinol ở bệnh nhân dùng đồng thời alopurinol và thiazid.

Clopropamid: Alopurinol và clopropamid gây ra tác dụng không mong muốn ở gan - thận, lưu ý khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Alopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid, phải quan sát các dấu hiệu của hạ glucose huyết quá mức (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận).

Dùng đồng thời co-trimoxazol với alopurinol có thể gây giảm số lượng tiểu cầu.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30^{o}C, chỗ khô, tránh ánh sáng.

Bột alopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25^{o}C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

Tương kỵ

Alopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustin, cefotaxim natri, clormethin hydroclorid, clorpromazin hydroclorid, cimetidin hydroclorid, clindamycin phosphat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diphenhydramin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, doxycyclin hyclat, droperidol, floxuridin, gentamicin sulfat, haloperidol lactat, hydroxyzin hydroclorid, idarubicin hydroclorid, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolon, natri sucinat,

metoclopramid hydroclorid, minocyclin hydroclorid, nalbuphin hydroclorid, netilmicin sulfat, ondansetron hydroclorid, pethidin hydroclorid, proclorperazin edisilat, promethazin hydroclorid, natri bicarbonat, streptozocin, tobramycin sulfat và vinorelbin tartrat.

Quá liều và xử trí

Ngừng thuốc ngay lập tức. Rửa dạ dày nếu uống lượng thuốc lớn. Có thể thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Theo dõi chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu nếu nghi ngờ ngộ độc mạn (hình thành sỏi). Chỉ điều trị triệu chứng khi có phản ứng có hại của thuốc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Chăm sóc hỗ trợ, duy trì đủ nước.

Thông tin quy chế

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

ALPHA TOCOPHEROL
(Vitamin E)

Tên chung quốc tế: Alpha tocopherol.

Mã ATC: A11H A03.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Đơn vị: 1 đvqt là hoạt tính của 1 mg chế phẩm chuẩn của dl-alpha tocopheryl acetat. Theo đó, d-alpha tocopherol có hiệu lực là 1,49 đvqt/mg; dl-alpha tocopherol là 1,1 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl acetat là 1,36 đvqt/mg; d-alpha tocopheryl sucinat là 1,21 đvqt/mg; dl-alpha tocopheryl sucinat là 0,89 đvqt/mg.

Đối với mục đích dinh dưỡng, hoạt tính vitamin E hiện nay được tính theo đương lượng alpha tocopherol (α-TE: α-tocopherol equivalent). Một α-TE là hoạt tính của: 1 mg d-alpha tocopherol (alpha tocopherol tự nhiên); 1,4 mg dl-alpha tocopherol; 1,1 mg d-alpha tocopheryl acetat; 1,5 mg dl-alpha tocopheryl acetat; 1,2 mg d-alpha tocopheryl sucinat; 1,7 mg dl-alpha tocopheryl sucinat.

Dạng dùng:

Viên nén 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.

Viên nang 100 đvqt; 200 đvqt; 400 đvqt; 500 đvqt; 600 đvqt; 1 000 đvqt.

Viên nang dạng phân tán trong nước: 100 đvqt, 200 đvqt; 400 đvqt.

Viên nén hoặc viên bao đường 10, 50, 100 và 200 mg dl- alpha tocopheryl acetat.

Nang 200 mg, 400 mg, 600 mg.

Thuốc mỡ 5 mg/1 g.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 30, 50, 100 hoặc 300 mg/1 ml, tiêm bắp.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 50 đvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin E là một thuật ngữ chung để chỉ một số các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp. Nhóm chất quan trọng nhất là tocopherol, trong đó alpha tocopherol có hoạt tính mạnh nhất, được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và chủ yếu được sử dụng trong điều trị; các chất khác của nhóm tocopherol gồm beta, gamma và delta tocopherol, nhưng những chất này không dùng trong điều trị. Nhóm hợp chất khác có hoạt tính vitamin E là các tocotrienol.

Alpha tocopherol có trong tự nhiên dưới dạng đồng phân d (d-alpha tocopherol) có hoạt tính mạnh hơn dạng đồng phân dl (dl-alpha tocopherol) của alpha tocopherol tổng hợp.

Vitamin E là một vitamin tan trong dầu mỡ, phân bố rộng rãi trong thức ăn. Nguồn vitamin E giàu nhất là dầu thực vật, đặc biệt là dầu mầm lúa mì, dầu hướng

dương, dầu hạt bông; ngũ cốc và trứng cũng là nguồn giàu vitamin E. Lượng vitamin E trong thức ăn bị mất đi là do quá trình bảo quản và nấu nướng. Nhu cầu hàng ngày về vitamin E là khoảng 4 - 15 mg.

Thiếu vitamin E rất hiếm, chỉ xảy ra ở những người không có khả năng hấp thu vitamin E hoặc mắc 1 số bệnh di truyền ngăn cản duy trì nồng độ bình thường vitamin E trong máu.

Chức năng sinh học chính xác của vitamin E chưa được biết đầy đủ ở người. Vitamin E được coi là một chất chống oxy hóa. Vitamin E ngăn chặn sự oxy hóa các acid béo cao phân tử chưa bão hòa (các acid này là thành phần của màng tế bào, phospholipid và lipoprotein huyết tương) cũng như các chất nhạy cảm với oxy khác như vitamin A và acid ascorbic (vitamin C). Các gốc tự do sinh ra do nhiều quá trình phản ứng trong tế bào có khả năng gây tác hại cho màng tế bào, protein và acid nucleic, dẫn đến rối loạn chức năng và gây bệnh cho tế bào. Vitamin E phản ứng với các gốc tự do, làm mất các gốc peroxyl (gốc peroxyl phản ứng với vitamin E nhanh gấp 1000 lần so với các acid béo cao phân tử chưa bão hòa). Trong quá trình phản ứng, vitamin E không tạo thêm gốc tự do khác.

Do tính chất chống oxy hóa của vitamin E, đã có nhiều công trình nghiên cứu dùng vitamin E để làm làm giảm nhẹ chứng mất trí nhớ của bệnh Alzheimer sớm hoặc do lão hóa, bệnh thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi tác, ung thư, xơ cứng động mạch, bệnh mạch vành, đục thủy tinh thể... nhưng đến nay chưa được chứng minh hiệu quả rõ ràng. Một số nhà lâm sàng đã điều trị để làm giảm nguy cơ thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi tác như sau: Liều vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày. Bệnh Alzheimer và bệnh động mạch vành: Liều từ 200 - 800 đvqt/ngày. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả điều trị của thuốc đối với các bệnh này và cần lưu ý liều 400 mg/ngày trở lên có thể làm tăng tỷ lệ tử vong.

In vitro, vitamin E còn có tác dụng ngăn chống tan hồng cầu do các chất oxy hóa và làm tăng đáp ứng miễn dịch ở người cao tuổi khỏe mạnh, làm giảm kết tụ tiểu cầu.

Dược động học

Hấp thu: Để vitamin E hấp thu qua đường tiêu hóa, mật và tuyến tụy phải hoạt động bình thường. Lượng vitamin E hấp thu giảm khi liều dùng tăng lên. Khoảng 20 - 60% vitamin được hấp thu từ nguồn thức ăn. Ở người bệnh bị hội chứng hấp thu kém và trẻ đẻ non nhẹ cân, hấp thu vitamin E có thể giảm đi rất nhiều. Chế phẩm dạng phân tán trong nước có thể hấp thu qua ruột tốt hơn so với chế phẩm dạng dầu.

Phân bố: Thuốc vào máu qua vi thể dưỡng chấp trong bạch huyết rồi được vận chuyển tới gan. Vitamin E được tiết ra từ gan dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL) và nồng độ vitamin E trong huyết tương phụ thuộc vào sự tiết này. Chỉ 1

dạng đồng phân lập thể R-α-tocopherol được gan tái xuất tiết nhờ vào ái lực của alpha tocopherol đối với protein vận chuyển α-tocopherol của gan (α-TTP: α-tocopherol transfer protein). Vitamin E sau đó được phân bố rộng rãi vào tất cả các mô và dự trữ ở mô mỡ. Nồng độ bình thường của tocoferol trong huyết tương là 6 - 14 microgam/ml. Nồng độ vitamin E trong huyết tương dưới 5 microgam/ml hoặc dưới 800 microgam vitamin E/1 g lipid trong huyết tương trong vài tháng được xem như là phản ánh sự thiếu hụt vitamin E. Sau khi uống vitamin E liều cao, nồng độ tocopherol trong huyết tương có thể bị cao lên trong 1 - 2 ngày. Tổng dự trữ vitamin E trong cơ thể ước lượng 3 - 8 g và có thể đáp ứng được nhu cầu cơ thể trong 4 năm hoặc hơn khi chế độ ăn nghèo vitamin. Alpha tocopherol phân bố vào mắt, đạt được nồng độ cao hơn ở vùng giác mạc so với màng mạch hoặc thủy tinh thể. Nồng độ này có thể tăng lên khi bổ sung vitamin.

