

# SỔ TAY THUỐC VÀ BIỆT DƯỢC

PHIÊN BẢN 1.0/THÁNG 9.2010

TÀI LIỆU SƯU TẦM – TỔNG HỢP – DỊCH

[Giới thiệu](#) [Information](#) [Mục lục](#)



BÁCH KHOA Y HỌC 2010

---

Biên soạn ebook : **Lê Đình Sáng**

ĐẠI HỌC Y KHOA HÀ NỘI

Trang web : [www.ykhoaviet.tk](http://www.ykhoaviet.tk)

Email : [Lesangmd@gmail.com](mailto:Lesangmd@gmail.com), [bachkhoayhoc@gmail.com](mailto:bachkhoayhoc@gmail.com)

Điện thoại : 0973.910.357

---

*Trong phiên bản Bách Khoa Y Học 2010, Lê Đình Sáng xin giới thiệu với bạn đọc thông tin của khoảng 600 loại thuốc thường được sử dụng trên Lâm sàng. Trong phiên bản tiếp theo sẽ có nhiều thuốc hơn được cập nhật. Thông tin thuốc trong cuốn sách này phần lớn là do nhà sản xuất cung cấp và được lấy từ cuốn Vidal Việt Nam 2007, các thông tin về quá liều, tác dụng phụ, ngộ độc, thuộc tính... được nhà sản xuất công bố trên thử nghiệm lâm sàng. Phiên bản tiếp theo sẽ có khoảng 5000 thuốc và biệt dược, sẽ được xuất bản khi hoàn thành. Trân trọng.*

**THÔNG TIN**

## **THÔNG BÁO VỀ VIỆC XUẤT BẢN BÁCH KHOA Y HỌC 2010 :**

Theo yêu cầu và nguyện vọng của nhiều bạn đọc, khác với Bách Khoa Y Học các phiên bản trước, bên cạnh việc cập nhật các bài viết mới và các chuyên khoa mới, cũng như thay đổi cách thức trình bày, Bách Khoa Y Học 2010 được chia ra làm nhiều cuốn nhỏ, mỗi cuốn bao gồm một chủ đề của Y Học, như thế sẽ giúp bạn đọc tiết kiệm được thời gian tra cứu thông tin khi cần. Tác giả xin chân thành cảm ơn tất cả những ý kiến đóng góp phê bình của quý độc giả trong thời gian qua. Tất cả các cuốn sách của bộ sách Bách Khoa Y Học 2010 bạn đọc có thể tìm thấy và tải về từ trang web [www.ykhoaviet.tk](http://www.ykhoaviet.tk) được Lê Đình Sáng xây dựng và phát triển.

### **ỦNG HỘ :**

Tác giả xin chân thành cảm ơn mọi sự ủng hộ về mặt tài chính để giúp cho Bách Khoa Y Học được phát triển tốt hơn và ngày càng hữu ích hơn.

Mọi tấm lòng ủng hộ cho việc xây dựng một website dành cho việc phổ biến tài liệu học tập và giảng dạy Y Khoa của các cá nhân và Doanh nghiệp xin gửi về :

Tên ngân hàng : NGÂN HÀNG ĐẦU TƯ VÀ PHÁT TRIỂN VIỆT NAM

Tên tài khoản ngân hàng : Lê Đình Sáng

Số tài khoản : 5111-00000-84877

---

### **CẢNH BÁO :**

TÀI LIỆU NÀY CHỈ MANG TÍNH CHẤT THAM KHẢO nhằm mục đích nâng cao hiểu biết về Y khoa. Tuyệt đối không được tự ý áp dụng các thông tin trong ebook này để chẩn đoán và tự điều trị bệnh, nhất là với những người không thuộc ngành Y . Tác giả ebook này không chịu bất cứ trách nhiệm gì liên quan đến việc sử dụng thông tin trong cuốn sách để áp dụng vào thực tiễn của bạn đọc. Đây là tài liệu sưu tầm từ nhiều tác giả khác nhau, nhiều cuốn sách khác nhau, chưa được kiểm chứng , vì thế mọi thông tin trong cuốn sách này đều chỉ mang tính chất tương đối . Cuốn sách này được phân phát miễn phí với mục đích sử dụng phi thương mại, bất cứ hành vi nào liên quan đến việc mua bán, trao đổi, chỉnh sửa, in ấn cuốn sách này vào bất cứ thời điểm nào đều là bất hợp lệ . Nội dung cuốn ebook này có thể được thay đổi và bổ sung bất cứ lúc nào mà không cần thông báo trước.

## GIỚI THIỆU

Bộ sách này được Lê Sáng sưu tầm , biên dịch và tổng hợp với mục đích cung cấp một nguồn tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn sinh viên y khoa, và tất cả những ai có nhu cầu tìm hiểu, nghiên cứu, tra cứu , tham khảo thông tin y học.

Với tiêu chí là bộ sách mở , được xây dựng dựa trên nguồn tài liệu của cộng đồng , không mang mục đích vụ lợi, không gắn với mục đích thương mại hóa dưới bất kỳ hình thức nào , nên trước khi sử dụng bộ sách này bạn phải đồng ý với những điều kiện sau . Nếu không đồng ý , bạn không nên tiếp tục sử dụng sách :

Bộ sách này được cung cấp đến tay bạn , hoàn toàn dựa trên tinh thần tự nguyện của bạn. Không có bất kỳ sự thương lượng, mua chuộc, mời gọi hay liên kết nào giữa bạn và tác giả bộ sách này.

Mục đích của bộ sách để phục vụ công tác học tập cho các bạn sinh viên Y khoa là chính, ngoài ra nếu bạn là những đối tượng đang làm việc trong ngành Y cũng có thể sử dụng bộ sách như là tài liệu tham khảo thêm .

Mọi thông tin trong bộ sách đều chỉ có tính chính xác tương đối, thông tin chưa được kiểm chứng bởi bất cứ cơ quan Pháp luật, Nhà xuất bản hay bất cứ cơ quan có trách nhiệm liên quan nào . Vì vậy, hãy luôn cẩn trọng trước khi bạn chấp nhận một thông tin nào đó được cung cấp trong bộ sách này.

Tất cả các thông tin trong bộ sách này được sưu tầm, tuyển chọn, phiên dịch và sắp xếp theo trình tự nhất định . Mỗi bài viết dù ngắn hay dài, dù hay dù dở cũng đều là công sức của chính tác giả bài viết đó. **Lê Đình Sáng** chỉ là người sưu tầm và phiên dịch, nói một cách khác, người giúp chuyển tải những thông tin mà các tác giả bài viết đã cung cấp, đến tay các bạn .

Bộ sách này là tài liệu sưu tầm và dịch bởi một sinh viên Y khoa chứ không phải là một giáo sư – tiến sĩ hay một chuyên gia Y học dày dặn kinh nghiệm, do đó có thể có rất nhiều lỗi và khiếm khuyết không lường trước , chủ quan hay khách quan, các tài liệu bố trí có thể chưa hợp lý , nên bên cạnh việc thận trọng trước khi thu nhận thông tin , bạn cũng cần đọc kỹ phần mục lục bộ sách và phần hướng dẫn sử dụng bộ sách để sử dụng bộ sách này một cách thuận tiện nhất.

Tác giả bộ sách điện tử này không chịu bất cứ trách nhiệm nào liên quan đến việc sử dụng sai mục đích , gây hậu quả không tốt về sức khỏe, vật chất, uy tín ...của bạn và bệnh nhân của bạn .

Không có chuyên môn, không phải là nhân viên y tế, bạn không được phép tự sử dụng những thông tin có trong bộ sách này để chẩn đoán và điều trị. Từ trước tới nay, các thầy thuốc ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN chứ không phải là ĐIỀU TRỊ BỆNH. Mỗi người bệnh là một thực thể độc lập hoàn toàn khác nhau, do đó việc bê nguyên xi tất cả mọi thông tin trong bộ sách này vào thực tiễn sẽ là một sai lầm lớn. Tác giả sẽ không chịu bất cứ trách nhiệm gì do sự bất cẩn này gây ra.

Vì là bộ sách cộng đồng, tạo ra vì mục đích cộng đồng, do cộng đồng, bộ sách này có phát triển được hay không một phần rất lớn, không chỉ dựa vào sức lực, sự kiên trì của người tạo ra bộ sách này, thì những đóng góp, xây dựng, góp ý, bổ sung, hiệu chỉnh của người đọc chính là động lực to lớn để bộ sách này được phát triển. Vì một mục tiêu trở thành một bộ sách tham khảo y khoa tổng hợp phù hợp với nhu cầu và tình hình thực tiễn trong lĩnh vực y tế nói riêng và trong cuộc sống nói chung. Tác giả bộ sách mong mỗi ở bạn đọc những lời đóng góp chân thành mang tính xây dựng, những tài liệu quý mà bạn muốn san sẻ cho cộng đồng, vì một tương lai tốt đẹp hơn. Đó là tất cả niềm mong mỏi mà khi bắt đầu xây dựng bộ sách này, tôi vẫn kiên trì theo đuổi.

Nội dung bộ sách này, có thể chỉ đúng trong một thời điểm nhất định trong quá khứ và hiện tại hoặc trong tương lai gần. Trong thời đại cách mạng khoa học công nghệ tiến nhanh như vũ bão như hiện nay, không ai biết trước được liệu những kiến thức mà bạn có được có thể áp dụng vào tương lai hay không. Để trả lời câu hỏi này, chỉ có chính bản thân bạn, phải luôn luôn không ngừng-TỰ MÌNH-cập nhật thông tin mới nhất trong mọi lĩnh vực của đời sống, trong đó có lĩnh vực y khoa. Không ai có thể, tất nhiên bộ sách này không thể, làm điều đó thay bạn.

**Nghiêm cấm** sử dụng bộ sách này dưới bất kỳ mục đích xấu nào, không được phép thương mại hóa sản phẩm này dưới bất cứ danh nghĩa nào. Tác giả bộ sách này không phải là tác giả bài viết của bộ sách, nhưng đã mất rất nhiều công sức, thời gian, và tiền bạc để tạo ra nó, vì lợi ích chung của cộng đồng. Bạn phải chịu hoàn toàn trách nhiệm với bất kỳ việc sử dụng sai mục đích và không tuân thủ nội dung bộ sách này nêu ra.

Mọi lý thuyết đều chỉ là màu xám, một cuốn sách hay vạn cuốn sách cũng chỉ là lý thuyết, chỉ có thực tế cuộc sống mới là cuốn sách hoàn hảo nhất, ở đó bạn không phải là độc giả mà là diễn viên chính. Và Bách Khoa Y Học cũng chỉ là một hạt thóc nhỏ, việc sử dụng nó để xào nấu hay nhân giống là hoàn toàn tùy thuộc vào bạn đọc. Và người tạo ra hạt thóc này sẽ vui mừng và được truyền thêm động lực để tiếp tục cố gắng nếu biết rằng chính nhờ bạn mà biết bao người không còn phải xếp hàng để chờ cứu trợ.

Mọi đóng góp liên quan đến bộ sách xin gửi về cho tác giả theo địa chỉ trên. Rất mong nhận được phản hồi từ các bạn độc giả để các phiên bản sau được tốt hơn.

Kính chúc bạn đọc, gia quyến và toàn thể người Việt Nam luôn được sống trong khỏe mạnh, cuộc sống ngày càng ấm no hạnh phúc.

*Đô Lương, Nghệ An. Tháng 8/2010*



## ABOUT

ebook editor: Le Dinh Sang

Hanoi Medical University

Website: [www.ykhoaviet.tk](http://www.ykhoaviet.tk)

Email: [Lesangmd@gmail.com](mailto:Lesangmd@gmail.com), [bachkhoayhoc@gmail.com](mailto:bachkhoayhoc@gmail.com)

Tel: 0973.910.357

### **NOTICE OF MEDICAL ENCYCLOPEDIA PUBLICATION 2010:**

As the request and desire of many readers, in addition to updating the new articles and new specialties, as well as changes in presentation, Medical Encyclopedia 2010 is divided into many small ebooks, each ebook includes a subject of medicine, as this may help readers save time looking up informations as needed. The author would like to thank all the critical comments of you all in the recent past. All the books of the Medical Encyclopedia 2010 can be found and downloaded from the site [www.ykhoaviet.tk](http://www.ykhoaviet.tk) ,by Le Dinh Sang construction and development.

### **DONATE**

The author would like to thank all the financially support to help the Medical Encyclopedia are developing better and more-and-more useful.

All broken hearted support for building a website for the dissemination of learning materials and teaching Medicine of individuals and enterprises should be sent to:

Bank name: BANK FOR INVESTMENT AND DEVELOPMENT OF VIETNAM

Bank Account Name: Le Dinh Sang

Account Number: 5111-00000-84877

### **DISCLAIMER :**

The information provided on My ebooks is intended for your general knowledge only. It is not a substitute for professional medical advice or treatment for specific medical conditions. You should not use this information to diagnose or treat a health problem or disease without consulting with a qualified health professional. Please contact your health care provider with any questions or concerns you may have regarding your condition.

**Medical Encyclopedia 2010** and any support from Lê Đình Sáng are provided 'AS IS' and without warranty, express or implied. Lê Sáng specifically disclaims any implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. In no event will be liable for any damages, including but not limited to any lost or any damages, whether resulting from impaired or lost money, health or honour or any other cause, or for any other claim by the reader. Use it at Your risks !

### **FOR NON-COMMERCIAL USER ONLY .**

YOU ARE **RESTRICTED** TO adapt, reproduce, modify, translate, publish, create derivative works from, distribute, and display such materials throughout the world in any media now known or hereafter developed with or without acknowledgment to you in Author's ebooks.

### **FOREWORD**

These ebooks are Le Dinh Sang's collection, compilation and synthesis with the aim of providing a useful source of reference-material to medical students, and all who wish to learn, research, investigate to medical information.

Just a set of open-knowledge, based on community resources, non-profit purposes, not associated with commercial purposes under any kind, so before you use this books you must agree to the following conditions. If you disagree, you should not continue to use the book:

This book is to provide to you, completely based on your volunteer spirit. Without any negotiation, bribery, invite or link between you and the author of this book.

The main purpose of these books are support for studying for medical students, in addition to others if you are working in health sector can also use the book as a reference.