Vitamin E vào sữa, nhưng rất ít qua nhau thai. Nồng độ tocopherol trong huyết tương trẻ sơ sinh bằng 20 - 30% nồng độ ở người mẹ, trẻ sơ sinh nhẹ cân có nồng độ thấp hơn.

Thải trừ: Vitamin E chuyển hóa ở gan thành các glucuronid của acid tocopheronic và gamma-lacton của acid này, hầu hết liều dùng thải trừ chậm vào mật. Một số thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị và phòng thiếu vitamin E (chủ yếu là do bệnh lý: Trẻ em bị xơ nang tuyến tụy hoặc kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật hoặc thiếu betalipoprotein huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng rất nhẹ cân khi đẻ hoặc do chế độ ăn thiếu vitamin E).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vitamin E hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Tỷ lệ viêm ruột hoại tử cần được chú ý khi điều trị vitamin E cho trẻ sơ sinh thiếu tháng có cân nặng dưới 1,5 kg.

Liều cao vitamin E được báo cáo là có khuynh hướng gây chảy máu ở bệnh nhân thiếu hụt vitamin K hoặc đang sử dụng thuốc chống đông máu.

Hội chứng giảm tiểu cầu, chứng gan to, lách to, cổ chướng và gây độc cho gan, thận, phổi xuất hiện ở một số trẻ sơ sinh thiếu tháng khi tiêm tĩnh mạch thuốc tiêm dl -alphatocopheryl acetat trong dung dịch polysorbat 20 và 80, nguyên nhân chưa được xác định rõ ràng, cũng có thể do sự tích lũy chất độc từ một hoặc nhiều thành phần trong thuốc tiêm.

Ảnh hưởng của vitamin E phần lớn chỉ được nghiên cứu trong vài tuần hoặc vài tháng, vì thế những ảnh hưởng mãn tính suốt đời khi dùng liều cao, kéo dài vẫn còn chưa rõ ràng. Tuy vậy, cần thận trọng khi điều trị và cần lưu ý liều cao vitamin E trên 400 IU/ngày hoặc cao hơn ở những người bị bệnh mãn tính có liên quan đến sự tăng lên của tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Thời kỳ mang thai

Trong thời kỳ mang thai, thiếu hoặc thừa vitamin E đều không gây biến chứng cho mẹ hoặc thai nhi. Nhu cầu vitamin E ở phụ nữ có thai và phụ nữ bình thường không khác nhau. Ở người mẹ được dinh dưỡng tốt, lượng vitamin E có trong thức ăn là đủ và không cần bổ sung. Nếu chế độ ăn kém, nên bổ sung cho đủ nhu cầu hàng ngày khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin E vào sữa. Sữa người có lượng vitamin E cao gấp 5 lần sữa bò và có hiệu quả hơn trong việc duy trì đủ lượng vitamin E trong huyết thanh cho trẻ đến 1 năm tuổi.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày trong khi cho con bú là 19 mg. Chỉ cần bổ sung cho mẹ khi thực đơn không cung cấp đủ lượng vitamin E cần cho nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vitamin E thường dung nạp tốt. ADR có thể xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài, tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng cho trẻ đẻ non, nhẹ cân lúc mới sinh.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt.

Mắt: Mờ mắt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, viêm ruột hoại tử.

Nội tiết và chuyển hóa: Bất thường ở tuyến sinh dục, đau nhức vú, tăng cholesterol và triglycerid huyết thanh, giảm thyroxin và triiodothyronin huyết thanh.

Thận: Creatin niệu, tăng creatin kinase huyết thanh, tăng estrogen và androgen trong nước tiểu.

Khác: Phát ban, viêm da, mệt mỏi, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Vitamin E nên dùng qua đường uống. Nếu không uống được, hoặc nghi ngờ hấp thu kém, có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng nhẹ cân: 25 - 50 đvqt/ngày, đạt được nồng độ bình thường trong vòng 1 tuần.

Ở trẻ em thiếu hụt vitamin E do hội chứng kém hấp thu: Uống vitamin E dạng phân tán trong nước với liều 1 đvqt/kg hàng ngày đến khi nồng độ tocopherol huyết tương tăng lên đến giới hạn bình thường và duy trì nồng độ bình thường trong vòng 2 tháng.

Người lớn: 60 - 70 đvqt/ngày.

Phòng thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh nhẹ cân: Liều vitamin E là 5 đvqt/ngày trong vài tuần đầu sau khi sinh. Nồng độ tocopherol huyết tương nên được kiểm soát.

Người lớn: 30 đvqt/ngày.

Dự phòng bệnh võng mạc mắt ở trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc loạn sản phế quản phổi thứ phát sau liệu pháp oxy: 15 - 30 đvqt/kg (10 - 20 mg alphatocopherol/kg) mỗi ngày để duy trì nồng độ tocopherol huyết tương giữa 1,5 - 2 microgam/ml (không khuyến cáo).

Xơ nang tuyến tụy: 100 - 200 mg dl-alphatocopheryl acetat hoặc khoảng 67 - 135 mg d-alphatocopherol.

Bệnh thiếu betalipoprotein - máu: 50 - 100 mg dl-alphatocopheryl acetat/kg hoặc 33 - 67 mg d-alphatocopherol/kg.

Bệnh thiếu máu beta-thalassemia: Uống: 750 đvqt/ngày.

Bệnh tế bào hồng cầu hình liềm: Uống: 450 đvqt/ngày.

Tương tác thuốc

Vitamin E hoặc dạng chuyển hóa làm giảm hiệu quả của vitamin K và làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông máu.

Dùng đồng thời vitamin E và acid acetylsalicylic có nguy cơ gây chảy máu.

Vitamin E có thể làm tăng hấp thu, sử dụng và dự trữ vitamin A. Vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị thoái hóa do oxy hóa làm cho nồng độ vitamin A trong tế bào tăng lên; vitamin E cũng bảo vệ chống lại tác dụng của chứng thừa vitamin A. Tuy nhiên, các tác dụng này còn đang tranh luận.

Vitamin E liều trên 10 đvqt/kg có thể làm chậm đáp ứng của việc điều trị sắt ở trẻ em thiếu máu do thiếu sắt. Trẻ sơ sinh nhẹ cân được bổ sung sắt có thể làm tăng thiếu máu tan máu do thiếu hụt vitamin E.

Sử dụng quá thừa dầu khoáng có thể làm giảm hấp thu vitamin E.

Colestyramin, colestipol, orlistat có thể cản trở hấp thu vitamin E. Sử dụng cách nhau ít nhất 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Để trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Dạng acetat và sucinat không ổn định với kiềm.

Thông tin quy chế

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

ALPRAZOLAM

Tên chung quốc tế: Alprazolam.

Mã ATC: N05B A12.

Loại thuốc: Chống lo âu, chống hoảng sợ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Dung dịch uống: 0,1 mg/ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alprazolam là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngắn chống lo âu, chống trầm cảm và được kê đơn rộng rãi trong điều trị các tình trạng lo âu, hoảng sợ. Alprazolam tan trong lipid do đó thấm được vào hệ thần kinh trung ương.

Alprazolam làm tăng dẫn truyền acid gamma aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh gây ức chế trong não do gắn vào các thụ thể benzodiazepin đặc hiệu. Trong cơ thể, GABA ức chế đáng kể sự dẫn truyền của nhiều chất dẫn truyền trung gian quan trọng như noradrenalin, serotonin, dopamin và acetylcholin.

Các benzodiazepin chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không chữa được nguyên nhân gây bệnh. Dùng thuốc kéo dài sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc này chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.