All information in the book are only relative accuracy, the information is not verified by any law agency, publisher or any other agency concerned. So always be careful before you accept a certain information be provided in these books.

All information in this book are collected, selected, translated and arranged in a certain order. Each article whether short or long, or whether or unfinished work are also the author of that article. Lê Đình Sáng was only a collector in other words, a person to help convey the information that the authors have provided, to your hand. Remember the author of the articles, if as in this book is clearly the release of this information you must specify the author of articles or units that publish articles.

This book is the material collected and translated by a medical student rather than a professor – Doctor experienced, so there may be many errors and defects unpredictable, subjective or not offices, documents can be arranged not reasonable, so besides careful before reading information, you should also read carefully the contents of the material and the policy, manual for use of this book .

The author of this e-book does not bear any responsibility regarding the use of improper purposes, get bad results in health, wealth, prestige ... of you and your patients.

7. Not a professional, not a health worker, you are not allowed to use the information contained in this book for diagnosis and treatment. Ever, the physician treating patients rather than treatment. Each person is an independent entity and completely different, so applying all information in this book into practice will be a big mistake. The author will not bear any responsibility to this negligence caused.

8. As is the community material, these books could be developed or not are not only based on their strength and perseverance of the author of this book , the contribution, suggestions, additional adjustment of the reader is great motivation for this book keep developed. Because a goal of becoming a medical reference books in accordance with general requirements and the practical situation in the health sector in particular and life.

9. The contents of this book, may only correct in a certain time in the past and the present or in the near future. In this era of scientific and technological revolution as sweeping as fast now, no one knew before is whether the knowledge that you have obtained can be applied in future or not. To answer this question, only yourself, have to always update-YOURSELF-for latest information in all areas of life, including the medical field. No one can, of course this book can not, do it for you.

10. Strictly forbidden to use this book in any bad purpose, not be allowed to commercialize this product under any mean and any time by any media . The author of this book is not the “inventor” of the book-articles, but has made a lot of effort, time, and money to create it, for the advanced of the community. You must take full responsibility for any misuse purposes and does not comply with the contents of this book yet.

11. **All theories are just gray**, a thousand books or a book are only **theory**, the only facts of life are the most perfect book, in which you are not an audience but are the main actor. This Book just a small grain, using it to cook or fry breeding is completely depend on you. And the person who created this grain will begin more excited and motivated to keep trying if you know that thanks that so many people no longer have to queue to wait for relief.

12. All comments related to the books should be sent to the me at the address above. We hope to receive feedbacks from you to make the later version better.

13. We wish you, your family and Vietnamese people has always been healthy, happy and have a prosperous life.



---

## MỤC LỤC

THUỐC VẦN A

THUỐC VẦN B

THUỐC VẦN C

THUỐC VẦN D

THUỐC VẦN E

THUỐC VẦN F



THUỐC VẦN G  
THUỐC VẦN H  
THUỐC VẦN I  
THUỐC VẦN K  
THUỐC VẦN L  
THUỐC VẦN M  
THUỐC VẦN N  
THUỐC VẦN O  
THUỐC VẦN P  
THUỐC VẦN Q-R  
THUỐC VẦN S  
THUỐC VẦN T  
THUỐC VẦN U-V-W  
THUỐC VẦN X-Y-Z

## THUỐC VẦN A

### 1. ACCUPRIL

**PFIZER**

**c/o ZUELLIG**

**viên nén 5 mg** : vỉ 7 viên, hộp 14 vỉ - Bảng A.

**viên nén 20 mg** : vỉ 7 viên, hộp 14 vỉ - Bảng A.

**THÀNH PHẦN**

Cho 1 viên

Quinapril      5 mg

Quinapril      20 mg

**DƯỢC LỰC**

**Dược lý :**

Quinapril là một tiền chất, vào cơ thể sẽ nhanh chóng được thủy phân gốc ester để thành quinaprilat (còn có tên là quinapril diacid, đây là chất chuyển hóa chính của quinapril). Chất này

đã được chứng minh qua các công trình nghiên cứu ở người và động vật là một chất ức chế men chuyển angiotensin mạnh. Men chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase. Nó xúc tác sự biến đổi của angiotensin I thành chất gây co thắt mạch là angiotensin II, chất này có liên quan đến việc kiểm soát và vận hành mạch máu thông qua nhiều cơ chế khác nhau, kể cả kích thích vỏ thượng thận tiết aldosterone. Tác dụng đầu tiên của quinapril trên người và trên động vật là ức chế men chuyển angiotensin, từ đó làm giảm áp lực mạch máu và sự bài tiết aldosterone.

Sự lấy đi angiotensin II có tác dụng phản hồi âm trên sự bài tiết renin dẫn đến việc tăng hoạt tính của renin huyết tương. Quinapril có hoạt tính chống cao huyết áp khi nồng độ renin huyết tương thấp hoặc bình thường.

Các cơ chế khác có thể góp phần tạo hoạt tính của chất ức chế men chuyển bao gồm sự giãn mạch gây bởi bradykinin, giải phóng prostaglandin, giảm hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và ức chế hoạt tính của men chuyển ở mạch làm giãn mạch mạnh.

#### **Dược lực :**

Cho bệnh nhân bị cao huyết áp vô căn dùng 10-40 mg quinapril sẽ làm giảm cả huyết áp tư thế đứng và ngồi với ảnh hưởng tối thiểu lên nhịp tim. Tác dụng hạ huyết áp bắt đầu trong vòng 1 giờ với tác dụng tối đa thường đạt được 2-4 giờ sau khi uống thuốc. Để có được tác dụng hạ huyết áp tối đa, có thể phải chờ đến 2 tuần điều trị ở một số bệnh nhân. Khi dùng ở liều khuyến cáo, tác dụng hạ huyết áp của thuốc kéo dài trong vòng 24 giờ và duy trì trong suốt thời gian điều trị dài hạn mà không bị lờn thuốc.

Phối hợp điều trị với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide và thuốc chẹn beta sẽ làm tăng tác dụng hạ huyết áp của Accupril.

Dùng Accupril cho bệnh nhân bị suy tim sung huyết sẽ làm giảm sức đề kháng mạch ngoại vi, giảm áp lực động mạch trung bình, giảm áp lực ở thì tâm thu và tâm trương, giảm áp lực trên mao mạch phổi và làm tăng cung lượng tim.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, quinapril đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ. Quinapril có thời gian bán hủy thấy được là 1 giờ. Dựa trên sự tìm thấy quinapril và các chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu, việc định lượng cho thấy có khoảng 61% liều uống quinapril được bài tiết vào nước tiểu, trong đó thành phần chính là quinaprilat. Phần còn lại của liều uống vào được bài tiết qua phân.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của quinapril. Sau khi được hấp thu, quinapril được thủy phân gốc ester thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính của nó là quinaprilat, đây là chất có tác động ức chế men chuyển, và các sản phẩm chuyển hóa phụ không có hoạt tính khác.

Quinaprilat đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2 giờ sau khi uống một liều quinapril. Quinaprilat chủ yếu được đào thải qua thận và có thời gian bán hủy tích lũy hữu hiệu là 3 giờ. Khoảng 97% của cả quinapril và quinaprilat trong máu gắn kết với protein. Ở bệnh nhân suy

thận, thời gian bán hủy đào thải biểu kiến của quinaprilat gia tăng trong khi sự thanh thải creatinin giảm đi. Có mối tương quan tuyến tính giữa thanh thải quinaprilat trong huyết tương và thanh thải creatinin.

Ở người già (trên 65 tuổi) sự thanh thải quinaprilat giảm đi và có liên quan đến việc suy chức năng thận thường hay gặp ở người già (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Nồng độ quinaprilat giảm ở bệnh nhân xơ gan do rượu do quá trình thủy phân ester của quinapril bị giảm. Các nghiên cứu ở chuột cống đã chứng tỏ rằng quinapril và các chất chuyển hóa của nó không đi qua hàng rào máu não.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp : Accupril được chỉ định trong điều trị cao huyết áp vô căn. Accupril có hiệu quả khi được dùng riêng hay khi được phối hợp với thuốc lợi tiểu và thuốc chẹn beta ở bệnh nhân bị cao huyết áp.

Suy tim sung huyết : Accupril có hiệu quả trong điều trị suy tim sung huyết khi được phối hợp với thuốc lợi tiểu và/hoặc một glycoside trợ tim.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Accupril cho các bệnh nhân bị quá mẫn cảm với thuốc này. Mẫn cảm chéo với các thuốc ức chế men chuyển khác chưa được đánh giá.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Phù mạch :

Phù mạch đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả Accupril. Nếu có tiếng thở rít thanh quản hay xảy ra phù mạch ở mặt, lưỡi hoặc phần thanh môn của thanh quản, phải ngừng ngay lập tức điều trị bằng Accupril và bệnh nhân phải được điều trị bằng các biện pháp điều trị thích hợp cho đến lúc phù nề biến mất. Trong những trường hợp phù nề chỉ giới hạn ở mặt và môi thì thường sẽ tự khỏi mà không cần điều trị ; có thể dùng thuốc kháng histamin để làm giảm nhẹ các triệu chứng. Nếu phù ở thanh quản có thể gây tử vong. Khi có phù ở lưỡi, nắp thanh quản hoặc thanh quản có khả năng gây tắc đường khí, phải tiến hành lập tức biện pháp cấp cứu : nhanh chóng cho tiêm dưới da dung dịch epinephrine 1 / 1000 (0,3 đến 0,5 ml) (xem phần Tác dụng ngoại ý).

Tụt huyết áp :

Hiếm khi xảy ra triệu chứng tụt huyết áp ở bệnh nhân cao huyết áp được điều trị bằng Accupril, nếu xảy ra thì có thể đó là hậu quả của liệu pháp ức chế men chuyển ở các bệnh nhân đã bị mất muối - nước, ví dụ như những bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu (xem các phần Thận trọng lúc dùng, Tương tác thuốc và Tác dụng ngoại ý).

Ở bệnh nhân bị suy tim sung huyết có khả năng bị hạ huyết áp, khi bắt đầu điều trị bằng Accupril nên được theo dõi chặt chẽ. Nên tăng cường theo dõi trong 2 tuần đầu điều trị và mỗi khi tăng liều Accupril.

Nếu xảy ra triệu chứng giảm huyết áp, cần đặt bệnh nhân nằm ngửa và, nếu cần, truyền tĩnh

mạch dung dịch mận đẳng trương. Nếu chỉ xảy ra hạ huyết áp thoáng qua thì không cần phải ngưng điều trị. Tuy nhiên trong tình huống trên, nên cân nhắc giảm liều hay phối hợp với bất kỳ biện pháp lợi tiểu nào.

**Giảm bạch cầu trung tính / Mất bạch cầu hạt :**

Các thuốc ức chế men chuyển hiếm khi gây mất bạch cầu hạt và suy tủy ở bệnh nhân bị cao huyết áp không có biến chứng, nhưng thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị suy thận, đặc biệt nếu họ cũng bị bệnh hệ tạo keo. Tuy nhiên, theo dõi lâm sàng trên 2000 bệnh nhân được điều trị bằng Accupril thì không có trường hợp nào bị giảm bạch cầu trung tính ( 1500 bạch cầu đa nhân/mm<sup>3</sup>) hay mất bạch cầu hạt (< 2000 bạch cầu/mm<sup>3</sup>) được quy là do Accupril gây ra. Cũng như đối với các thuốc ức chế men chuyển khác, việc theo dõi số lượng bạch cầu ở những bệnh nhân bị bệnh hệ tạo keo phải được xem xét.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Tổng quát :**

Suy chức năng thận : Ở những bệnh nhân có mức thanh thải creatinin < 40 ml/phút, thời gian bán hủy của quinaprilat dài ra. Các bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị ở liều được khuyến cáo hàng ngày và điều chỉnh tùy theo đáp ứng với điều trị. Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, mặc dù các công trình nghiên cứu ban đầu trên các nhóm nhỏ bệnh nhân không cho thấy rằng quinapril hủy hoại thêm chức năng thận.

Tăng kali huyết và các thuốc lợi tiểu giữ kali : Cũng như với các thuốc ức chế men chuyển khác, bệnh nhân được điều trị bằng Accupril một mình có thể bị tăng kali huyết. Ảnh hưởng này có thể giúp giảm hạ kali huyết gây bởi các thuốc lợi tiểu thiazide. Chưa có nghiên cứu dùng Accupril đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali. Do có nguy cơ trên lý thuyết về khả năng làm tăng kali huyết, nên khi cần phải phối hợp điều trị như vậy thì phải thật thận trọng và phải theo dõi sát kali huyết của bệnh nhân.

Phẫu thuật / Gây mê : Mặc dù chưa có đủ số liệu cho thấy rằng có sự tương tác giữa Accupril và các thuốc mê hạ huyết áp, cần phải thận trọng khi bệnh nhân được phẫu thuật lớn hoặc được gây mê vì các thuốc ức chế men chuyển đã được cho thấy là có thể ngăn chặn sự tạo ra angiotensin II thứ phát sau sự giải phóng bù trừ của renin. Điều này có thể dẫn đến tụt huyết áp và có thể được điều chỉnh bằng các biện pháp làm tăng thể tích.

### **Sinh ung thư, đột biến, ảnh hưởng đến sinh sản :**

Quinapril không gây ung thư cho chuột nhắt và chuột cống khi cho dùng với liều trên 75 mg đến 100 mg/kg/ngày (gấp 50 - 60 lần liều tối đa hàng ngày của người) trong vòng 104 tuần. Cả quinapril và quinaprilat đều không gây đột biến trong thử nghiệm vi khuẩn Ames có hoặc không có sự hoạt hóa chuyển hóa. Quinapril cũng âm tính trong các công trình nghiên cứu độc chất học di truyền sau đây : đột biến điểm của tế bào loài có vú in vitro, sự trao đổi giữa các thể nhiễm sắc chị em trong nuôi cấy tế bào loài có vú, test nhân nhỏ với chuột nhắt, khác thường thể nhiễm sắc in vitro với các tế bào V.79 nuôi cấy và một công trình nghiên cứu di truyền tế

bào in vitro với tủy xương chuột cống. Không có tác dụng xấu trên sinh đẻ của chuột cống ở các mức liều trên 100 mg/kg/ngày (gấp 60 lần liều tối đa hàng ngày của người).

**Sử dụng trong thai kỳ :** Không có ảnh hưởng độc đối với thai hoặc sinh quái thai được quan sát ở chuột cống khi dùng liều cao đến 300 mg/kg/ngày (gấp 180 lần liều tối đa hàng ngày của người), mặc dù độc tính đối với con mẹ là 150 mg/kg/ngày. Trọng lượng cơ thể của lứa con thì giảm khi chuột cống mẹ được điều trị muộn và trong thời gian cho bú với các liều từ 25 mg/kg/ngày hoặc nhiều hơn. Quinapril không gây quái thai khi thử nghiệm trên thỏ. Tuy nhiên, người ta thấy độc tính đối với con mẹ và với bào thai là từ 1 mg/kg/ngày hoặc nhiều hơn. Chưa có nghiên cứu thử nghiệm có đối chứng trên người. Không nên dùng Accupril trong khi mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ cao hơn nhiều so với những nguy cơ có thể tiềm tàng cho bào thai.

**Lúc cho con bú :** Không rõ quinapril hay các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi chỉ định Accupril cho bà mẹ đang cho con bú.

**Sử dụng cho trẻ em :** Hiện chưa xác lập được độ an toàn và hiệu quả của Accupril ở trẻ em.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tetracycline : dùng đồng thời tetracycline với Accupril có thể làm giảm sự hấp thu của tetracycline từ 28 - 37% ở một số người. Việc giảm hấp thu là do sự hiện diện của magnesium carbonate trong thành phần tá dược của quinapril. Tương tác này phải được xem xét đến khi kê đơn cùng lúc Accupril và tetracycline.

Các thuốc khác : Không có tương tác quan trọng về dược động xảy ra khi Accupril được sử dụng đồng thời với propranolol, hydrochlorothiazid, digoxin hoặc cimetidine. Không có thay đổi về thời gian prothrombine xảy ra khi Accupril và warfarin được cho dùng cùng lúc.

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu : Cũng như với các thuốc ức chế men chuyển khác, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là mới được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nếu dùng phối hợp với Accupril đôi khi được ghi nhận bị giảm huyết áp đáng kể sau liều khởi đầu Accupril. Có thể làm giảm khả năng bị tụt huyết áp sau khi dùng liều Accupril đầu tiên bằng cách ngưng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng ăn muối trước lúc bắt đầu điều trị với quinapril. Nếu không thể ngưng dùng thuốc lợi tiểu thì bệnh nhân phải được theo dõi trong vòng hai giờ sau liều Accupril đầu (xem các phần Chú ý đề phòng, Liều lượng và Cách dùng).

Các thuốc làm tăng kali huyết thanh : Nếu dùng cùng lúc Accupril và các thuốc lợi tiểu giữ kali (như spironolactone, triamterene hoặc amiloride), thuốc bổ sung kali hay các muối thay thế có kali, thì cần phải thận trọng và theo dõi kali huyết thường xuyên.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Accupril đã được đánh giá về độ an toàn ở hơn 2000 bệnh nhân bao gồm 1265 bệnh nhân được điều trị trong 6 tháng, 739 bệnh nhân được điều trị trong 12 tháng và 173 bệnh nhân được điều trị trong 24 tháng. Accupril nói chung được dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng có đối

chứng.

Các tác dụng ngoại ý thường nhẹ và thoáng qua. Các tác dụng phụ về lâm sàng thường thấy nhất trong các thử nghiệm có đối chứng trong điều trị cao huyết áp và suy tim sung huyết là nhức đầu (0,9%), chóng mặt (4,7%), viêm mũi (3%), ho (3,1%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2,5%), mệt mỏi (2,5%) và nôn, mửa (2,3%).

Có 3,2% bệnh nhân phải ngưng điều trị do tác dụng ngoại ý.

Một số tác dụng ngoại ý xảy ra ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân được điều trị với Accupril trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong điều trị cao huyết áp và suy tim sung huyết được liệt kê trong Bảng 1.

**Bảng 1**

	% bệnh nhân trong Nghiên cứu có đối chứng*	
	Accupril	Placebo
	n = 1491	n = 394
	(%)	(%)
Nhức đầu	6,9	12,7
Chóng mặt	4,7	3,3
Viêm mũi	3	3,8
Ho	3,1	1,3
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	2,5	1,8
Mệt mỏi	2,4	2
Nôn, mửa	2,3	3,3
Khó tiêu	1,9	0,8
Nhiễm virus	1,7	2,3
Đau cơ	1,5	4,1
Đau ngực	1,5	1,8
Đau bụng	1,5	1,5
Tiêu chảy	1,5	1,3
Đau lưng	1,3	1,5
Viêm xoang	1,2	1,3
Mất ngủ	1,2	1,3
Dị cảm	1,2	0,5
Lo âu, cáu gắt	1,1	1,3
Suy nhược	1,1	0,8
Viêm hầu	1,1	1,5
Hạ huyết áp	1	0

\* bao gồm 255 bệnh nhân được điều trị suy tim sung huyết.

Một số tác dụng ngoại ý xảy ra trên 0,5-1% bệnh nhân được điều trị bằng Accupril trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong điều trị cao huyết áp và suy tim sung huyết, bao gồm :

Hệ tim mạch : giãn mạch.

Hệ tiêu hóa : viêm dạ dày, đầy hơi.

Hệ thần kinh : buồn ngủ.

Hệ hô hấp : viêm phế quản, khó thở.

Da : ngứa, phát ban, vã mồ hôi.

Các triệu chứng khác : phù nề, đau khớp, trầm cảm, sốt.

Kết quả thử nghiệm cận lâm sàng : không có trường hợp nào bị mất bạch cầu hạt được quy là do Accupril.

Tăng kali huyết : xem phần Thận trọng lúc dùng.

Creatinin và nitơ urê máu : Có 3-4% bệnh nhân được điều trị duy nhất bằng Accupril được ghi nhận có tăng (> 1,25 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Sự gia tăng đó sẽ trở lại bình thường khi ngưng điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống Accupril không liên quan đến bữa ăn.

Cao huyết áp :

Liều pháp dùng một loại thuốc (đơn liệu pháp) : Liều ban đầu Accupril được khuyến cáo ở bệnh nhân không dùng thuốc lợi tiểu là 10 mg một lần mỗi ngày. Tùy theo đáp ứng lâm sàng, có thể chỉnh liều (bằng cách tăng đôi liều) cho đến liều duy trì tối đa là 20-40 mg/ngày uống 1 lần duy nhất hay chia làm 2 lần. Nên duy trì việc kiểm tra ở bệnh nhân được điều trị với liều duy nhất trong ngày. Một số bệnh nhân được cho dùng Accupril đến 80 mg/ngày.

Phối hợp với thuốc lợi tiểu : Ở các bệnh nhân được điều trị phối hợp với thuốc lợi tiểu thì liều ban đầu của Accupril được chỉ định là 5 mg để xem có tăng tác dụng hạ huyết áp hay không.

Sau đó có thể điều chỉnh (theo cách ở trên) để có được đáp ứng tối ưu. Hiện nay chưa có kinh nghiệm về liều lượng chuyên biệt cho bệnh nhân có thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút. Bác sĩ cần phải cân nhắc hoặc giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc.

Suy thận : Các số liệu về động học cho thấy thời gian bán hủy đào thải của quinapril tăng lên khi độ thanh thải creatinin giảm. Ở bệnh nhân có thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, liều ban đầu phải là 5 mg mỗi ngày một lần, sau đó sẽ điều chỉnh để cho đáp ứng tối ưu (xem Bảng 2).

**Bảng 2.** Phác đồ liều cho bệnh nhân bị suy thận.

Thanh thải creatinine	Liều ban đầu
-----------------------	--------------

(ml/phút)	(mg/ngày)
< 40	5,0
< 15	*

\* Kinh nghiệm điều trị cho đến nay chưa đủ để xác định liều đặc biệt khuyến cáo cho các bệnh nhân này, do đó bác sĩ nên cân nhắc hoặc giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc.

Người già (trên 65 tuổi) : Các thay đổi về sinh lý cộng thêm tuổi già có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị cao huyết áp. Ngoài ra, tốc độ tạo thành và đào thải quinaprilat giảm đi ở bệnh nhân trên 65 tuổi so với bệnh nhân trẻ và có liên quan đến sự suy chức năng thận thường xảy ra ở người già. Tuy nhiên, tuổi tác không ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của quinapril. Tuy nhiên, do chức năng thận có xu hướng giảm ở người cao tuổi, nên liều ban đầu của quinapril cho người già được khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày một lần, sau đó điều chỉnh để cho đáp ứng tối ưu.

Suy tim sung huyết :

Liều ban đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy tim sung huyết là liều duy nhất 5 mg, sau đó phải theo dõi chặt chẽ để phát hiện triệu chứng hạ huyết áp. Có thể chỉnh liều đến 40 mg mỗi ngày chia làm hai lần, phối hợp với thuốc lợi tiểu và/hay glycosid trợ tim. Tuy nhiên, thường thì liều duy trì có hiệu quả là từ 10 đến 20 mg mỗi ngày chia làm hai lần, kèm với các liệu pháp phối hợp.

## QUÁ LIỀU

Không có số liệu về quá liều ở người. LD50 khi uống của quinapril trên chuột nhắt và chuột cống là 1440-4280 mg/kg. Những biểu hiện lâm sàng có thể xảy ra là giảm huyết áp nặng, thường phải điều trị bằng biện pháp tăng thể tích qua đường tĩnh mạch. Hiện chưa rõ có thể loại quinapril và các chất chuyển hóa của nó qua đường thẩm phân phúc mạc được hay không.

## 2. ACT-HIB

AVENTIS PASTEUR

Bột pha tiêm bắp hoặc dưới da : hộp 1 lọ bột đông khô + ống tiêm chứa dung môi 0,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 đơn vị	
Haemophilus influenzae type b polyside	10 mg



Tris (hydroxyméthyl aminométhane)	0,6 mg
Saccharose	42,5 mg
Ống dung môi : Sodium chlorure 2 mg, nước cất pha tiêm vừa đủ 0,5 ml	

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng cho trẻ từ 2 tháng tuổi trở lên chống lại các nhiễm trùng xâm lấn do Haemophilus influenzae b (viêm màng não, nhiễm trùng huyết, viêm mô tế bào, viêm khớp, viêm nắp thanh quản...).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý DÙNG**

Không được tiêm ngừa trong trường hợp sốt hoặc nhiễm trùng cấp tính.

Trường hợp dùng cùng với vaccin Trimovax, tiêm 2 vaccin ở 2 nơi cách xa nhau.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng cho phụ nữ nuôi con bú.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường tiêm bắp hoặc dưới da. Trẻ em < 2 tuổi, tiêm ở vùng đùi phía trước bên ngoài. Trẻ em > 2 tuổi, tiêm vùng cơ đen-ta.

**Trẻ < 6 tháng tuổi :** 3 mũi tiêm cách nhau 1 hoặc 2 tháng. Tiêm nhắc lại 1 mũi 12 tháng sau mũi thứ 3.

**Trẻ từ 6 đến 12 tháng :** 2 mũi tiêm cách nhau 1 hoặc 2 tháng. Tiêm nhắc lại 1 mũi 12 tháng sau mũi thứ 2.

**Trẻ em từ 1 đến 5 tuổi :** 1 mũi tiêm duy nhất.

## **3. ACTAPULGITE**

### **BEAUFOUR IPSEN**

Bột pha hỗn dịch uống và đường trực tràng : hộp 30 gói, hộp 60 gói.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 gói

Mormoiron attapulgitte hoạt hóa (magnesium và aluminium silicate tinh chế tự 3 g

nhiên)

(Glucose hydrate hóa vừa đủ)

(5,7 g)

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có tính chất hấp phụ và băng ruột.

Actapulgite :

- có khả năng bao phủ cao, vào ruột sẽ tạo một lớp màng đồng nhất, có tác dụng che chở.
- có khả năng hấp phụ độc chất và khí độc là những tác nhân gây kích ứng niêm mạc.
- có tính chất cầm máu tại chỗ do tác dụng hoạt hóa các yếu tố V và XII của tiến trình đông máu.

Actapulgite :

- không cản quang, vì thế có thể thực hiện các nghiên cứu X quang không cần ngưng thuốc trước.
- không làm đổi màu phân.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Băng đường ruột : thuốc không bị hấp thu, được thải qua đường tiêu hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng các bệnh đại tràng cấp và mãn tính đi kèm với tăng nhu động ruột, nhất là khi có chướng bụng và tiêu chảy.
- Được đề nghị dùng để thụt rửa trong viêm đại trực tràng xuất huyết, như là một điều trị phụ trợ.

Actapulgite có thể dùng cho trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không có chống chỉ định.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Cần thận trọng trong trường hợp phình đại tràng và tổn thương chức năng vận động của đại tràng.
- Trong trường hợp tiểu đường, nên tính đến lượng đường (2,70 g/gói).

### **LÚC CÓ THAI**

Thuốc có thể dùng trong thời gian mang thai vì không bị hấp thu.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Có thể làm giảm hay chậm hấp thu các thuốc uống cùng lúc, nên uống các thuốc cách khoảng với Actapulgite.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 2 đến 3 gói/ngày (pha trong nửa ly nước, thường trước bữa ăn).

Trẻ em : liều lượng tùy thuộc vào trọng lượng của trẻ, trung bình trẻ :

dưới 10 kg : 1 gói/ngày.

trên 10 kg : 2 gói/ngày.

Nên trộn bột Actapulgit với đường trước khi pha với nước. Có thể đạt được một hỗn hợp đồng nhất với một mùi vị thích hợp. Thời gian điều trị tùy theo bệnh.

## 4. ACTIFED

GLAXOWELLCOME

Actifed viên nén : hộp 24 viên.

Actifed syrup : chai 60 ml.

Actifed Compound Linctus : chai 60 ml.