Dược động học

Sau khi uống liều duy nhất, thuốc được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Nửa đời trung bình huyết tương là 11 đến 15 giờ. 70 đến 80% alprazolam được gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Alprazolam được chuyển hóa chủ yếu qua quá trình oxy - hóa ở gan được xúc tác bởi cytochrom P_{450} 3A4 và P_{450} 2D6 để tạo ra các chất chuyển hóa ban đầu là alpha-hydroxyalprazolam và 4-hydroxyalprazolam. Cả hai chất này đều có ái lực với thụ thể benzodiazepin thấp hơn alprazolam và nồng độ trong huyết tương cũng thấp hơn alprazolam 10%. Trong huyết tương, nồng độ của chất chuyển hóa 4-hydroxyalprazolam lớn hơn nồng độ của alpha-hydroxyalprazolam, nhưng trong nước tiểu dẫn chất alpha-hydroxyalprazolam có nồng độ cao hơn nhiều so với 4-hydroxyalprazolam. Điều này có thể do tính chất không ổn định *in vitro* của dẫn chất 4-hydroxyalprazolam. Các thuốc ức chế P_{450} làm giảm chuyển hóa và giảm thanh thải alprazolam nên làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc. Cần chú ý khi dùng đồng thời alprazolam với các thuốc ức chế coenzym CYP3A (ví dụ; fluoxetin, diltiazem, kháng sinh nhóm macrolid, isoniazid, sertralin, paroxetin, nước bưởi, amiodaron).

Sinh khả dụng đường uống của thuốc là 88% ± 16%. Thải trừ qua thận bình thường là 20% liều dùng. Độ thanh thải trung bình là 0,74 ± 0,14 ml/phút/kg. Thể tích phân bố trung bình là 0,72 ± 0,12 lít/kg thể trọng. Độ thanh thải chuyển hóa

giảm, nửa đời thải trừ tăng ở người bị béo phì, xơ gan, ở người cao tuổi. Để cắt ngay các cơn hoảng sợ, có thể cần đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn.

Chỉ định

Các hội chứng hoảng sợ, có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống; các trạng thái lo âu liên quan đến chứng trầm cảm, có hoặc không có các yếu tố tâm - thể.

Chống chỉ định

Suy hô hấp mạn tính hoặc cấp tính, yếu cơ hô hấp, hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Nhược cơ.

Suy gan nặng.

Rối loạn tâm thần mạn tính.

Người quá mẫn với các benzodiazepin.

Người mắc bệnh glôcôm góc hẹp cấp tính.

Thận trọng

Phải giảm liều đối với người cao tuổi, người suy gan và thận, nhược cơ, suy hô hấp (như hen, viêm phế quản mạn, bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giảm thông khí). Việc điều trị kết hợp với các thuốc khác có tác dụng ở thần kinh trung ương sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ; không được uống rượu trong thời gian điều trị. Giống các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên alprazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thận trọng khi dùng đồng thời alprazolam với ketoconazol, itraconazol và các thuốc chống nấm khác thuộc nhóm azol, vì các thuốc này làm giảm đáng kể sự chuyển hóa qua quá trình oxy - hóa nhờ cytochrom P_{450} 3A ở gan.

Không dùng thuốc đơn thuần đối với bệnh nhân bị lo âu có trầm cảm.

Không dùng thuốc tiêm có chứa benzyl alcol cho trẻ sơ sinh.

Thuốc gây buồn ngủ, ảnh hưởng đến vận hành máy móc, xe cộ.

Thời kỳ mang thai

Alprazolam qua được nhau thai, nếu điều trị kéo dài có thể gây hạ huyết áp, hạ calci huyết, giảm chức năng hô hấp và hạ thân nhiệt ở trẻ mới sinh. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chuyển hóa của các thuốc benzodiazepin ở trẻ sơ sinh chậm hơn ở người lớn nên có thể gây tích lũy các thuốc benzodiazepin và các chất chuyển hóa của chúng; do đó người mẹ đang cho con bú nếu sử dụng các thuốc nhóm này có thể gây tình trạng an thần, bỏ bú và sút cân ở trẻ. Theo nguyên tắc chung, người mẹ đang điều trị với alprazolam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến alprazolam (buồn ngủ, an thần...) là tác dụng chủ vận chủ yếu của benzodiazepin và thường gia tăng khi nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng cao.

Buồn ngủ và giảm khả năng phản ứng trước những bất trắc xảy ra khi đi đường hoặc trong công việc là những triệu chứng đã gặp ở ít nhất 30 - 40% người bệnh dùng thuốc, nhưng thường sẽ giảm sau ít ngày điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ gà.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu, run đầu chi, rối loạn đồng vận.

Tiêu hóa: Đau dạ dày - ruột.

Mắt: Nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: Phản ứng đảo ngược (thí dụ dễ kích động), gây gổ, ảo giác, mất trí nhớ, lú lẫn (ở người cao tuổi).

Tiêu hóa: Khô miệng.

Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, giảm ham muốn tình dục.

Khác: Kích ứng da, đau khớp, rối loạn thông số huyết học.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống. Uống các thuốc nhóm benzodiazepin (trong đó có alprazolam) cùng với nước bưởi sẽ làm tăng sinh khả dụng của thuốc; vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời hai loại này. Dùng thuốc nước đậm đặc cần phải pha loãng trong ít nhất là 30 ml dung môi (nước, nước hoa quả, xô - đa) hoặc với thức ăn mềm lỏng (cháo, sốt táo) ngay trước khi uống. Viên thuốc tan trong miệng phải được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi lọ đựng. Nếu chỉ uống nửa viên thì phải bỏ đi nửa còn lại vì không ổn định. Phải lấy viên thuốc bằng tay thật khô rồi đặt vào lưỡi. Thuốc tan nhanh trong nước bọt; sau đó có thể nuốt (với nước hoặc không). Khi mở lọ thuốc lần đầu thì hãy bỏ miếng bông đậy; sau khi lấy thuốc phải đậy và bịt chặt lọ thuốc để tránh ẩm.

Nếu dùng viên thuốc giải phóng chậm, nên uống ngày một lần, vào buổi sáng. Nếu uống vào buổi tối, nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ cao hơn 30% và xuất hiện sớm hơn 1 giờ. Phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn vỡ. Sinh khả dụng trong trường hợp này hoàn toàn bằng sinh khả dụng của viên thuốc thông thường nhưng tốc độ hấp thu ở ống tiêu hóa chậm hơn. Điều này khiến cho nồng độ thuốc trong huyết tương tương đối ổn định và được duy trì trong khoảng 5 đến 11 giờ sau khi uống. Thức ăn chỉ ảnh hưởng tới tốc độ hấp thu, không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu khi dùng viên giải phóng chậm: Nồng độ đỉnh huyết tương tăng 25% khi uống viên giải phóng chậm 2 giờ sau bữa ăn nhiều mỡ; thời gian đạt tới nồng độ đỉnh rút ngắn 1/3 so với uống thuốc ngay sau khi ăn nhưng có thể dài hơn 1/3 nếu uống trước khi ăn 1 giờ hoặc hơn.

Liều dùng tùy theo từng trường hợp và bao giờ cũng phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng (nhất là ở người cao tuổi, người sa sút trí tuệ, người mắc bệnh gan, béo phì hay có albumin huyết thấp) để tránh hiện tượng an thần quá mức. Nếu lo âu

xuất hiện lúc sáng sớm hoặc các triệu chứng xuất hiện giữa các lần uống thuốc giải phóng nhanh ở bệnh nhân trước đó đã ổn định thì cần phải điều chỉnh liều hoặc duy trì liều hàng ngày nhưng chia thành nhiều liều nhỏ hơn để uống nhiều lần hơn. Các liều dùng để điều trị lo âu dưới đây được áp dụng với dạng thuốc giải phóng nhanh. Hiện nay, thuốc dạng giải phóng chậm chưa được dùng để điều trị lo âu.

Điều trị các trạng thái lo âu: Uống 0,25 - 0,50 mg/lần; 3 lần/ngày; khi cần thiết cứ cách 3 - 4 ngày có thể tăng tới liều tối đa 3 hoặc 4 mg/ngày. Người cao tuổi hoặc người bệnh thể trạng yếu nên bắt đầu với liều 0,25 mg/lần; 2 - 3 lần/ngày. Có thể tăng dần liều này, nếu xét cần thiết và nếu dung nạp được thuốc.

Điều trị các trạng thái hoảng sợ: Nên dùng liều bắt đầu là 0,5 mg/lần, uống 3 lần/ngày; nhiều người bệnh cần tới 5 - 6 mg/ngày và đôi khi tới 10 mg/ngày mới đủ để đáp ứng. Tăng liều khi cần thiết, cách 3 hoặc 4 ngày có thể tăng nhưng lượng gia tăng không được quá 1 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ, nhưng sau một thời gian dài hết cơn hoảng sợ, có thể giảm liều dần có theo dõi cẩn thận. Với dạng thuốc giải phóng chậm: Liều tùy từng trường hợp; liều thường dùng ở người lớn là 3 - 6 mg/ngày, uống một lần. Nếu cần liều cao hơn nên tăng liều thận trọng để tránh tác dụng phụ. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/ngày uống một lần; sau đó nếu cần thì cứ mỗi 3 - 4 ngày lại tăng, mỗi lần tăng không quá 1 mg/ngày. Tăng liều cho đến khi có tác dụng, đến khi xuất hiện không dung nạp thuốc, liều tối đa là 10 mg ngày một lần.