Actifed DM : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

Actifed viên :

cho 1 viên

Tripolidine chlorhydrate 2,5 mg

Pseudoéphédrine chlorhydrate 60 mg

Actifed xirô :

cho 5 ml xirô

Tripolidine chlorhydrate 1,25 mg

Pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg

Actifed Compound Linctus :

cho 5 ml xirô

Tripolidine chlorhydrate 1,25 mg

Pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg

Codein phosphate 10 mg

(Natri benzoate)

Actifed DM :

cho 5 ml xirô

Triprolidine chlorhydrate	1,25 mg
Pseudoéphédrine chlorhydrate	30 mg
Dextromethorphan bromhydrate	10 mg

## **DƯỢC LỰC**

- Triprolidine làm giảm triệu chứng ở những bệnh được xem là phụ thuộc hoàn toàn hay một phần vào sự phóng thích ồ ạt histamine. Là hoạt chất thuộc nhóm pyrolidine, triprolidine có khả năng tác dụng như một chất đối kháng tương tranh lên thụ thể H<sub>1</sub> của histamine với tác động ức chế nhẹ hệ thần kinh trung ương, có thể gây buồn ngủ.
- Pseudoéphédrine có tác động giống giao cảm gián tiếp và trực tiếp, và là một chất làm giảm sung huyết hữu hiệu ở đường hô hấp trên. Pseudoéphédrine yếu hơn rất nhiều so với éphédrine về những tác dụng làm nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu cũng như gây kích thích hệ thần kinh trung ương.
- Codein và dextromethorphan là những dẫn xuất của morphine có tác dụng chống ho. Nó kiểm soát cơn ho bằng cách ức chế trung tâm ho ở hành tủy.

## **CHỈ ĐỊNH**

Actifed và xirô Actifed phối hợp một chất đối kháng thụ thể H<sub>1</sub> của histamine và một tác nhân làm giảm sung huyết ở mũi ; Actifed Compound Linctus và Actifed DM còn có thêm thành phần có tác dụng chống ho nên thuốc được chỉ định để làm giảm hữu hiệu những triệu chứng của các bệnh đường hô hấp trên như viêm mũi dị ứng và viêm mũi do vận mạch, bệnh cảm và cúm thông thường.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân có tiền sử không dùng nạp thuốc hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân cao huyết áp nặng hay có bệnh mạch vành trầm trọng ; bệnh nhân đã hay đang dùng các IMAO trong vòng 2 tuần trước đó. Dùng đồng thời pseudoéphédrine với loại thuốc này đôi khi có thể gây tăng huyết áp.
- Phản ứng nặng từng xảy ra khi dùng đồng thời codeine và IMAO. Những phản ứng này nói chung xảy ra tức thì và có thể gây ra cơn hạ huyết áp, sốc và hôn mê hoặc ngược lại, tăng huyết áp và kích động.
- Tác nhân kháng khuẩn furazolidone được biết có gây một sự ức chế liên quan đến liều lượng với IMAO. Mặc dù không có báo cáo về cơn tăng huyết áp do dùng đồng thời Actifed và furazolidone, không nên dùng cùng một lúc hai thuốc này.
- Actifed Compound Linctus chống chỉ định ở những bệnh nhân bị u tế bào ưa crôm.
- Không được dùng Actifed Compound Linctus cho những bệnh nhân ho kèm theo hen hoặc ho

kèm theo đờm quá nhiều.

- Codein, dextromethorphan, cũng như những thuốc chống ho tác dụng lên trung ương thần kinh khác, không được dùng cho bệnh nhân đang bị hoặc có nguy cơ bị suy hô hấp.

- Không được dùng Actifed Compound Linctus cho những bệnh nhân suy gan nặng vì nó có thể thúc đẩy nhanh bệnh não do gan.

- Tránh dùng Actifed Compound Linctus cho những bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tỷ lệ lọc cầu thận thấp hơn 20 ml/phút).

- Actifed Compound Linctus chống chỉ định cho những bệnh nhân bị chấn thương sọ não hoặc tăng áp lực nội sọ và càng ức chế hô hấp sẽ càng làm tăng phù não.

- Actifed Compound Linctus chống chỉ định cho tất cả các dạng viêm loét đại tràng ngoại trừ dạng nhẹ nhất, vì cũng như những thuốc giảm đau gây nghiện khác, nó có thể thúc đẩy nhanh co thắt hoặc giãn đại tràng nhiễm độc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Actifed có thể gây buồn ngủ và làm ảnh hưởng những xét nghiệm về thính giác. Bệnh nhân dùng thuốc không nên lái xe hay thao tác máy khi chưa xác định rõ các đáp ứng của bản thân đối với thuốc.

Mặc dù không có các số liệu làm khách quan chống lại việc dùng đồng thời với rượu hay những thuốc an thần tác dụng lên thần kinh trung ương, nên tránh dùng cùng lúc Actifed với những tác nhân này.

Mặc dù pseudoéphédrine hầu như không ảnh hưởng lên bệnh nhân có huyết áp bình thường, nên cẩn thận khi dùng Actifed cho bệnh nhân đang uống thuốc hạ huyết áp, thuốc chống trầm cảm loại tricyclique và những tác nhân giống giao cảm khác như thuốc làm giảm sung huyết ở mũi, thuốc làm giảm ngon miệng, và những tác nhân kích thích thần kinh giống amphetamine. Nên quan sát tác dụng lên huyết áp của những bệnh nhân này qua một liều thử đầu tiên trước khi chỉ định uống tiếp hay khuyên ngưng thuốc. Giống như đối với những tác nhân giống giao cảm khác, cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân cao huyết áp, bệnh tim, tiểu đường, cường giáp, tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt và hẹp niệu đạo.

Hiện nay chưa có nghiên cứu chuyên sâu về ảnh hưởng của Actifed lên bệnh nhân rối loạn chức năng gan và/hoặc thận. Khi không có chống chỉ định, nên cẩn thận dùng thuốc thấp hơn liều thông thường và dựa vào đáp ứng của bệnh nhân để cho liều tiếp theo.

Codein hoặc những thuốc gây nghiện khác có thể làm mờ những dấu hiệu được dùng để đánh giá chẩn đoán hoặc tình trạng lâm sàng của những bệnh nhân có tình trạng bệnh cấp tính vùng bụng.

### **Tính gây ung thư và gây đột biến :**

Chưa có đầy đủ thông tin để xác định khả năng có thể gây ung thư hay đột biến của triprolidine, pseudoéphédrine, codein hoặc dextromethorphan.

### **Tính gây quái thai :**

Ở thỏ và chuột, dùng đường toàn thân triprolidine với lượng lên đến 75 lần liều dùng hàng ngày cho người không gây tác dụng sinh quái thai.

Pseudoéphédrine dùng đường toàn thân với lượng lên đến 50 lần nhiều hơn liều dùng hàng ngày cho người ở chuột và 35 lần nhiều hơn ở thỏ vẫn không gây tác dụng sinh quái thai.

#### **Tác dụng lên khả năng sinh sản :**

Chưa có nghiên cứu trên súc vật để xác định triprolidine có thể làm giảm khả năng sinh sản hay không. Dùng pseudoéphédrine đường toàn thân với liều lên đến 7 lần hơn liều lượng hàng ngày ở người cho chuột cái và 35 lần hơn liều hàng ngày ở người cho chuột đực không gây giảm khả năng sinh sản cũng như làm thay đổi hình thể và sức sống của thai. Không có thông tin về tác động của Actifed lên khả năng sinh sản của người.

#### **Dùng thuốc cho người già :**

Chưa có nghiên cứu chuyên biệt về tác dụng của Actifed lên người già. Kinh nghiệm cho thấy rằng liều dùng bình thường cho người lớn cũng thích hợp cho người già mặc dù có thể nên kiểm soát chức năng thận và/hoặc chức năng gan ; cũng phải cẩn thận khi không có dấu hiệu suy yếu nghiêm trọng.

#### **Khả năng lạm dụng thuốc :**

Dùng codein liều cao trong thời gian dài có thể gây phụ thuộc thuốc dạng morphine. Tuy nhiên, điều này có vẻ như không xảy ra ở liều điều trị dùng trong thời gian ngắn.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù pseudoéphédrine, triprolidine, codein, dextromethorphan đã được dùng rộng rãi nhiều năm mà không gây ảnh hưởng bất lợi rõ ràng nào, vẫn chưa có số liệu đặc trưng về việc sử dụng thuốc trong thời gian mang thai. Do đó cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích điều trị với những ngẫu nhiên có thể có ảnh hưởng lên sự phát triển của thai nhi.

Pseudoéphédrine, triprolidine và codein được bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ, nhưng tác dụng này đối với trẻ bú sữa mẹ vẫn không được biết. Ước lượng được khoảng 0,5-0,7% của một liều pseudoéphédrine uống bởi người mẹ được bài tiết qua sữa trong vòng 24 giờ.

Chưa có tài liệu nghiên cứu về tính an toàn khi dùng dextromethorphan và xirô Actifed DM cho phụ nữ đang mang thai, cũng như chưa có số liệu về việc các hoạt chất và các chất chuyển hóa của Actifed DM có tiết ra theo sữa mẹ hay không.

Actifed Compound Linctus không được dùng cho phụ nữ có thai trong ba tháng cuối của thai kỳ vì codein có thể gây ra những triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Sử dụng thuốc dạng giống opium trong thời gian chuyển dạ có thể gây ứ trệ dạ dày và tăng nguy cơ nôn và viêm phổi hít phải dịch ở sản phụ.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng Actifed đồng thời với các tác nhân giống giao cảm, như các thuốc chống sung huyết, thuốc chống trầm cảm tricyclique, thuốc làm giảm ngon miệng và các thuốc kích thích thần kinh giống amphetamine, hay dùng Actifed đồng thời với các IMAO can thiệp vào quá trình dị hóa các

amine giống giao cảm, đôi khi có thể làm tăng huyết áp (xem Chống chỉ định và Thận trọng lúc dùng).

Do thuốc có chứa pseudoéphédrine, Actifed có thể làm đảo ngược một phần tác động của các thuốc can thiệp vào hoạt động giao cảm, bao gồm brétylium, béthanidine, gaunéthidine, débrisoquine, méthyldopa và các tác nhân ức chế  $\alpha$  và  $\beta$  adrénergique (xem Thận trọng lúc dùng).

Những bệnh nhân sử dụng đồng thời Actifed Compound Linctus với các loại thuốc giảm đau gây nghiện khác, thuốc ức chế tâm thần, thuốc chống trầm cảm cấu trúc 3 vòng, thuốc giải lo âu, thuốc an thần hoặc những thuốc gây trầm cảm tác dụng lên trung ương thần kinh khác (kể cả rượu) có thể thấy tăng tác dụng an thần và tăng tác dụng ức chế hô hấp. Codein, cũng như những thuốc dạng giống opium khác, có thể làm chậm hấp thu mexiletine - một thuốc chống loạn nhịp. Có thể phải dùng liều tấn công cao cho thuốc chống loạn nhịp.

Codein, cũng giống như những thuốc dạng opium khác, có thể đối kháng tác dụng của metoclopramide trên nhu động dạ dày-ruột. Rượu và các thuốc gây ngủ tạo tác dụng gây trầm cảm cộng hưởng đối với hệ thần kinh trung ương và đây là một kết hợp có khả năng gây chết người.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ức chế hoặc hưng phấn hệ thần kinh trung ương có thể xảy ra, với ngủ gà, choáng váng và chóng mặt là thường xuyên hơn cả. Có một vài báo cáo hiếm hoi về rối loạn giấc ngủ và ảo giác. Đôi khi có thể thấy nổi mẩn có hoặc không có kích ứng, nhịp tim nhanh, khô miệng, mũi, họng, táo bón, buồn nôn và nôn. Có vài báo cáo về chứng tiểu khó ở bệnh nhân nam dùng pseudoephedrine ; phì đại tuyến tiền liệt có thể là yếu tố quan trọng dẫn tới tác dụng này. Tác dụng ngoại ý do dextromethorphan gây ra rất hiếm ; thỉnh thoảng có thể thấy buồn nôn, nôn, chóng mặt và rối loạn tiêu hóa.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :** 1 viên hoặc 10 ml xirô, 3 lần mỗi ngày.

**Trẻ em dưới 12 tuổi :**

6 - 12 tuổi	5,0 ml xirô 3 lần mỗi ngày
2 - 5 tuổi	2,5 ml xirô 3 lần mỗi ngày
6 tháng - < 2 tuổi	1,25 ml xirô 3 lần mỗi ngày

Phải hỏi ý kiến bác sĩ trước khi định dùng cho trẻ dưới 2 tuổi.

Không khuyến cáo dùng Actifed Compound Linctus cho trẻ dưới 1 tuổi.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : buồn ngủ, ngủ lịm đi, chóng mặt, mất điều hòa, cảm giác yếu ớt, giảm trương lực,

suy hô hấp, khô da và niêm mạc, tim nhanh, cao huyết áp, sốt cao, tăng hoạt động, kích thích, co giật, khó hiểu, giật rung nhãn cầu, buồn nôn và nôn mửa.

Trong trường hợp quá liều trầm trọng, có thể ngưng thở, suy kiệt tuần hoàn, ngưng tim và tử vong.

Điều trị : cần áp dụng các biện pháp cần thiết để củng cố và duy trì hô hấp và kiểm soát các cơn co giật. Để giải độc đối với ức chế hô hấp do dextromethorphan hay codein, có thể dùng naloxone. Nếu có chỉ định, cần rửa dạ dày trong vòng 3 giờ sau khi uống thuốc. Có thể cần đặt catheter bàng quang. Nếu muốn, có thể tăng đào thải pseudoéphédrine bằng sự bài niệu acide hay thẩm tách.

### **BẢO QUẢN**

Dưới 25°C, tránh ánh sáng.

## **5. ADALAT**

BAYER PHARMA

viên nang mềm 10 mg : hộp 30 viên.

viên nén tác động kéo dài (Adalat Retard) 20 mg : hộp 30 viên.

viên nén thẩm thấu có tác động kéo dài (Adalat LA) 30 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên

Nifedipine 10 mg

cho 1 viên Adalat Retard

Nifedipine 20 mg

cho 1 viên Adalat LA

Nifedipine 33 mg

(10 % nifedipine giữ lại ở lớp bao của viên thuốc)



## **DƯỢC LỰC**

Nifedipine là thuốc đối kháng calci thuộc nhóm dihydropyridine, có tác dụng ức chế một cách chọn lọc, ở những nồng độ rất thấp, ion calci đi vào trong tế bào cơ tim và cơ trơn của mạch máu. Do ức chế trương lực động mạch theo cơ chế trên, nifedipine ngăn chặn sự co mạch, giảm sức kháng ngoại vi và giảm huyết áp.

Tác dụng này kèm theo :

- tăng đường kính động mạch,
- tăng lưu lượng máu ngoại biên và lưu lượng máu qua thận, não,
- tăng độ giãn của động mạch.

Nếu dùng lâu dài :

- không làm thay đổi hệ thống renin - angiotensin - aldosterol,
- không gây giữ nước - muối.
- không làm tăng tần số tim.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Sau khi uống Adalat dạng viên nang (Adalat 10 mg), nifedipine được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và hiện diện trong máu sau vài phút. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 3 giờ và sinh khả dụng tuyệt đối vào khoảng 50%. Nifedipine gần như được chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa này được đào thải qua nước tiểu. 5 đến 15% được đào thải qua phân. Nifedipine không bị biến đổi chỉ được tìm thấy ở dạng vết trong nước tiểu (dưới 1%). Trung bình, dạng viên nang có tác dụng trong 6 giờ.

- Ở dạng phóng thích kéo dài (Adalat Retard 20 mg), nifedipine được bào chế dưới dạng vi tinh thể có vận tốc hòa tan chậm. Mức độ hấp thu do đó chậm hơn so với dạng viên nang. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau từ 2 đến 4 giờ sau khi uống. Đỉnh hấp thu bị bạt và và sự đào thải chậm là hậu quả của việc giảm vận tốc hấp thu. Tuy nhiên, lượng nifedipine được hấp thu cũng tương tự như đối với dạng viên nang (95%). Các ghi nhận trên cho phép kết luận rằng dùng 2 lần viên Adalat Retard cách nhau 10 đến 12 giờ là đủ liều cho 1 ngày. Các đặc tính dược động học còn lại tương tự với dạng viên nang. Độ khả dụng sinh học trong khoảng 70%. Gắn kết với protein từ 90 đến 95%.

- Đối với dạng viên nén thấm thấu (Adalat LA 30 mg), nồng độ nifedipine trong huyết tương tăng từ từ và đạt đến trị số tối đa sau 6 đến 8 giờ sau khi uống thuốc, và giữ ở mức này có hơi giảm một chút cho đến sau 24 giờ. Người ta không thấy có hiện tượng tích lũy thuốc sau khi dùng thuốc lặp lại. Nifedipine được hấp thu trên 90%. Độ khả dụng sinh học từ 45 đến 68%. Sự hấp thu của nifedipine không thay đổi nếu dùng lúc đói hoặc no. Có 90 đến 95% nifedipine gắn với protein huyết tương. Các đặc tính dược động về chuyển hóa và đào thải tương tự như ở dạng viên nang. Sau khi được uống vào cơ thể, lớp màng bán thấm có tính trơ của viên thuốc không bị biến đổi trong quá trình di chuyển qua ruột và được đào thải qua phân dưới dạng một

lớp màng không tan.

- Nifedipine không thấm phân được.

### **CHỈ ĐỊNH**

Adalat 10 mg :

- Dự phòng cơn đau thắt ngực : đau thắt ngực do cố gắng, đau thắt ngực tự phát (bao gồm đau thắt ngực Prinzmetal) : dùng đường uống.

- Điều trị cơn cao huyết áp : ngậm dưới lưỡi.

- Điều trị triệu chứng hiện tượng Raynaud nguyên phát hoặc thứ phát :

- điều trị cơn : ngậm dưới lưỡi ;

- dự phòng tái phát : dùng đường uống.

Adalat Retard 20 mg :

- Cao huyết áp.

Adalat LA 30 mg :

- Cao huyết áp.

- Đau thắt ngực ổn định mãn tính (đau thắt ngực do gắng sức).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với nhóm dihydropyridine.

- Nhồi máu cơ tim gần đây (dưới 1 tháng), đau thắt ngực không ổn định.

- Hẹp ống tiêu hóa nặng (đối với viên Adalat LA 30 mg do kích thước của viên thuốc).

Tương đối :

- Dantrolene, cyclosporine : xem Tương tác thuốc.

- Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú : xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Các số liệu dịch tễ học mới nhất cho thấy rằng dùng Adalat dạng giải phóng hoạt chất tức thì, nhất là khi dùng liều cao, có thể làm tăng nguy cơ trên mạch vành ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Cần thận khi dùng thuốc cho bệnh nhân trong tình trạng huyết động không ổn định (giảm dung lượng máu, trụy, suy giảm đáng kể chức năng tâm thu của tâm thất trái, sốc tim), bệnh nhân bị rối loạn chức năng nút xoang hay bị rối loạn dẫn truyền nhô - thất hay có suy giảm đáng kể chức năng tâm thất.

- Nếu được chỉ định đơn độc, nifedipine không được dùng để điều trị cơn đau thắt ngực ở pha cấp tính trong nhồi máu cơ tim.

- Do thuốc được chuyển hóa ở gan, sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị suy tế bào gan.

- Đối với dạng viên nén thẩm thấu Adalat LA 30 mg : trường hợp bị táo bón nặng, nên dùng các thuốc nhuận tràng gây trơn để tránh làm trầm trọng thêm tình trạng bị táo bón.

## **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu thực hiện trên thú vật cho thấy nifedipine có thể gây quái thai và có độc tính đối với bào thai. Trên lâm sàng, cho đến nay không có trường hợp nào được ghi nhận có gây dị dạng hoặc độc tính đối với bào thai.

Tuy nhiên, việc duy trì điều trị với nifedipine trong thời kỳ mang thai thì cho đến nay chưa đủ số liệu để có thể loại trừ tất cả những nguy cơ có thể xảy ra.

Do đó, không nên chỉ định nifedipine cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, nếu phát hiện có thai khi đang điều trị bằng nifedipine thì không cần thiết phải phá thai.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Ngưng cho con bú trong thời gian điều trị bằng nifedipine do thuốc được bài tiết qua sữa mẹ

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nifedipine làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác và các thuốc gây giãn mạch khác (đặc biệt là dẫn xuất nitrate).

Không nên phối hợp :

- Cyclosporine : nguy cơ phối hợp tác dụng ngoại ý kiểu gây các bệnh ở nướu răng.
- Dantrolene (tiêm truyền), do thận trọng : ở động vật, nhiều trường hợp rung thất dẫn đến tử vong được ghi nhận khi phối hợp verapamil và dantrolene đường tĩnh mạch. Phối hợp thuốc đối kháng calci và dantrolene do đó có thể gây nguy hiểm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân dùng phối hợp nifedipine và dantrolene mà không thấy có bất lợi gì.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc chẹn a-1 (alfuzocine, prazocine) : tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể gây hạ huyết áp tư thế. Nên tăng cường theo dõi lâm sàng và lưu ý đến khả năng bị hạ huyết áp tư thế trong vài giờ đầu sau khi dùng thuốc chẹn a-1 (nhất là khi mới bắt đầu điều trị bằng nifedipine).
- Cimetidine : tăng tác dụng hạ huyết áp của nifedipine do cimetidine ức chế sự dị hóa của nifedipine.

Tăng cường theo dõi lâm sàng : điều chỉnh liều nifedipine trong thời gian điều trị bằng cimetidine và sau khi ngưng dùng thuốc này.

- Phenytoin : tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương với các dấu hiệu quá liều (chủ yếu là các dấu hiệu thần kinh). Cơ chế : cắt liên kết của phenytoin ra khỏi liên kết với protein và ức chế sự chuyển hóa của chất này.

Theo dõi lâm sàng và giảm liều phenytoin ngay khi thấy có dấu hiệu quá liều. Có thể kiểm tra nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc chẹn beta : hạ huyết áp, suy tim ở bệnh nhân bị suy tim tiềm ẩn hoặc không được kiểm soát (do tác dụng inotrope âm tính in vitro của nhóm dihydropyridine, ít hoặc nhiều tùy theo từng sản phẩm, phối hợp với tác dụng inotrope âm tính của thuốc chẹn beta). Điều trị bằng thuốc chẹn beta sẽ làm giảm các phản ứng giao cảm do phản xạ, xảy ra trong các trường hợp

động lực máu dội lại quá mức.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành, nifedipine có thể gây đau thắt ngực, thậm chí nhồi máu cơ tim. Các biểu hiện này rất hiếm khi xảy ra, nhưng nếu xảy ra cần phải ngưng điều trị ngay. Nếu bị nhịp tim nhanh hoặc đánh trống ngực lúc bắt đầu điều trị trong đau thắt ngực ổn định, cần phải đánh giá lại liều lượng của thuốc chẹn beta. Nhịp tim nhanh có thể xảy ra lúc đầu và giảm nếu dùng lâu ngày.

Tác dụng ngoại ý thường xảy ra lúc mới dùng thuốc, đa số có liên quan đến việc giãn mạch ngoại biên, lạnh tính và biến mất khi ngưng điều trị. Thường xảy ra là : phù chân (lệ thuộc vào liều), đỏ ửng ở mặt có kèm theo nhức đầu hoặc không, bốc hỏa, nôn, đau bao tử, hạ nhẹ huyết áp.

Hiếm gặp hơn : choáng váng có thể liên quan đến việc hạ huyết áp, suy nhược, dị ứng.

Hiếm khi gặp trường hợp bị giãn nướu răng, sẽ thuyên giảm khi ngưng trị liệu.

Cũng như các thuốc gây giãn mạch khác, nifedipine có thể gây đau thắt ngực xảy đến khoảng 30 phút sau khi uống thuốc, điều này đòi hỏi phải ngưng điều trị.

Rất hiếm khi gây tổn thương chức năng gan (ứ mật trong gan, tăng transaminase), hồi phục khi ngưng điều trị.

Một vài trường hợp táo bón được ghi nhận khi dùng dạng viên nén thẩm thấu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Adalat 10 mg :

Chia các liều cách nhau ít nhất 2 giờ.

Đau thắt ngực (đường uống) : 3 viên/ngày, chia làm 3 lần ; trong đau thắt ngực Prinzmetal : 4 viên/ngày chia làm 4 lần trong đó 1 lần vào lúc chuẩn bị đi ngủ. Tối đa 6 viên/ngày.

Cao huyết áp cấp tính (ngậm dưới lưỡi) : 1 viên ; nếu vẫn còn cao huyết áp, 60 phút sau ngậm thêm 1 viên.

Điều trị triệu chứng hiện tượng Raynaud :

- Điều trị cơn cấp tính (ngậm dưới lưỡi) : 1 viên.

- Dự phòng (đường uống) : 3 viên/ngày, chia làm 3 lần. Tối đa 6 viên/ngày.

Adalat Retard 20 mg :

Mỗi lần 1 viên, 2 lần/ngày, uống thuốc không nhai.

Adalat LA 30 mg :

Dùng cho người lớn : 1 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều nhẹ có thể gây tăng tần số tim.

Nếu việc quá liều được phát hiện sớm : rửa ruột và theo dõi ở phòng sản sóc đặc biệt. Điều trị triệu chứng.

Trường hợp quá liều nặng : tiêm truyền calci gluconate.

Theo dõi nhịp tim, sự dẫn truyền và lưu lượng tim. Nếu hạ huyết áp nghiêm trọng, tiêm truyền noradrenaline ở nồng độ thông thường, phối hợp với strophanthine IV nếu bệnh nhân có dấu hiệu suy tim ; digitalis có tác động nhanh cũng có thể được chỉ định.

## 6. ADONA

TANABE SEIYAKU

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

dung dịch tiêm 25 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 50 ống.

viên nén 30 mg : hộp 500 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Carbazochrome sodium sulfonate	25 mg
Tá dược : sodium bisulfite, D-sorbitol, propylen glycol.	
cho 1 viên	
Carbazochrome sodium sulfonate	30 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose kết tinh, acid silicic loãng khan, magiê stearat.	

### MÔ TẢ

Carbazochrome sodium sulfonate có tên hóa học là monosodium 2,3,5,6-tetrahydro-1-methyl-6-oxo-5-semicarbazonoindole-2-sulfonate trihydrate. Công thức phân tử :  $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S \cdot 3H_2O$ . Carbazochrome sodium sulfonate là những tinh thể hoặc bột kết tinh màu cam-vàng, không mùi, không vị. Thuốc tan ít trong nước, tan rất ít trong ethanol hầu như không tan trong ether. Điểm nóng chảy : khoảng  $210^{\circ}C$  (phân hủy).

### DƯỢC LỰC

Carbazochrome sodium sulfonate tác động lên mao mạch ức chế sự tăng tính thấm mao mạch làm tăng sức bền mao mạch, vì vậy rút ngắn thời gian chảy máu (tác dụng cầm máu) mà không ảnh hưởng đến sự đông máu hệ thống tiêu fibrin.

Tác dụng ức chế lên tính thấm mao mạch :

- Tiêm bắp 5 và 10 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate cho thỏ đã ức chế sự tăng tính thấm mao mạch gây ra bởi kallikrein, theo thứ tự 20% và 30% sau 60 phút.

- Dùng đường tĩnh mạch 0,5, 2,5 và 5 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate cho thỏ đã ức chế tính tăng thấm mao mạch gây ra bởi hyaluronidase theo thứ tự là 28%, 40% và 65%.

Tác dụng làm tăng sức bền mao mạch :

Tiêm trong phúc mạc 0,5 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở chuột lang đã làm tăng sức bền mao mạch lên cao nhất là 41,9 mmHg và tác dụng kéo dài khoảng 5 giờ.

Tiêm bắp 10 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở thỏ đã được làm tăng sức bền mao mạch của màng nhày lên khoảng 1.3 lần sau 60 phút.

Tác dụng rút ngắn thời gian chảy máu :

Dùng đường tĩnh mạch 2,5 và 5 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở thỏ đã rút ngắn được thời gian chảy máu xuống lần lượt là 18%, 42% sau 60 phút. Tác dụng kéo dài trên 3 giờ.