Điều trị duy trì và giảm liều: Việc giảm liều phải từ từ và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu các triệu chứng không mong muốn của thuốc xuất hiện, phải trở về liều trước đó và sau khi đã ổn định lại việc giảm liều phải từ từ hơn. Cần chia làm nhiều liều nhỏ, uống 3 - 4 lần/ngày vào lúc tỉnh thức trong ngày (với thuốc giải phóng nhanh), uống một lần vào buổi sáng (với thuốc giải phóng chậm). Nếu chuyển từ dùng thuốc giải phóng nhanh sang thuốc giải phóng chậm vẫn dùng tổng liều trong một ngày như trước nhưng uống liều đó làm một lần chứ không chia nhiều lần. Với bệnh nhân dùng liều trên 4 mg/ngày, cần đánh giá định kỳ và phải xem xét việc giảm liều.

Khi ngừng điều trị phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn, mỗi lần giảm 0,5 mg, cách 3 ngày giảm một lần, cho tới lúc còn 2 mg/ngày sẽ giảm mỗi lần 0,25 mg, cách 3 ngày giảm một lần cho đến hết.

Liều dùng điều trị chống lo âu cho trẻ em tới 18 tuổi, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Ở người lớn, có thể dùng thuốc theo đường thụt hoặc đặt thuốc (dạng viên đạn) vào hậu môn trong trường hợp không uống được.

Chỉ tiêm bắp khi không thể dùng thuốc theo đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương sẽ tăng lên khi dùng các benzodiazepin (kể cả alprazolam) đồng thời với các thuốc hướng thần, các thuốc chống co giật, các thuốc kháng histamin, rượu và các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác.

Alprazolam làm tăng tác dụng của rượu.

Các thuốc ức chế chuyển hóa alprazolam qua cytochrom P_{450} 3A làm giảm mạnh chuyển hóa và độ thanh thải của alprazolam; do đó không dùng alprazolam cho người bệnh đang điều trị với những thuốc này (thí dụ các thuốc chống nấm nhóm azol như itraconazol, ketoconazol). Những thuốc dưới đây là những chất ức chế cytochrom P_{450} 3A có thể có ý nghĩa lâm sàng, nên cần phải thận trọng khi dùng phối hợp với alprazolam: Cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, propoxyphen, các thuốc tránh thai uống.

Những thuốc sau có khả năng làm giảm chuyển hóa và thanh thải alprazolam nên cần tránh dùng đồng thời hoặc phải rất thận trong khi dùng đồng thời với alprazolam: diltiazem, isoniazid, các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin), sertralin, paroxetin, ergotamin, cyclosporin, amiodaron, nicardipin và nifedipin, delavirdin.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ trong khoảng từ 15 đến 30ºC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, rối loạn điều phối động tác, ức chế hô hấp, giảm phản xạ và hôn mê. Tử vong do quá liều alprazolam cũng đã xảy ra. Những trường hợp tử vong vì quá liều do dùng phối hợp một benzodiazepin (kể cả alprazolam) và rượu cũng đã được thông báo.

Xử trí: theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp cho người bệnh. Cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung phải tiến hành rửa dạ dày ngay. Phải bảo đảm thông khí đường thở, truyền dịch. Nếu huyết áp hạ có thể dùng các thuốc làm tăng huyết áp. Việc thẩm phân chỉ có giá trị hạn chế. Khi xử trí dùng thuốc quá liều do cố ý, phải nhớ là người bệnh có thể đã uống nhiều thuốc khác nhau.

Flumazenil là chất đối kháng đặc hiệu thụ thể benzodiazepin, được chỉ định để xử trí một phần hoặc toàn bộ các tác dụng an thần của các benzodiazepin và có thể dùng trong các trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều của một benzodiazepin. Flumazenil chỉ được dùng như một thuốc phụ trợ trong điều trị quá liều các benzodiazepin. Sau khi điều trị với flumazenil người bệnh phải được tiếp tục theo dõi thêm về các tác dụng an thần trở lại, suy giảm hô hấp và các tác dụng tồn dư khác của benzodiazepin trong một thời gian thích hợp. Thầy thuốc phải chú ý đến nguy cơ xảy ra co giật khi điều trị bằng flumazenil, đặc biệt ở những người sử dụng benzodiazepin dài ngày.

Thông tin quy chế

Thuốc hướng tâm thần.

AMBROXOL

Tên chung quốc tế: Ambroxol.

Mã ATC: R05C B06.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ambroxol chủ yếu được dùng dưới dạng muối hydroclorid.

Viên nén 30 mg; dung dịch uống, lọ 50 ml: 30 mg/5 ml; thuốc tiêm: 15 mg/2 ml; khí dung: 15 mg/2 ml; sirô: 15 mg/5 ml, 30 mg/5 ml; nang giải phóng chậm 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ambroxol là một chất chuyển hóa của bromhexin, có tác dụng và công dụng tương tự như bromhexin. Ambroxol có tác dụng làm đờm lỏng hơn, ít quánh hơn nên dễ bị tống ra ngoài, vì vậy thuốc có tác dụng long đờm. Một vài tài liệu có nêu ambroxol cải thiện được triệu chứng và làm giảm số đợt cấp tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy ambroxol có tính chất kháng viêm và có hoạt tính của chất chống oxy hóa. Ngoài ra, ambroxol còn có tác dụng gây tê tại chỗ thông qua chẹn kênh natri ở màng tế bào. Ambroxol có thể kích thích tổng hợp và bài tiết chất diện hoạt phế nang. Thuốc đã được coi là một chất hoạt hóa chất diện hoạt phế nang. Tuy vậy, thuốc không có hiệu quả khi dùng cho người mẹ để phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, nhưng thuốc có hiệu quả khiêm tốn khi điều trị sớm cho trẻ nhỏ phát bệnh.

Khí dung ambroxol có tác dụng đối với người bệnh ứ protein phế nang, mà không chịu rửa phế quản. Ambroxol cũng có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, tác dụng này phụ thuộc vào liều. Liều tối thiểu có hiệu quả làm giảm acid uric huyết tương khoảng 250 - 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều cao tới 1 g vẫn dung nạp tốt.

Dược động học:

Ambroxol hấp thu nhanh sau khi uống, thuốc khuếch tán nhanh từ máu đến mô với nồng độ thuốc cao nhất trong phổi. Sinh khả dụng khoảng 70%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ sau khi dùng thuốc. Với liều điều trị, thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 90%. Nửa đời trong huyết tương từ 7 - 12 giờ. Ambroxol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thuốc bài tiết qua thận khoảng 83%.

Chỉ định

Các bệnh cấp và mạn tính ở đường hô hấp có kèm tăng tiết dịch phế quản không bình thường, đặc biệt trong đợt cấp của viêm phế quản mạn, hen phế quản.

Chống chỉ định

Người bệnh đã biết quá mẫn với ambroxol hoặc các thành phần của thuốc.

Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

Thận trọng

Cần chú ý với người bị loét đường tiêu hóa và các trường hợp ho ra máu, vì ambroxol có thể làm tan các cục đông fibrin và làm xuất huyết trở lại. Chỉ điều trị ambroxol một đợt ngắn, không đỡ phải thăm khám lại.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nói đến tác dụng xấu khi dùng thuốc trong lúc mang thai. Dù sao cũng cần thận trọng khi dùng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về nồng độ của bromhexin cũng như ambroxol trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tai biến nhẹ, chủ yếu sau khi tiêm như ợ nóng, khó tiêu, đôi khi buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Dị ứng, chủ yếu phát ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng kiểu phản vệ cấp tính, nặng, nhưng chưa chắc chắn là có liên quan đến ambroxol, miệng khô, và tăng các transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Uống: uống với nước sau khi ăn.

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 15 - 30 mg/lần, ngày 2 lần.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Khí dung:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Tương tác thuốc

Dùng ambroxol với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin) làm tăng nồng độ kháng sinh trong nhu mô phổi.

Không phối hợp ambroxol với một thuốc chống ho (thí dụ codein) hoặc một thuốc làm khô đờm (thí dụ atropin): Phối hợp không hợp lý.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Chưa có báo cáo về dấu hiệu quá liều. Nếu xảy ra, cần ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

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

AMITRIPTYLIN

Tên chung quốc tế: Amitriptyline.