Tác dụng trên tiểu cầu và hệ đông máu :

- Dùng đường tĩnh mạch 5 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở thỏ cho thấy rằng không tác động lên số lượng tiểu cầu.

- Tiêm bắp 4 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở thỏ đã cho thấy rằng không ảnh hưởng đến thời gian đông máu.

Tác động trên hệ hô hấp tim mạch :

- Cả hô hấp và huyết áp đều không chịu ảnh hưởng của Carbazochrome sodium sulfonate dùng đường tĩnh mạch 5 và 10 mg/kg.

- Dung dịch Carbazochrome sodium sulfonate không gây co mạch khi truyền dung dịch 4% vào tĩnh mạch tai hoặc dung dịch  $5 \times 10^{-4}$  M vào mạch mạc treo ruột đã biệt lập ở thỏ.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Adona tiêm :

Khi dùng 50 mg Carbazochrome sodium sulfonate đường tĩnh mạch ở nam giới khỏe mạnh, thời gian bán hủy của nồng độ trong huyết tương khoảng 40 phút và 75% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu với một tốc độ tương đối nhanh.

Adona viên :

- Sau khi uống 150 mg Carbazochrome sodium sulfonate (5 viên) ở nam giới khỏe mạnh, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đến đỉnh cao nhất (25 ng/ml) sau 0,5-1 giờ. Thời gian bán hủy của nồng độ trong huyết tương là khoảng 1,5 giờ.

- Lượng Carbazochrome sodium sulfonate bài tiết qua nước tiểu phù hợp với nồng độ thuốc trong huyết tương và đạt đến đỉnh cao sau khi uống 0,5-1,5 giờ và thuốc được đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi uống.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

**Hiệu lực lâm sàng :**

Adona tiêm :

Qua nghiên cứu lâm sàng trên tổng số 1110 trường hợp ở 50 viện nghiên cứu đã cho thấy có sự tăng sức bền mao mạch và cải thiện những trường hợp có xu hướng chảy máu và chảy máu.

Adona viên :

Qua nghiên cứu lâm sàng trên 1521 bệnh nhân ở 74 viện nghiên cứu bao gồm 2 nghiên cứu mù đôi, đã nhận thấy có sự tăng sức bền mao mạch và cải thiện những trường hợp có xu hướng chảy máu và chảy máu.

- Qua 1 nghiên cứu lâm sàng so sánh mù đôi trên 41 bệnh nhân tăng huyết áp và xơ cứng động mạch có mạch máu dễ vỡ, đã nhận thấy sức bền mạch máu gia tăng đáng kể.

- Qua 1 nghiên cứu so sánh mù đôi trên 51 bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc ban xuất huyết với mạch máu dễ vỡ, đã nhận thấy sức bền mao mạch gia tăng đáng kể và cải thiện những trường hợp chảy máu khác như các đốm xuất huyết.

#### **Phản ứng phụ :**

Tỷ lệ của phản ứng phụ là 1,25% (19 trong 1521 ca) và những phản ứng phụ chủ yếu là những triệu chứng trên dạ dày-ruột và da.

#### **NGHIÊN CỨU PHI LÂM SÀNG**

##### **Độc tính :**

Độc tính cấp (LD50 mg/kg) :

Động vật	Đường dùng	
	Đường uống	Đường tĩnh mạch
Chuột nhắt dòng IRC-JCL (đực, cái)	> 10.000	> 600
Chuột cống dòng Wistar-KLB (đực, cái)	> 10.000	> 600
Chó săn thỏ (đực, cái)	> 5.000	> 600

Độc tính mạn :

Dùng liên tiếp đường uống với liều 60, 120, 250 và 500 mg/kg/ngày trong 6 tháng ở chuột cống dòng Wistar-KBL, đã không thấy sự khác nhau có ý nghĩa trong những nhận xét chung và trong xét nghiệm nước tiểu giữa nhóm dùng 60 mg/kg/ngày và nhóm chứng.

Tuy nhiên, ở những nhóm dùng không dưới 120 mg/kg/ngày, đã thấy có sự tăng hồng cầu lưới và ở những nhóm dùng không dưới 250 mg/kg/ngày đã thấy có sự giảm hematocrit và lượng huyết sắc tố, xung huyết ở lách và có sự lắng đọng hemosiderin tại lách (những triệu chứng này đã giảm đi sau 1 tháng thử lại). Liều an toàn tối đa là 60 mg/kg.

##### **Tính gây quái thai :**

Tác dụng lên bào thai đã được kiểm tra trên chuột nhắt dòng ICR-JCL và chuột cống dòng Wistar bằng phương pháp đặc hiệu do "Chính sách đảm bảo an toàn thuốc" của Bộ Y tế và Phúc lợi

công cộng Nhật bản qui định và đã cho thấy không có tác dụng gây quái thai do Carbazochrome sodium sulfonate.

### **Hấp thu và đào thải :**

Adona tiêm :

Khi tiêm tĩnh mạch 25 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate cho chuột nhắt dòng ddY, thuốc được phân bố đi khắp cơ thể trừ hệ thống thần kinh trung ương và nồng độ thuốc trong huyết tương đạt cực đại ngay sau khi dùng (những trường hợp tiêm bắp thì từ 10 đến 30 phút sau khi tiêm), và sau đó giảm từ từ. Trong vòng 1 giờ thì khoảng 63% liều đưa vào đã được đào thải qua nước tiểu và trong vòng 24 giờ khoảng 91% được đào thải qua nước tiểu và khoảng 5% qua phân.

Adona viên :

Với liều uống 25 mg/kg Carbazochrome sodium sulfonate ở chuột nhắt dòng ddY, thì có khoảng 20% và 45% liều đưa vào đã được hấp thu theo thứ tự sau khi dùng là 2 giờ và 6 giờ. Sau khi dùng từ 2 giờ đến 4 giờ có nồng độ thuốc tối đa tại các cơ quan. Trong vòng 48 giờ sau khi dùng không ít hơn 90% liều dùng đã được đào thải và số lượng thuốc trong nước tiểu gần bằng 2 lần thuốc trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Xu hướng chảy máu (ban xuất huyết...) do giảm sức bền mao mạch tăng tính thấm mao mạch.
- Chảy máu từ da, niêm mạc và nội mạc do giảm sức bền mao mạch, chảy máu ở đáy mắt, chảy máu thận và băng huyết.
- Chảy máu bất thường trong và sau khi phẫu thuật do giảm sức bền mao mạch.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sản phẩm này.

**Sử dụng ở người lớn tuổi :** Do ở người lớn tuổi hay có giảm chức năng sinh lý, nên cần giảm liều và theo dõi chặt chẽ.

**Ảnh hưởng đến những kết quả xét nghiệm :** Test urobilirubin có thể trở nên dương tính do các chất chuyển hóa của Carbazochrome sodium sulfonate.

### **Lưu ý khi sử dụng :**

Bởi vì ống Adona (AC-17) tiêm là ống có vạch cắt, nên không cần cắt bằng dũa. Thay vào đó là kéo phần trên của ống ra khỏi vòng đánh dấu và bẻ gãy sau khi lau xung quanh cổ ống tiêm bằng bông thấm cồn.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Adona tiêm :

Quá mẫn : quá mẫn như phát ban hoặc những triệu chứng giống sốc có thể gặp. Trong những trường hợp như vậy nên ngừng dùng thuốc.

Adona viên :

Quá mẫn : Khi có phản ứng quá mẫn xảy ra như phát ban chẳng hạn thì ngưng dùng thuốc.



Dạ dày-ruột : Chán ăn, khó chịu ở dạ dày.v.v. có thể xảy ra không thường xuyên.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Adona tiêm :

Thường ở người lớn liều dùng hằng ngày là 25-100 mg Carbazochrome sodium sulfonate được dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt đường tĩnh mạch. Liều dùng có thể tùy thuộc vào tuổi và độ nặng của triệu chứng.

(Liều hàng ngày)

Dạng liều	Cho người lớn
Adona (AC-17) tiêm 25 mg (5 ml)	1-4 ống
Adona (AC-17) tiêm 50 mg (10 ml)	1-2 ống

Adona viên :

Thông thường, ở người lớn liều mỗi ngày 30 mg đến 90 mg Carbazochrome sodium sulfonate (từ 1 đến 3 viên), dùng đường uống chia liều ra làm 3 lần.

Liều lượng có thể điều chỉnh cho phù hợp tuổi và triệu chứng của bệnh nhân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản : dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

## **7. ADRENOXYL**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 10 mg : vỉ xé 16 viên, hộp 1 vỉ.

dung dịch tiêm 1,5 mg/3,6 ml : ống 3,6 ml, hộp 3 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Carbazochrome dihydrate	10 mg
-------------------------	-------

cho 1 ống

Carbazochrome dihydrate	1,5 mg
-------------------------	--------

### **DƯỢC LỰC**

Cầm máu.

- Không có tác dụng trên sự đông máu nhưng có tác dụng cầm máu.
- Tác dụng chủ yếu trên thành mạch, đặc biệt là các mao mạch, do đó làm tăng sức bền của thành mạch.
- Với liều điều trị, Adrénoxyl không có các tính chất giống giao cảm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Được dùng như thuốc cầm máu để chuẩn bị phẫu thuật ngoại khoa và điều trị xuất huyết do mao mạch.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

- 1 đến 3 viên mỗi ngày, nên uống trước các bữa ăn 1 giờ ;
- hoặc 1-3 ống/24 giờ, tiêm bắp hay tiêm dưới da.

Trẻ em từ 30 tháng đến 15 tuổi :

- 1 đến 2 viên mỗi ngày, nên uống trước các bữa ăn ;
- hoặc 1-2 ống/24 giờ chỉ trong một liều tiêm bắp hay tiêm dưới da.

Nhũ nhi :

- 1/2 đến 1 viên/ngày ;
- hoặc 1/2 ống/ngày, tiêm bắp hay tiêm dưới da.

Phẫu thuật : ngày trước và 1/2 giờ trước khi mổ.

### **BẢO QUẢN**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

## **8. ALAXAN**

### **UNITED LABORATORIES**

**Viên nén** : vỉ 20 viên, hộp 5 vỉ - vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Paracétamol	325 mg
Ibuprofène	200 mg

### **DƯỢC LỰC**

Alaxan kết hợp tác động giảm đau và kháng viêm của ibuprofène và tính chất giảm đau, hạ nhiệt của paracétamol. Ibuprofène ngăn cản sự sinh tổng hợp prostaglandine bằng cách ức chế hoạt động của enzyme cyclo-oxygénase, vì vậy làm giảm sự viêm. Trong khi ibuprofène có tác động ngoại biên, paracétamol lại có tác động trung ương-ngoại biên, vì vậy tạo nên liệu pháp

giảm đau rất có hiệu quả :

- ngay ở nguồn các chất trung gian dẫn truyền cảm giác đau, Alaxan ức chế sự phóng thích prostaglandine, vì vậy ức chế cảm giác đau ;
- tại các thụ thể tiếp nhận cảm giác đau, Alaxan ngăn cản sự nhạy cảm của các thụ thể tiếp nhận cảm giác đau đối với những chất trung gian dẫn truyền cảm giác đau được phóng thích, vì vậy ngăn cản cảm giác đau và cắt đứt chu trình ;
- tại hệ thống thần kinh trung ương, Alaxan nâng ngưỡng chịu đau chống lại các xung động của các dây thần kinh thụ cảm đau, làm mất tín hiệu dẫn đến sự co cơ, vì vậy cắt đứt hoàn toàn chu trình.

Alaxan cung cấp tác động giảm đau rất tốt do công thức giảm đau phối hợp :

- điều trị một cách hiệu quả triệu chứng viêm khớp dạng thấp cấp tính và mạn tính, viêm xương khớp ;
- điều trị hiệu quả chứng viêm không thuộc khớp và các cơn đau không có nguồn gốc nội tạng ;
- làm giảm hiệu quả các cơn đau có nguồn gốc cơ xương và các cơn đau do chấn thương.

Sự kết hợp của ibuprofène và paracétamol ở liều điều trị thấp nhất thì khi sử dụng sẽ an toàn hơn là khi sử dụng hai viên riêng rẽ mà vẫn cho hiệu quả giảm đau cao hơn. Ngoài ra, Alaxan còn làm giảm những tác dụng phụ không mong muốn như ù tai, chóng mặt, giảm thính lực, bồn chồn, sự bào mòn hay xuất huyết của niêm mạc đường tiêu hóa hoặc những mô khác, buồn ngủ, nôn mửa, đau đầu và các chứng tương tự thường gặp khi sử dụng các loại thuốc giảm đau phối hợp khác.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm đau, kháng viêm trong các trường hợp cơ khớp đau do chấn thương, thấp khớp, viêm thần kinh như đau lưng, vẹo cổ, bong gân, căng cơ quá mức, gãy xương, trật khớp, đau sau giải phẫu...

Điều trị cảm sốt, nhức đầu, đau răng, đau bụng kinh, đau nhức cơ quan vận động...

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Loét dạ dày-tá tràng tiến triển.

Suy gan hoặc suy thận nặng.

Lupus ban đỏ rải rác (nguy cơ bị phản ứng màng não nhẹ).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Khi bắt đầu điều trị, cần theo dõi thật kỹ sự bài tiết nước tiểu và chức năng thận ở bệnh nhân bị suy tim, xơ gan và hư thận, ở bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, ở bệnh nhân bị suy thận mạn tính và đặc biệt ở người già.

Theo dõi những bệnh nhân đã có tiền sử loét dạ dày-tá tràng, thoát vị hoành hoặc xuất huyết tiêu hóa.

Cẩn thận khi sử dụng ở bệnh nhân có bệnh tim và tăng huyết áp.

Người điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy móc cần lưu ý về nguy cơ bị chóng mặt khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI**

Cẩn thận khi dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Tuyệt đối không dùng trong quý ba của thai kỳ (nguy cơ nhiễm độc thai : ở thận và tim phổi thai nhi, với sự đóng sớm ống động mạch) và vào cuối thai kỳ (do nguy cơ xuất huyết ở mẹ và cả con do kéo dài thời gian chảy máu).

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Cẩn thận khi dùng cho phụ nữ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Dùng kèm ibuprofène với thuốc chống đông máu loại coumarine có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.
- Dùng kèm với aspirine có thể hạ thấp nồng độ của ibuprofène trong máu và làm giảm hoạt tính chống viêm.
- Dùng lâu dài paracétamol có thể làm tăng tác động giảm prothrombine huyết của thuốc chống đông máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, ói mửa, khó tiêu, đau dạ dày, đau thượng vị, xuất huyết ngấm ngầm hoặc lộ rõ, rối loạn vận động.

Rối loạn thần kinh : nhức đầu, suy nhược, chóng mặt.

Phản ứng mẫn cảm : ở da (nổi mẩn, ngứa), ở hệ hô hấp (đôi khi co thắt phế quản ở người dị ứng với aspirine và các thuốc chống viêm không stéroïde khác), phù.

Rối loạn gan (hiếm) : tăng tạm thời transaminase.

Rối loạn thận : tiểu ít, suy thận.

Rối loạn máu : mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết. Trong một số rất hiếm trường hợp có thể có thiếu máu cả ba dòng, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu.

Rối loạn thị giác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Dùng cho người lớn :**

- Trường hợp cấp tính : 1 đến 2 viên, 3 lần/ngày.
- Bệnh mạn tính : 1 viên, 3 lần/ngày.

## **9. ALBOTHYL**

BYK GULDEN

c/o TRIDEM PHARMA

thuốc trứng 90 mg : hộp 6 viên và 10 viên trứng.

dung dịch đậm đặc 360 mg/g : chai 25 ml, 100 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên trứng	
Policresulen	90 mg
cho 1 g dịch đậm đặc	
Policresulen	360 mg

### CHỈ ĐỊNH

#### Viên trứng :

Phụ khoa :

- Điều trị tại chỗ chứng viêm hoặc nhiễm khuẩn và tổn thương tổ chức của âm đạo và cổ tử cung (thí dụ : dịch tiết do nhiễm khuẩn, Trichomonas và nấm, loét do mũ tử cung ép), các chứng condylom nhọn, v.v...
- Niêm mạc cổ tử cung lồi (lạc chỗ cổ tử cung).

#### Dịch đậm đặc :

Phụ khoa :

- Điều trị tại chỗ chứng viêm hoặc nhiễm khuẩn và tổn thương tổ chức của âm đạo và cổ tử cung (thí dụ : dịch tiết do nhiễm khuẩn, Trichomonas và nấm, loét do mũ tử cung ép), các chứng condylom nhọn, v.v...
- Niêm mạc cổ tử cung lồi (lạc chỗ cổ tử cung).
- Cầm máu sau sinh thiết hay cắt bỏ polyp tử cung.

Phẫu thuật và khoa da :

- Điều trị tại chỗ tổn thương da nhằm làm nhanh sự bong vẩy của tổ chức hoại tử, làm sạch và kích thích mau lành (như bỏng khu trú, loét chân vì giãn tĩnh mạch, loét do nằm, quá trình viêm mạn, condylom nhọn, v.v...).
- Cầm máu ở vết thương rỉ máu.

Tai Mũi Họng :

- Điều trị tại chỗ viêm niêm mạc miệng và lợi, bệnh áp-tơ.
- Cầm máu sau khi cắt amidan hoặc chảy máu cam.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Trường hợp có thai, đặc biệt ở giai đoạn muộn, tránh bôi hay đặt thuốc trong cổ tử cung.

- Chỉ dùng Albothyl khi tuyệt đối cần thiết và phải tính đến mọi rủi ro có thể xảy ra cho mẹ và con. Thực nghiệm trên động vật cho thấy là thuốc không gây dị dạng. Chưa thấy tài liệu nghiên cứu về rủi ro khi dùng Albothyl ở phụ nữ có thai. Chưa biết rõ thuốc có tiết qua sữa mẹ hay không.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Albothyl kích thích quá trình lành vết thương. Không nên lo lắng khi tổ chức hoại tử bong ra khỏi nơi tổn thương, dù với lượng lớn.
- Người bệnh không rửa với xà phòng kích ứng hoặc giao hợp trong thời gian điều trị với Albothyl.
- Như mọi thuốc khác dùng qua đường âm đạo, không dùng Albothyl trong thời gian kinh nguyệt.
- Không để Albothyl tiếp xúc với mắt.
- Khi đã dính Albothyl, phải giặt quần áo hoặc rửa giày dép với nước trước khi thuốc kịp khô.
- Bề ngoài lốm đốm của viên trứng là do chất nền dùng làm viên trứng, không ảnh hưởng tới việc sử dụng, hiệu quả hoặc tính dung nạp.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Đôi khi xảy ra kích ứng tại chỗ khi bắt đầu dùng Albothyl, nhưng triệu chứng này thường lui nhanh.
- Khi dùng chữa niêm mạc miệng, cần nhớ là độ acid cao của Albothyl có thể làm tổn hại men răng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Viên trứng :**

Nếu không có chỉ định khác :

- Mỗi lần đặt một viên trứng, hai ngày một lần.
- Nếu đã dùng dịch đậm đặc Albothyl thì dùng một viên trứng, hai ngày một lần vào khoảng cách giữa hai lần dùng dịch đậm đặc Albothyl. Để dễ đặt có thể làm ẩm viên trứng với chút nước, để người bệnh ở tư thế nằm ngửa rồi đưa viên trứng sâu vào âm đạo. Đặt viên trứng vào ban đêm là thực tế hơn cả. Dùng thêm khăn vệ sinh sẽ tránh thuốc dây ra quần áo hoặc giường chiếu.

#### **Dịch đậm đặc :**

Nếu không có chỉ định khác :

Phụ khoa :

- Để rửa âm đạo, pha loãng một phần dịch đậm đặc Albothyl với 5 phần nước.
- Để bôi lên các chỗ tổn thương bề mặt hay bề sâu của tổ chức, dùng Albothyl đậm đặc không pha loãng. Bôi một lần hoặc hai lần trong tuần. Muốn bôi dịch đậm đặc Albothyl, dùng mỏ vịt, kẹp thay bằng và gạc. Trước khi bôi thuốc, nên dùng dịch đậm đặc Albothyl lau sạch cổ tử cung và ống cổ tử cung để lấy hết dịch nhầy. Dùng một miếng bông, thấm dịch đậm đặc Albothyl đưa

vào ống tử cung, xoay bông nhiều lần, sau đó rút ra. Bôi thuốc bằng cách nhúng miếng gạc vào dịch đậm đặc rồi đưa gạc tới tổ chức tổn thương, ép nhẹ trong 1-3 phút.

- Cũng vậy, dùng Albothyl không pha loãng để cầm máu, một miếng gạc đã nhúng thuốc được ép vào chỗ chảy máu trong 1-2 phút.

Phẫu thuật và khoa da :

- Để cầm máu, vết thương được lau khô và ép một miếng gạc đã nhúng dịch đậm đặc Albothyl trong 1-2 phút tại nơi chảy máu. Không phải khi nào cũng cần thiết, nhưng nên lau sạch nơi vết thương sau khi xử lý với dịch đậm đặc Albothyl.

- Để chữa các vết bỏng khu trú, loét do nằm và loét chân vì giãn tĩnh mạch để làm vết thương mau bong vảy tổ chức hoại tử, cũng dùng dịch đậm đặc Albothyl theo cách nói trên. Trong các trường hợp này, nên tiếp tục điều trị với kem Albothyl.

Dùng trong niêm mạc miệng và lợi :

- Sau khi chữa niêm mạc miệng và lợi với dịch đậm đặc Albothyl, cần súc miệng thật kỹ.

### **BẢO QUẢN**

Viên trướng : Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

**ALBUTEIN 5% - 20% - 25%**

## **10. ALPHA THERAPEUTIC**

c/o DIETHELM

dung dịch tiêm tĩnh mạch 5% : chai 250 mL và 500 mL.

dung dịch tiêm tĩnh mạch 20% : chai 50 mL và 100 mL.

dung dịch tiêm tĩnh mạch 25% : chai 50 mL và 100 mL.

THÀNH PHẦN

cho 100 mL Albutein 5%

Albumin người 5 g

cho 100 mL Albutein 20%

Albumin người 20 g

cho 100 mL Albutein 25%

Albumin người 25 g

## **MÔ TẢ**

ALBUTEIN (NGƯỜI) U.S.P., ALBUTEIN 5%, 20% và 25% là dung dịch vô trùng tiêm tĩnh mạch đơn liều, gồm 3 loại chứa tương ứng 5%, 20% và 25% albumin người (trọng lượng/thể tích).

ALBUTEIN được điều chế bằng phương pháp phân đoạn cồn lạnh từ hồ huyết tương người thu được từ máu tĩnh mạch. Sản phẩm được cố định bằng 0,08 mmol sodium caprylate và 0,08 mmol sodium acetyltryptophanate cho mỗi gram albumin. ALBUTEIN 5% có áp suất thẩm thấu bằng thể tích của huyết tương bình thường được citrat hóa, ALBUTEIN 20% có áp suất thẩm thấu bằng 4 lần thể tích của huyết tương bình thường được citrat hóa và ALBUTEIN 25% có áp suất thẩm thấu bằng 5 lần thể tích của huyết tương bình thường được citrat hóa. ALBUTEIN 5%, 20% và 25% chứa 130-160 mEq ion  $\text{Na}^+$ /lít và có pH = 6,9 +/- 0,5. Chế phẩm không chứa chất bảo quản. ALBUTEIN được xử lý ở nhiệt độ 60°C trong 10 giờ. Xử lý nhiệt này tiêu diệt các tác nhân gây viêm gan siêu vi, nhưng cũng không được xác định hoàn toàn.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Người ta chưa thấy có ca viêm gan siêu vi nào được biết do truyền ALBUTEIN (NGƯỜI) U.S.P., ALBUTEIN cả. Albumin là protein hình cầu, tính hòa tan cao (trọng lượng phân tử 66.500) tạo 70-80% áp suất keo của huyết tương. Vì vậy, nó rất quan trọng trong điều hòa áp suất thẩm thấu của huyết tương. ALBUTEIN 5% tạo áp suất thẩm thấu tương đương huyết tương người cùng thể tích, nó làm tăng thể tích huyết tương tương đương với thể tích dịch truyền vào. ALBUTEIN 20% tạo áp suất thẩm thấu tương đương 4 lần áp suất thẩm thấu của huyết tương người, nó làm tăng thể tích huyết tương tương đương 2,5 lần thể tích dịch truyền vào trong 15 phút, nếu người được truyền được cung cấp nước đầy đủ. ALBUTEIN 25% tạo áp suất thẩm thấu tương đương 5 lần áp suất thẩm thấu của huyết tương người, nó làm tăng thể tích huyết tương tương đương 3,5 lần thể tích dịch truyền vào trong 15 phút, nếu người được truyền được cung cấp nước đầy đủ. Việc tăng thêm thể tích sẽ làm giảm độ cô đặc máu và độ nhớt máu. Mức độ và thời gian tăng thể tích tùy vào thể tích máu ban đầu. Khi điều trị bệnh nhân với thể tích máu giảm, tác dụng của albumin truyền vào tồn tại trong nhiều giờ. Đối với bệnh nhân có thể tích máu bình thường, sự pha loãng máu kéo dài trong thời gian ngắn hơn. Albumin đồng thời cũng là protein vận chuyển và gắn kết với thuốc hoặc độc chất lưu thông trong máu. Trong vài trường hợp, chức năng vận chuyển này được chỉ định. Khi đó nên dùng dung dịch 25%.

Albumin được phân bố ở dịch ngoại bào và hơn 60% nằm trong khu vực ngoại mạch. Tổng số albumin trong cơ thể người 70 kg tương đương 320 g, có chu kỳ tuần hoàn 15-20 ngày, trung bình 15 g một ngày.

## **CHỈ ĐỊNH**

ALBUTEIN 5% :

1. Điều trị sốc giảm thể tích.
2. Giảm albumin máu trầm trọng. Tuy nhiên dung dịch albumin chỉ điều trị triệu chứng, nên



phối hợp với điều trị nguyên nhân.

3. Phụ trợ trong lọc thận nhân tạo và phẫu thuật có tuần hoàn ngoài cơ thể.

Trong trường hợp đòi hỏi dịch keo nồng độ cao và ít cần dịch nên sử dụng loại 25%.

ALBUTEIN 20% và 25% :

1. Điều trị sốc giảm thể tích.

2. Phụ trợ trong lọc thận nhân tạo cho bệnh nhân lọc thận dài ngày hoặc cho bệnh nhân bị quá tải tuần hoàn và không dung nạp thể tích lớn dung dịch muối trong điều trị sốc hoặc hạ huyết áp.

3. Trong các phẫu thuật tim phổi ; tuy nhiên, chưa xác lập được chế độ điều trị tối ưu.

Có thể được chỉ định :

- Hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn (ARDS).

- Chấn thương nặng hoặc phẫu thuật làm sự mất albumin gia tăng hoặc sự tổng hợp không đầy đủ.

- Thận hư cấp không đáp ứng điều trị với cyclophosphamid hoặc steroid. Điều trị bằng steroid có thể làm tăng phù nề mà có thể đáp ứng với điều trị phối hợp albumin và thuốc lợi tiểu.

- Suy gan cấp hoặc cổ chướng, điều trị thay đổi tùy từng bệnh nhân.

Trừ phi nguyên nhân gây giảm albumin huyết được điều chỉnh, truyền albumin chỉ làm mất các triệu chứng. Không có lý do giá trị nào dùng albumin như chất dinh dưỡng truyền tĩnh mạch.

**Sử dụng cho trẻ em :** Albumin (Người) U.S.P. 20% và 25% được chỉ định phối hợp truyền thay máu trong điều trị tăng bilirubin huyết sơ sinh. Sự sử dụng ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN cho trẻ em chưa được đánh giá trên lâm sàng. Vì vậy, bác sĩ nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của sự dùng Albumin (Người) cho trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

ALBUTEIN chống chỉ định ở bệnh nhân thiếu máu nặng hoặc suy tim với thể tích máu nội mạch bình thường hoặc tăng.