Mã ATC: N06A A09.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Amitriptylin hydroclorid 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Thuốc tiêm: Amitriptylin 10 mg/ml.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm giảm lo âu và có tác dụng an thần. Cơ chế tác dụng của amitriptylin là ức chế tái nhập các monoamin (amin đơn), serotonin và noradrenalin ở các nơron monoaminergic (tế bào thần kinh amin đơn). Tác dụng ức chế tái nhập noradrenalin và serotonin được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc. Amitriptylin cũng có tác dụng kháng cholinergic ở cả thần kinh trung ương và ngoại vi.

Dược động học

Amitriptylin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêm và đường uống (sau khi tiêm bắp 5 - 10 phút và sau khi uống 30 - 60 phút). Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2-12 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Amitriptylin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết nhiều với protein huyết tương và mô. Với liều thông thường, 30 - 50% thuốc đào thải trong vòng 24 giờ. Amitriptylin chuyển hóa bằng cách khử N-methyl và hydroxyl hóa. Trên thực tế hầu hết liều thuốc được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Có rất ít amitriptylin ở dạng không chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu; qua mật và theo phân. Có sự khác nhau nhiều về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể sau khi uống một liều thông thường nên nửa đời trong huyết tương và nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi nhiều (từ 9 đến 50 giờ) giữa các cá thể. Amitriptylin không gây nghiện.

Chỉ định

Điều trị trầm cảm, đặc biệt trầm cảm nội sinh (loạn tâm thần hưng trầm cảm). Thuốc có ít tác dụng đối với trầm cảm phản ứng.

Điều trị chọn lọc một số trường hợp đái dầm ban đêm ở trẻ em lớn (sau khi đã loại bỏ biến chứng thực thể đường tiết niệu bằng các trắc nghiệm thích hợp).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amitriptylin.

Không được dùng đồng thời với các chất ức chế monoaminoxydase.

Không dùng trong giai đoạn hồi phục ngay sau nhồi máu cơ tim.

Không dùng cho người bị suy gan nặng.

Không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi vì tác dụng và độ an toàn chưa được xác định.

Thận trọng

Có tiền sử động kinh; bí tiểu tiện và phì đại tuyến tiền liệt; suy giảm chức năng gan; tăng nhãn áp góc hẹp; bệnh tim mạch (loạn nhịp, blốc); bệnh cường giáp hoặc đang điều trị với các thuốc tuyến giáp, u tế bào ưa crom, suy gan.

Người bệnh đã điều trị với các chất ức chế monoamin oxydase, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu điều trị bằng amitriptylin.

Dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng qua được nhau thai. Amitriptylin, nortriptylin gây an thần và bí tiểu tiện ở trẻ sơ sinh. Tốc độ giảm các triệu chứng từ vài ngày đến vài tuần phụ thuộc vào tốc độ giảm nồng độ thuốc ở trẻ sơ sinh. Vì vậy trong ba tháng cuối thai kỳ, amitriptylin chỉ được dùng với chỉ định nghiêm ngặt, cần cân nhắc lợi ích của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Amitriptylin và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa mẹ với lượng có thể ảnh hưởng đáng kể cho trẻ em ở liều điều trị. Cần phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng có hại chủ yếu biểu hiện tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Các tác dụng này thường được kiểm soát bằng giảm liều. Phản ứng có hại hay gặp nhất là an thần quá mức (20%) và rối loạn điều tiết (10%).

Phản ứng có hại và phản ứng phụ nguy hiểm nhất liên quan đến hệ tim mạch và nguy cơ co giật. Tác dụng gây loạn nhịp tim giống kiểu quinidin, làm chậm dẫn truyền và gây co bóp. Phản ứng quá mẫn cũng có thể xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: An thần quá mức, mất định hướng, ra mồ hôi, tăng thèm ăn, chóng mặt, nhức đầu.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh, hồi hợp, thay đổi điện tâm đồ (sóng T dẹt hoặc đảo ngược), blốc nhĩ-thất, hạ huyết áp thế đứng.

Nội tiết: Giảm tình dục, liệt dương.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, khô miệng, thay đổi vị giác.

Thần kinh: Mất điều phối.

Mắt: Khó điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù mặt, phù lưỡi.

Thần kinh: Dị cảm, run.

Tâm thần: Hưng cảm, hưng cảm nhẹ, khó tập trung, lo âu, mất ngủ, ác mộng.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Ngất, sốt, phù, chán ăn.

Máu: Mất bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: To vú ở đàn ông, sưng tinh hoàn, tăng tiết sữa, giảm bài tiết ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, mày đay, ban xuất huyết, mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da, tăng transaminase.

Thần kinh: Cơn động kinh, rối loạn vận ngôn, triệu chứng ngoại tháp.

Tâm thần: Ảo giác (người bệnh tâm thần phân liệt), tình trạng hoang tưởng (người bệnh cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm gặp tăng mệt mỏi, buồn ngủ vào buổi sáng, và cả hạ huyết áp thế đứng vào buổi sáng nếu người bệnh dùng một liều duy nhất vào lúc đi ngủ. Sốt cao đã xảy ra khi sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc an thần kinh, đặc biệt khi thời tiết nóng.

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và tổn thương não có khuynh hướng phản ứng kháng cholinergic hơn người bệnh trung niên. Các người bệnh đó cần dùng liều thấp hơn. Bệnh thần kinh ngoại vi, hôn mê và đột quỵ (tai biến mạch não) là những phản ứng phụ hiếm xảy ra. Tuy nhiên không thể xác định được mối liên quan nhân - quả với điều trị bằng amitriptylin.

Theo dõi khi ngừng thuốc: Ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị kéo dài có thể gây nhức đầu, buồn nôn, khó chịu toàn thân. Giảm liều từ từ có thể gây ra các triệu chứng thoảng qua như kích thích, kích động, rối loạn giấc ngủ và mơ; các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần.

Một số rất ít trường hợp hưng cảm xảy ra từ 2 đến 7 ngày sau khi ngừng điều trị dài ngày với các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo từng trường hợp cụ thể.

Nếu lúc bắt đầu trị liệu không dùng được thuốc theo đường uống, có thể dùng theo đường tiêm bắp nhưng phải chuyển sang dùng đường uống ngay khi có thể được; liều dùng vẫn như trước.

Vị thành niên và người cao tuổi dung nạp thuốc kém.

Phải theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm tình trạng trầm cảm tăng lên, xuất hiện ý đồ tự sát, có thay đổi bất thường về hành vi, nhất là vào lúc bắt đầu trị liệu hoặc mỗi khi thay đổi liều.

Nên bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Liều ban đầu cho người bệnh ngoại trú: 75 mg/ngày, chia ba lần. Nếu cần có thể tăng tới 150 mg/ngày. Cũng có thể uống làm một lần vào lúc đi ngủ (có thể đỡ buồn ngủ lúc ban ngày). Liều tăng được ưu tiên dùng buổi chiều hoặc buổi tối. Tác dụng giải lo và an thần xuất hiện rất sớm, còn tác dụng chống trầm cảm có thể trong vòng 3 - 4 tuần điều trị, thậm chí nhiều tuần sau mới thấy được. Điều quan trọng là phải tiếp tục điều trị thời gian dài để có thể đánh giá kết quả. Thường ít nhất là 3 tuần. Nếu tình trạng của người bệnh không cải thiện trong vòng 1 tháng, cần đi khám thầy thuốc chuyên khoa.

Liều duy trì ngoại trú: 50 - 100 mg/ngày. Với người bệnh thể trạng tốt, dưới 60 tuổi, liều có thể tăng lên đến 150 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Tuy nhiên, liều 25 - 40 mg mỗi ngày có thể đủ cho một số người bệnh. Khi đã đạt tác dụng đầy đủ và tình trạng bệnh đã được cải thiện, nên giảm liều xuống đến liều thấp nhất có thể được để duy trì tác dụng. Tiếp tục điều trị duy trì 3 tháng hoặc lâu hơn để giảm khả năng tái phát. Ngừng điều trị cần thực hiện dần từng bước và theo dõi chặt chẽ vì có nguy cơ tái phát.

Đối với người bệnh điều trị tại bệnh viện: Liều ban đầu lên đến 100 mg/ngày, cần thiết có thể tăng dần đến 200 mg/ngày, một số người cần tới 300 mg. Người bệnh cao tuổi và người bệnh trẻ tuổi (thiếu niên) dùng liều thấp hơn, 50 mg/ngày, chia thành liều nhỏ.

Phối hợp thuốc tiêm và thuốc viên: Một số trường hợp có thể bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong khoảng 1 tuần, liều ban đầu: 20 - 30 mg/lần, 4 lần/ngày. Tác dụng do tiêm tỏ ra nhanh hơn uống. Sau đó chuyển sang thuốc uống, càng sớm càng tốt.

Hướng dẫn điều trị cho trẻ em:

Tình trạng trầm cảm: Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi (do thiếu kinh nghiệm).

Thiếu niên: Liều ban đầu: 10 mg/lần, 3 lần/ngày và 20 mg lúc đi ngủ. Cần thiết có thể tăng dần liều, tuy nhiên liều thường không vượt quá 100 mg/ngày.

Đái dầm ban đêm ở trẻ lớn: Liều gợi ý cho trẻ 6 - 10 tuổi: 10 - 20 mg uống lúc đi ngủ; trẻ trên 11 tuổi: 25 - 50 mg uống trước khi đi ngủ. Điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Nhận xét:

Nguy cơ tự tử vẫn còn trong quá trình điều trị cho đến khi bệnh đã thuyên giảm.

Việc điều trị trầm cảm kèm theo tâm thần phân liệt phải luôn phối hợp với các thuốc an thần kinh vì các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm cho các triệu chứng loạn thần nặng hơn.

Ở người bệnh hưng - trầm cảm, tăng nguy cơ xảy ra và kéo dài giai đoạn hưng cảm. Đối với người động kinh, cần điều trị chống động kinh một cách phù hợp để bù trừ cho nguy cơ tăng cơn trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gây ngủ có thể gây ra tai nạn trong khi lao động, lái xe...

Nhạy cảm rượu có thể gia tăng trong khi điều trị. Nguy cơ tăng nhãn áp cấp tính có thể xảy ra. Nguy cơ sâu răng là biến chứng thông thường khi điều trị thời gian dài.

Tương tác thuốc

Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng với chất ức chế monoamin oxidase là tương tác có tiềm năng gây nguy cơ tử vong.

Phối hợp với phenothiazin gây tăng nguy cơ lên cơn động kinh.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế enzym gan, nếu phối hợp với các thuốc chống đông, có nguy cơ tăng tác dụng chống đông lên hơn 300%.

Các hormon sinh dục, thuốc chống thụ thai uống làm tăng khả dụng sinh học của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Khi dùng physostigmin để đảo ngược tác dụng của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng trên hệ thần kinh trung ương (điều trị lú lẫn, hoang tưởng, hôn mê) có thể gây blốc tim, rối loạn dẫn truyền xung động, gây loạn nhịp.

Với levodopa, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm có thể làm dạ dày đẩy thức ăn chậm, do đó làm giảm sinh khả dụng của levodopa.

Cimetidin ức chế chuyển hóa các thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu có thể dẫn đến ngộ độc.

Clonidin, guanethidin hoặc guanadrel bị giảm tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc cường giao cảm làm tăng tác dụng trên tim mạch có thể dẫn đến loạn nhịp, nhịp nhanh, tăng huyết áp nặng, hoặc sốt cao.

Amitriptylin làm tăng tác dụng do đó làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tụt huyết áp thế đứng của các thuốc hạ huyết áp: Acetazolamid, amilorid, ether, furosemid, halothan, hydralazin, hydroclorothiazid, ketamin, methyldopa, natri nitroprusiat, nitơ oxyd, reserpin, spironolacton, thiopental.

Các thuốc làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp của amitriptylin: Artemether phối hợp với lumefantrin, clorphenamin, epinephrin, ether, haloperidol, halothan, ketamin, nitơ oxyd, procainamid, quinidin, thiopenthal.

Các thuốc làm tăng tác dụng phụ của amitriptylin: Các thuốc kháng muscarin (atropin, biperiden), các thuốc ức chế thần kinh trung ương (clorpheniramin, clorpromazin, fluphenazin).

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần của amitriptylin: Clonazepam, cloral hydrat, clorpheniramin, codein, diazepam, morphin, pethidin, rượu.

Các thuốc làm tăng nồng độ amitriptylin trong huyết tương, làm tăng độc tính của amitriptylin: Clorpromazin, cimetidin, fluphenazin, haloperidol, ritonavir, thuốc tránh thai dạng uống, verapamil.

Các thuốc làm giảm nồng độ amitriptylin trong huyết tương, do đó làm giảm tác dụng chống trầm cảm: Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Các thuốc bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với amitriptylin: Glycerin trinitrat, isosorbid dinitrat.

Amitriptylin làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh (do làm giảm ngưỡng co giật) như acid valproic, carbamazepin, ethosuxinid, phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm amitriptylin hydroclorid phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40^{o}C, tốt nhất là 15 - 30^{o}C; tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng vì có thể tạo thành ceton và tủa nếu để tiếp xúc với ánh sáng. Các viên nén amitriptylin hydroclorid phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ 15 - 30^{o}C. Tránh tiếp xúc với nhiệt độ trên 30^{o}C.

Tương kỵ

Không được pha loãng thuốc với nước ép nho hoặc đồ uống có chứa carbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngủ gà, lú lẫn, co giật (động kinh), mất tập trung, giãn đồng tử, rối loạn nhịp tim, ảo giác, kích động, thở nông, khó thở, yếu mệt, nôn, khô miệng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm:

Rửa dạ dày: Dùng than hoạt dưới dạng bùn nhiều lần;

Duy trì chức năng hô hấp, tuần hoàn và thân nhiệt;

Theo dõi chức năng tim mạch, ghi điện tâm đồ, theo dõi chặt chẽ nhịp tim (ít nhất 5 ngày);

Điều trị loạn nhịp: Dùng lidocain, kiềm hóa máu tới pH 7,4 - 7,5 bằng natri hydrocarbonat tiêm tĩnh mạch.

Xử trí co giật bằng cách dùng diazepam, lorazepam theo đường tĩnh mạch. Không dùng phenytoin vì làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Thẩm phân phúc mạc, lọc máu, lợi niệu, không có tác dụng trong xử trí ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Vài ngày sau khi có vẻ hồi phục có thể xuất hiện các hội chứng nặng: Mê sảng, lú lẫn, giãy giụa, hoang tưởng, mất ý thức, co giật, rung giật cơ, tăng phản xạ, giảm thân nhiệt, huyết áp thấp, suy hô hấp và tim mạch, loạn nhịp tim nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Cần theo dõi và xử trí kịp thời.

Thông tin quy chế

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

AMLODIPIN

Tên chung quốc tế: Amlodipine.

Mã ATC: C08C A01.

Loại thuốc: Chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp, chất đối kháng kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg amlodipin.

Nang: 5 mg, 10 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amlodipin là dẫn chất của dihydropyridin có tác dụng chẹn dòng vào calci qua màng tế bào. Amlodipin ngăn chặn kênh calci loại L phụ thuộc điện thế, tác động trên các cơ trơn mạch máu và tim.

Amlodipin có tác dụng chống tăng huyết áp bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn quanh động mạch ngoại biên và ít có tác dụng hơn trên kênh calci cơ tim. Vì vậy thuốc không làm dẫn truyền nhĩ thất ở tim kém đi và cũng không ảnh hưởng xấu đến lực co cơ tim. Amlodipin cũng có tác dụng tốt là giảm sức cản mạch máu thận, do đó làm tăng lưu lượng máu ở thận và cải thiện chức năng thận. Vì vậy thuốc cũng có thể dùng để điều trị người bệnh suy tim còn bù.

Amlodipin không có ảnh hưởng xấu đến nồng độ lipid trong huyết tương hoặc chuyển hóa glucose, do đó có thể dùng amlodipin để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường. Amlodipin có tác dụng tốt cả khi đứng, nằm cũng như ngồi và trong khi làm việc. Vì amlodipin tác dụng chậm, nên ít có nguy cơ hạ huyết áp cấp hoặc nhịp nhanh phản xạ.

Tác dụng chống đau thắt ngực: Amlodipin làm giãn các tiểu động mạch ngoại biên, do đó làm giảm toàn bộ lực cản ở mạch ngoại biên (hậu gánh giảm). Vì tần số tim không bị tác động, hậu gánh giảm làm công của tim giảm, cùng với giảm nhu cầu cung cấp oxy và năng lượng cho cơ tim. Điều này làm giảm nguy cơ đau thắt ngực. Ngoài ra, amlodipin cũng gây giãn động mạch vành cả trong khu vực thiếu máu cục bộ và khu vực được cung cấp máu bình thường. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho người bệnh đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal). Điều này làm giảm nhu cầu nitroglycerin và bằng cách này, nguy cơ kháng nitroglycerin có thể giảm. Thời gian tác dụng chống đau thắt ngực kéo dài 24 giờ. Người bệnh đau thắt ngực có thể dùng amlodipin phối hợp với thuốc chẹn beta và bao giờ cũng dùng cùng với nitrat (điều trị cơ bản đau thắt ngực).

Dược động học

Sinh khả dụng của amlodipin khi uống khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 đến 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn

định trong huyết tương đạt được 7 đến 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein - huyết tương cao (trên 98%). Độ thanh thải trong huyết tương tới mức bình thường vào khoảng 7 ml/phút/kg thể trọng do bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa trong gan. Các chất chuyển hóa mất hoạt tính và bài tiết qua nước tiểu.

Ở người suy gan, nửa đời của amlodipin tăng, vì vậy có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các liều dùng.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị đau thắt ngực.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

Thận trọng

Với người giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim chưa được điều trị ổn định, loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế cơn co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, chúng có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giãn mạch ngoại biên.

Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai, dị tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng phụ thường gặp nhất của amlodipin là phù cổ chân, từ nhẹ đến trung bình, liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng placebo, tác dụng này gặp khoảng 3% trong số người bệnh điều trị với liều 5 mg/ngày và khoảng 11% khi dùng 10 mg/ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, nhức đầu, chóng mặt, đỏ bừng mặt và có cảm giác nóng, mệt mỏi, suy nhược.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Chuột rút.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1000 < ADR <1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp quá mức, nhịp tim nhanh, đau ngực.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Cơ, xương: Đau cơ, đau khớp.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp, ADR <1/1000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi.

Da: Nổi mày đay.

Gan: Tăng enzym gan (transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase).

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Tâm thần: Lú lẫn.

Miễn dịch: Hồng ban đa dạng.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều phải phù hợp cho từng người bệnh. Nói chung, khởi đầu với liều bình thường là 2,5 - 5 mg/1 lần/ngày. Liều có thể tăng dần, cách nhau từ 7 - 14 ngày cho đến 10 mg/1 lần/ngày.

Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg/1 lần/ngày).

Trẻ em ≥ 6 tuổi: Liều thông thường có hiệu quả là 2,5 - 5 mg/1 lần/ngày. Chưa xác định được an toàn và hiệu quả với liều vượt quá 5 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin và có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn.

Lithi: Khi dùng cùng với amlodipin, có thể gây độc thần kinh, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ natri và dịch.

Các thuốc liên kết cao với protein (như dẫn chất coumarin, hydantoin...) phải dùng thận trọng với amlodipin, vì amlodipin cũng liên kết cao với protein nên nồng độ của các thuốc nói trên ở dạng tự do (không liên kết), có thể thay đổi trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất từ 15 - 30°C trong bình kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc amlodipin rất hiếm.

Dùng 30 mg amlodipin cho trẻ em 1 tuổi rưỡi chỉ gây nhiễm độc "trung bình".

Trong trường hợp quá liều với thuốc chẹn calci, cách xử trí chung như sau:

Theo dõi tim mạch bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch cùng với rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nếu cần, phải điều chỉnh các chất điện giải. Trường hợp nhịp tim chậm và blốc tim, phải tiêm atropin 0,5 - 1 mg vào tĩnh mạch cho người lớn (với trẻ em, tiêm tĩnh mạch 20 - 50 microgram/1 kg thể trọng). Nếu cần, tiêm nhắc lại. Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 20 ml dung dịch calci gluconat (9 mg/ml) trong 5 phút cho người lớn; thêm isoprenalin 0,05 - 0,1 microgam/kg/phút hoặc adrenalin 0,05 - 0,3 microgam/kg/phút hoặc dopamin 4 - 5 microgam/kg/phút.

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn cần truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Khi cần, phải đặt máy tạo nhịp tim.

Trong trường hợp bị hạ huyết áp nghiêm trọng, phải tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, adrenalin. Nếu không tác dụng thì dùng isoprenalin phối hợp với amrinon. Điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

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

AMOXICILIN VÀ KALI CLAVULANAT

Tên chung quốc tế: Amoxicillin and clavulanate potassium.

Mã ATC: J01C R02.

Loại thuốc: Kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicilin trihydrat và kali clavulanat. Dạng thuốc tiêm dùng amoxicilin natri và kali clavulanat. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicilin khan (Amox.) và acid clavulanic (Clav.).

Viên nén: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1, 4:1 hoặc 7:1 (250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg hoặc 875 mg/125 mg).

Viên phân tán: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1 (250 mg/125 mg).

Viên nhai được: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg hoặc 400 mg/57 mg).

Bột pha hỗn dịch để uống (chai, gói): Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg; hòa vào nước cho 5 ml hỗn dịch).

Bột pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Phối hợp amoxicilin với kali clavulanat theo tỷ lệ 5:1 (500 mg/100 mg - dùng cho trẻ em và 1000 mg/200 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicilin và kali clavulanat là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicilin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicillin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta-lactamase trước đây kháng lại amoxicilin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta-lactamase của vi khuẩn để ức chế.

Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta-lactam gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta-lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicillin và acid clavulanic. *In vitro*, acid clavulanic thường ức chế penicilinase tụ cầu, betalactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis, Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta-lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris, Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond-Sykes

typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta-lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của *Klebsiella pneumoniae*, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.

Acid clavulanic có thể thấm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.

Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:

Vi khuẩn Gram dương:

Loại ưa khí: *Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Corynebacterium, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes.*

Loại kỵ khí: Các loài *Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus*.

Vi khuẩn Gram âm:

Loại ưa khí: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* các loài *Klebsiella, Salmonella, Shigella, Bordetella, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Vibrio cholerae, Pasteurella multocida*.

Loại kỵ khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis.*

Như vậy amoxicillin và kali clavulanat có tác dụng đối với cả hai loại vi khuẩn tạo và không tạo beta-lactamase nhạy cảm với thuốc, nhưng nhiều nhà lâm sàng cho rằng để điều trị vi khuẩn không tạo beta-lactamase thì nên ưu tiên dùng amoxicilin đơn độc, dành thuốc phối hợp cho các loại tạo beta-lactamase nhạy cảm. Do thuốc có nguy cơ gây vàng da ứ mật, nên không được dùng thuốc quá 14 ngày. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc phối hợp, phải xác định vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ. Trong khi chờ kết quả, cho điều trị bằng thuốc phối hợp nếu nghi ngờ do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy kháng thuốc, phải ngừng ngay. Nếu thấy do vi khuẩn không tạo beta-lactamase nhạy cảm với aminopenicilin, một số thầy thuốc khuyên nên chuyển sang dùng aminopenicilin nhưng thực tế khó thực hiện.

Dược động học

Amoxicilin và kali clavulanat đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicilin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 - 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.

Kali clavulanat không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicilin, tuy nhiên amoxicilin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với kali clavulanat so với khi dùng kali clavulanat đơn độc. Sau khi uống

thuốc viên liều 250 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 3,7 - 4,8 microgam/ml đối với amoxicilin và 2,2 - 3,5 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau khi uống thuốc viên liều 500 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 - 9,7 microgam/ml với amoxicilin và 2,1 - 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Với liều đơn hỗn dịch dùng đường uống chứa 250 mg amoxicilin và 62,5 mg acid clavulanic, nồng độ amoxicilin đạt trung bình 6,9 microgam/ml và acid clavulanic đạt 1,6 microgam/ml. Sau 1 giờ uống 20 mg/kg amoxicilin + 5 mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicillin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn với dạng chế phẩm phối hợp thông thường. Tuy nhiên, dạng viên giải phóng kéo dài cho hấp thu tốt nhất khi uống thuốc ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống dạng viên giải phóng kéo dài với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu clavulanat bị giảm và cũng không nên uống dạng thuốc này trong khi đói do hấp thu amoxicilin bị giảm.

Sau khi uống, cả amoxicilin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong đờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicilin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 - 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 - 30%.

Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 - 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.

Sau khi uống liều đơn amoxicilin và kali clavulanat ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 - 73% amoxicilin và 25 - 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thải creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ.

Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.

Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

Chỉ định

Các chế phẩm amoxicilin và kali clavulanat được dùng để điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta-lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicilin đơn độc:

Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai

giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không đỡ.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H. influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis)* sản sinh beta-lactamase: Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi - phế quản.

Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu - sinh dục bởi các chủng *E. coli, Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta-lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.

Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.

Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.

Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do sẩy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Chống chỉ định

Dị ứng với nhóm beta-lactam (các penicilin và cephalosporin)

Cần chú ý đến khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam như các cephalosporin.

Thận trọng

Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ ứ mật trong gan.

Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da ứ mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng (xem phần liều dùng).

Người dùng amoxicilin bị mẩn đỏ kèm sốt nổi hạch.

Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả.

Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng

phenylalanin phải thận trọng khi dùng viên nhai hoặc bột pha hỗn dịch có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Khi tiêm tĩnh mạch liều cao cần duy trì cân bằng lượng dịch xuất nhập để giảm thiểu hiện tượng sỏi - niệu. Phải kiểm tra thường xuyên các ống thông bàng quang để tránh hiện tượng kết tủa gây tắc khi có nồng độ chế phẩm cao trong nước tiểu ở nhiệt độ thường.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm trên quá trình sinh sản của chuột đã chứng minh khi dùng chế phẩm theo đường uống và tiêm với liều lớn hơn 10 lần liều dùng cho người đều không gây dị dạng. Tuy nhiên, vì còn ít kinh nghiệm về dùng chế phẩm cho người mang thai, nên cần tránh sử dụng thuốc ở người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường có liên quan đến liều dùng. Khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat, trừ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thường gặp với tần suất nhiều hơn, các tác dụng phụ khác nói chung xuất hiện với tần suất và mức độ tương tự như khi chỉ dùng đơn chất amoxicillin. Các tác dụng không mong muốn khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat đường uống thường nhẹ và thoáng qua, chỉ dưới 3% người bệnh phải ngừng dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 - 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg).

Da: Ngoại ban, ngứa (3%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Gan: Viêm gan và vàng da ứ mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

Khác: Viêm âm đạo do Candida, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

Da: Hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu

bì do ngộ độc.

Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens - Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Dạng uống:

Liều lượng thường được biểu thị dưới dạng amoxicilin trong phối hợp. Vì chế phẩm dạng viên và bột pha hỗn dịch chứa amoxicilin và acid clavulanic với các tỷ lệ phối hợp khác nhau (2:1, 4:1 hoặc 7:1) nên không thể thay thế nhau được (thí dụ 2 viên 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên 500 mg/125 mg vì cùng chứa 1 lượng acid clavulanic; 1 viên nén 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên nhai 250 mg/62,5 mg).

Liều người lớn và trẻ em trên 40 kg:

1 viên 250 mg (250 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp: 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 875 mg (875 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần. Nếu khó nuốt, có thể dùng hỗn dịch uống chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 500 mg hoặc hỗn dịch uống chứa 200 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 875 mg.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút.

Liều trẻ em dưới 40 kg cân nặng:

Trẻ em dưới 40 kg cân nặng không được dùng viên bao phim 250 mg do chứa liều cao acid clavulanic.

Trẻ sơ sinh và dưới 12 tuần tuổi:

30 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml).

Trẻ trên 12 tuần tuổi:

Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, các nhiễm khuẩn nặng:

45 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 40 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5ml, 250 mg/5ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Các nhiễm khuẩn nhẹ hơn:

25 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 20 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Viêm tai giữa cấp:

90 mg/kg amoxicilin/ngày, 6,4 mg/kg acid clavulanic/ngày, chia 2 lần, uống trong 10 ngày với trẻ dưới 6 tuổi bị viêm tai giữa nặng hoặc trong 5 - 7 ngày với trẻ trên 6 tuổi bị viêm nhẹ hoặc vừa.

Dạng tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền nhanh 1 g/lần, cứ 8 giờ tiêm 1 lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể hoặc tăng liều tiêm (cứ 6 giờ tiêm 1 lần) hoặc tăng liều lên tới 6 g/ngày. Không bao giờ vượt quá 200 mg acid clavulanic cho mỗi lần tiêm và 1200 mg acid clavulanic trong 24 giờ.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 2 g/200 mg (hoặc 1 g/200 mg + 1 g amoxicilin) vào lúc gây tiền mê. Nếu phẫu thuật kéo dài trên 4 giờ, tiêm tiếp theo 1 liều 1 g/200 mg. Trong phẫu thuật tiêu hóa, thời gian dự phòng bằng kháng sinh không được vượt quá thời gian can thiệp. Trong mổ dạ dày bằng nội soi qua da, thời gian can thiệp không quá 2 giờ, nên không cần tiêm thêm liều 1 g/200 mg.

Trẻ em, trẻ đang bú, trẻ sơ sinh:

Dùng loại lọ tiêm 500 mg. Không vượt quá 5 mg/kg thể trọng đối với acid clavulanic cho mỗi lần tiêm.

Trẻ em từ ba tháng đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng tới 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 20 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh trên 8 ngày tuổi và trẻ em dưới 3 tháng tuổi: Từ 100 mg đến 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 15 mg/kg/ngày.

Trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm hai lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 10 mg/kg/ngày.

Suy thận:

Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.

Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	**Liều uống**	**Liều tiêm**
> 30 ml/phút Từ 10 đến 30 ml/phút <10 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều 250 - 500 mg cách 12 giờ/lần 250 - 500 mg cách 24 giờ/lần	Không cần điều chỉnh liều Liều ban đầu 1g, sau đó cứ 12 giờ tiêm 500 mg Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày
Thẩm phân máu	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thẩm phân	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày, thêm 1 liều bổ sung 500 mg sau khi thẩm phân

Liều trẻ em trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin)

Độ thanh thải creatinin	**Liều uống (cho trẻ trên 30 tháng tuổi)**	**Liều tiêm**
>30 ml/phút Từ 10 đến 30 ml/phút < 10 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều Tối đa 15 mg/kg/lần, 2 lần/ngày Tối đa 15 mg/kg/ngày	Không cần điều chỉnh liều 25 mg/kg/lần, 2 lần/ngày 25 mg/kg/ngày
Thẩm phân máu	15 mg/kg/ngày và 15 mg/kg bổ sung trong và sau khi thẩm phân	25 mg/kg/24 giờ, thêm 1 liều bổ sung 12,5 mg/kg sau khi thẩm phân, tiếp theo là 25 mg/kg/ngày

Cách dùng:

Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Uống thuốc vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Viên phân tán được khuấy trong một ít nước trước khi uống.

Thuốc chỉ tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, không tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm trong 3 phút, tiêm truyền khoảng 30 phút.

Chỉ pha dung dịch trước khi tiêm. Khi pha có thể thấy dung dịch có màu hơi hồng nhất thời rồi chuyển sang vàng nhạt hoặc hơi có ánh trắng sữa: Phải pha với nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid pha tiêm 0,9%. Để tiêm truyền, có thể dùng dung dịch natri lactat (M/6), dung dịch Ringer hoặc Hartmann. Không

được pha với các dung dịch chứa glucose, natri bicarbonat hoặc dextran. Nói chung, không nên trộn thuốc trong cùng bơm tiêm hoặc bình tiêm truyền với 1 thuốc khác, nhất là corticoid hoặc aminoglycosid. Thuốc tương kỵ với hydrocortison succinat, dung dịch acid amin, dịch thủy phân protein, nhũ dịch lipid, neosynephrin hydroclorid, dung dịch manitol.

Độ bền của dung dịch chế phẩm phụ thuộc theo nồng độ. Vì vậy sau khi pha, phải dùng ngay. Phải tuân thủ thể tích pha, cách pha và thời hạn dùng như trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Bảng: Cách dùng thuốc tiêm

Lọ	Cách dùng	Thể tích pha (ml)	Thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong (phút)
Người lớn: 1 g/200mg	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút	20	15
	Tiêm truyền 30 phút	50	60
Trẻ em: 500 mg/50mg (cho trẻ em và trẻ nhỏ)	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút	10	15
	Tiêm truyền 30 phút	25	60

Tuổi	Cách dùng	Số lần tiêm	Liều dùng 1 lần (mg/kg tính theo amoxicilin) và khoảng cách dùng thuốc
Trẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày.	Tiêm truyền: 30 phút.	2	50 mg/kg, cứ 12 giờ một lần.
Trẻ sơ sinh trên 8 ngày và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi.	Tiêm truyền: 30 phút.	3	30 - 50 mg/kg, cứ 8 giờ một lần.
Trẻ từ 3 tháng tới 12 năm.	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm 3 phút.	4	25 mg/kg, cứ 6 giờ một lần.
	Tiêm truyền: 30 phút.	4	25 - 50 mg/kg, cứ 6 giờ một lần.

Tương tác thuốc

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Giống như các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng alopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kìm khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Amoxicillin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.

Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (Cmax) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu (AUC) của acid clavulanic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25^{o}C.

Khi tạo thành hỗn dịch, thuốc giữ được trong 7 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh (không để đóng băng).

Khi pha thành thuốc tiêm, thuốc chỉ được dùng trong khoảng thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong như quy định trong bảng "Cách dùng thuốc tiêm".

Tương kỵ

Xem phần *Cách dùng* ở trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiểu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ đái ra tinh thể.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Thông tin quy chế

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

(Xem tiếp Công báo số 121 + 122)

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