Sự sử dụng ALBUTEIN thì chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh sử dị ứng với sản phẩm này.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Sau những cảnh báo cho rằng tồn tại một nguy cơ tiêu huyết tối cấp và suy thận cấp do sử dụng không đúng Nước vô trùng pha tiêm như một chất dùng pha loãng Albumin (Người), nếu sự pha loãng cần thiết, dung dịch pha loãng chấp nhận được là Clorua Natri 0,9% hoặc Dextrose 5% trong Nước.

ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN được sản xuất từ hồ huyết tương người. Dựa trên sự thanh lọc người cho huyết tương hiệu quả và các quá trình sản xuất, nó mang nguy cơ vô cùng xa xôi sự truyền bệnh về virus, bao gồm cả nguy cơ trên lý thuyết cho sự truyền bệnh Creutzfeldt-Jakob (CJD). Mặc dù không có ca truyền bệnh virus hoặc CJD nào phát hiện được khi dùng albumin, nguy cơ các tác nhân lây nhiễm không thể hoàn toàn bị loại trừ. Tất cả sự lây nhiễm mà bác sĩ nghĩ rằng có thể truyền bởi sản phẩm này nên được báo các nhà sản xuất tại 1-323-

225-9735. Bác sĩ nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng sản phẩm này và nên thảo luận điều này với bệnh nhân.

Dung dịch ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN không nên dùng nếu bị đục, có cặn lắng trong lọ. Không nên bắt đầu truyền hơn 4 giờ sau khi lọ đã mở nắp. Vứt bỏ phần không sử dụng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN nên được dùng cẩn thận với bệnh nhân có dự trữ tim thấp. Truyền nhanh có thể gây quá tải dẫn đến phù phổi. Bệnh nhân nên được theo dõi sát các dấu hiệu tăng áp suất tĩnh mạch.

Huyết áp tăng nhanh sau khi truyền cần theo dõi đối với bệnh nhân bị chấn thương hoặc hậu phẫu để phát hiện và điều trị bệnh lý mạch máu trầm trọng không gây chảy máu tại áp suất thấp hơn.

Bệnh nhân bị mất nước nặng đòi hỏi cung cấp dịch truyền thêm vào. ALBUTEIN có thể dùng với các dịch truyền dextrose và saline thông thường. Tuy nhiên, dung dịch protein thủy phân hoặc cồn không được phối hợp cùng một dây truyền vì có thể gây kết tủa protein.

### **LÚC CÓ THAI**

Phụ nữ mang thai type C. Những nghiên cứu trên sự sinh sản của thú vật chưa được thực hiện với Albumin (Người). Người ta cũng không biết Albumin (Người) có gây tổn thương bào thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Albumin (Người) chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng dị ứng có thể xảy ra gây sốt, ớn lạnh, nổi mẩn, buồn nôn, ói mửa, tim đập nhanh và hạ huyết áp. Nếu phản ứng xảy ra, truyền chậm hoặc ngưng truyền có thể làm mất các triệu chứng trên. Nếu đã ngưng truyền và bệnh nhân đòi hỏi phải truyền ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN, nên dùng sản phẩm của lô khác.

ALBUTEIN, đặc biệt nếu truyền nhanh, có thể gây quá tải dẫn đến phù phổi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

ALBUTEIN dùng tiêm truyền tĩnh mạch. Tổng liều tùy từng cá nhân.

Ở người lớn liều tiêm truyền ban đầu là 500 mL (ALBUTEIN 5%), 100 mL (ALBUTEIN 20%, 25%).

Liều thêm vào tùy vào chỉ định bệnh lý.

Khi điều trị bệnh nhân bị sốc với lượng máu giảm nhiều, ALBUTEIN cần được truyền càng nhanh càng tốt để cải thiện tình trạng bệnh lý và phục hồi thể tích máu, 15-30 phút sau có thể lặp lại nếu liều ban đầu không đủ. Ở bệnh nhân có thể tích máu bình thường hoặc giảm nhẹ, tốc độ truyền là 1-2 mL/phút (ALBUTEIN 5%), 1 mL/phút (ALBUTEIN 20%, 25%).

Nếu sự pha loãng ALBUTEIN 20%, 25% cần thiết trên lâm sàng, dung dịch pha loãng thích hợp là Clorua Natri 0,9% vô trùng hoặc Dextrose 5% vô trùng trong Nước.

**Sử dụng ở trẻ em :** Sử dụng ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN ở trẻ em chưa được đánh giá trên lâm sàng. Liều lượng thay đổi tùy tình trạng bệnh lý và cân nặng. Tiêu biểu, liều 1/4-1/2

liều người lớn có thể dùng, hoặc liều có thể tính toán theo 0,6-1 g/kg cân nặng (12-20 mL ALBUTEIN 5%, 3-5 mL ALBUTEIN 20% hay 2,4-4 mL ALBUTEIN 25%). Tốc độ truyền ở trẻ em bằng 1/4 tốc độ người lớn.

ALBUTEIN 20% ALBUTEIN 25% : Đối với vàng da tán huyết sơ sinh, liều thích hợp để gắn bilirubin huyết thanh tự do là 1 g/kg cân nặng trong suốt quá trình.

Chế phẩm cần được kiểm tra bằng mắt để phát hiện cặn lắng và sự đổi màu trước khi đem dùng, bất cứ khi nào dung dịch và chai cho phép.

### **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG**

#### **Sử dụng với bộ tiêm truyền :**

Bỏ nắp nhựa trên đầu lọ, bộc lộ nắp cao su. Khử trùng nắp cao su không để cồn tồn đọng. Tuân theo kỹ thuật vô trùng và chuẩn bị dụng cụ tiêm vô trùng như sau

1. Đóng khóa của bộ dây truyền (chảy tương đương 15 giọt/mL ALBUTEIN 5% và 19 giọt/mL ALBUTEIN 20% hay 25%).
2. Lật ngược chai chọc kim thẳng vào chính giữa nắp. Không chọc nghiêng hoặc xoay vặn.
3. Lập tức lật ngược chai để tạo tự động mức dịch thích hợp trong buồng nhỏ giọt (đầy một nửa).
4. Lắp kim tiêm vào bộ dây truyền, mở khóa và đuổi không khí khỏi kim và dây truyền, rồi đóng khóa.
5. Tiêm tĩnh mạch và điều chỉnh giọt.
6. Bỏ hết dụng cụ tiêm truyền sau khi sử dụng. Bỏ hết thuốc thừa.

#### **Khi bộ tiêm truyền không được sử dụng :**

Bỏ nắp nhựa trên đầu lọ, bộc lộ nắp cao su. Khử trùng nắp cao su không để cồn tồn đọng. Tuân theo kỹ thuật vô trùng và chuẩn bị dụng cụ tiêm vô trùng như sau

1. Dùng kỹ thuật vô trùng, nối kim lọc với ống tiêm nhựa vô trùng sử dụng một lần.
2. Chọc kim vào chai ALBUMIN (NGƯỜI) U.S.P, ALBUTEIN.
3. Rút ALBUTEIN từ lọ vào ống tiêm.
4. Lấy kim lọc khỏi ống tiêm.
5. Gắn kim thích hợp vào ống chích.
6. Bỏ hết dụng cụ tiêm truyền sau khi sử dụng. Bỏ hết thuốc thừa.

### **BẢO QUẢN**

ALBUTEIN giữ được 3 năm ở nhiệt độ phòng không quá 30°C. Không được ngăn đá.

**Thuốc kê toa.**

## **11. ALPHACHYMOTRYPSINE CHOAY**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 21 mckatals : vỉ bấm 10 viên, hộp 2 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Chymotrypsine tính theo mckatals

21

### **CHỈ ĐỊNH**

Chống phù nề kháng viêm dạng men.

Điều trị các trường hợp phù nề sau chấn thương hay sau phẫu thuật.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với thành phần của thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong một vài trường hợp, có thể có các biểu hiện dị ứng với thuốc, khi đó nên tránh hay ngưng sử dụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường uống : 2 viên/lần, 3 hoặc 4 lần trong ngày (uống).

Ngậm dưới lưỡi : 4 đến 6 viên chia đều ra trong ngày (để thuốc tan từ từ dưới lưỡi).

### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng và ẩm ướt, giữ ở nhiệt độ không quá 25°C.

## **12. ALPHAGAN**

ALLERGAN

thuốc nhỏ mắt 0,2% : lọ 5 ml, lọ 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml

Brimonidine tartrate

2 mg

tương đương : Brimonidine base

(1,32 mg)

(Benzalkonium chloride) (0,05 mg)

(pH) (6,3 - 6,5)

Tá dược không có hoạt tính : cồn polyvinyl,  
natri chloride, natri citrate, acid citric,  
nước cất tiệt khuẩn.

## **DƯỢC LỰC**

Cơ chế tác dụng :

Alphagan là chất chủ vận tại thụ thể  $\alpha_2$ -adrenergic. Hai giờ sau khi nhỏ mắt, thuốc đạt tác dụng hạ nhãn áp tối đa. Nghiên cứu bằng đo quang - huỳnh quang mạnh trên động vật và trên người cho thấy brimonidine tartrate có cơ chế tác dụng kép : vừa làm giảm tiết thủy dịch, vừa làm tăng thoát thủy dịch ở củng mạc - màng bồ đào.

Nghiên cứu lâm sàng :

Yếu tố nguy cơ lớn nhất ở người bệnh glaucome là tăng nhãn áp. Nhãn áp càng tăng thì càng có nguy cơ suy thoái thần kinh thị giác, càng dễ bị mù. Alphagan làm giảm được nhãn áp, mà rất ít ảnh hưởng tới các thông số tim mạch và hô hấp.

Nghiên cứu lâm sàng có so sánh với timolol 0,5%, kéo dài trong một năm, thấy Alphagan làm hạ nhãn áp 4-6 mmHg so với hạ 5 mmHg ở timolol. Có 8% bệnh nhân bỏ cuộc do không kiểm soát được đầy đủ nhãn áp, trong số đó có 30% bỏ cuộc trong tháng đầu. Khoảng 20% phải ngưng thuốc do tác dụng ngoại ý.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi nhỏ một lượng dung dịch 0,2% vào mắt từ 1-4 giờ, thuốc sẽ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và giảm dần, thời gian bán thải  $T_{1/2}$  khoảng 3 giờ. Ở người, brimonidine chuyển hóa mạnh, chủ yếu ở gan. Thải trừ chính qua nước tiểu, dưới dạng hoạt chất không bị biến đổi và các chất chuyển hóa. Khoảng 87% liều uống của brimonidine đánh dấu được thải trong vòng 120 giờ, trong đó 74% tìm thấy ở nước tiểu.

## **CHỈ ĐỊNH**

Alphagan được chỉ định để làm hạ nhãn áp ở người bệnh glaucome góc mở hoặc tăng nhãn áp. Tác dụng làm hạ nhãn áp của thuốc này sẽ giảm đi ở một số bệnh nhân sau một thời gian dùng thuốc, do đó cần theo dõi chặt chẽ.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định dùng Alphagan ở người quá mẫn cảm với brimonidine tartrate hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Không dùng đồng thời Alphagan với các thuốc ức chế monoamino-oxidase (IMAO).

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Mặc dầu Alphagan có tác dụng rất yếu trên huyết áp người bệnh, nhưng cũng phải thận trọng

khi dùng ở người sẵn có bệnh tim mạch nghiêm trọng.

Chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của Alphagan trên người suy gan, suy thận, nên cần phải thận trọng khi dùng ở những đối tượng này.

Cần thận trọng khi dùng Alphagan ở người bệnh trầm cảm, suy não, suy mạch vành, có hiện tượng Raynaud, hạ huyết áp tư thế, viêm tắc nghẽn mạch máu.

Trong quá trình nghiên cứu, thấy có mất tác dụng thuốc ở một vài bệnh nhân. Tác dụng làm hạ nhãn áp khi dùng Alphagan dưới dạng dung dịch nhỏ mắt trong tháng điều trị đầu tiên không phải luôn luôn phản ánh sự giảm nhãn áp khi dùng dài hạn. Với người bệnh mà nhãn áp vẫn chưa được cân bằng trở lại khi nhỏ thuốc 2 lần mỗi ngày, thì có thể nhỏ thêm một giọt vào buổi chiều. Người bệnh muốn hạ nhãn áp bằng thuốc này cần được theo dõi nhãn áp thường kỳ. Chất bảo quản trong Alphagan là benzalkonium chloride có thể bị hấp thu qua kính tiếp xúc mềm. Người bệnh nếu đặt kính tiếp xúc mềm cần được hướng dẫn để chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ Alphagan rồi mới đặt kính tiếp xúc mềm.

Lái xe và vận hành máy móc :

Cũng như mọi thuốc của nhóm này, Alphagan có thể gây mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ ở một số người. Với người lao động ở nơi nguy hiểm, cần phải thận trọng do thuốc làm giảm sự tỉnh táo về tinh thần.

Tác dụng gây ung thư, gây đột biến, ảnh hưởng tới sinh sản :

Chuột nhắt uống 2,5 mg/kg/24 giờ (tính theo dạng base) trong 21 tháng liền, chuột cống trắng uống 1,0 mg/kg/24 giờ trong 2 năm liền, không thấy gây ung thư (liều lượng gấp 77-118 lần, tương ứng nồng độ của thuốc trong huyết tương người sau khi nhỏ mắt).

Dùng test Ames, thử nghiệm độ sai lạc nhiễm sắc thể trên tế bào buồng trứng chuột Hamster Trung quốc (CHO), thử nghiệm chết trội trên chuột trắng nghiên cứu cả in vitro và in vivo không thấy Alphagan gây biến dị hoặc độc với tế bào.

Trẻ em : Chưa xác định độ an toàn và hiệu lực của thuốc với trẻ em.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Nghiên cứu trên sự sinh sản ở chuột cống cái uống 0,66 mg brimonidine base/kg, không thấy Alphagan ảnh hưởng tới sinh sản hoặc độc với thai. Liều lượng dùng trên chuột như vậy gấp 10 lần nồng độ thuốc này trong huyết tương người sau khi nhỏ nhiều lần vào mắt.

Chưa có nghiên cứu ảnh hưởng của Alphagan trên người mang thai, tuy vậy, trên động vật thấy Alphagan qua được rau thai và một phần vào tới tuần hoàn thai. Vậy chỉ dùng thuốc này ở người mang thai khi lợi ích cho mẹ hơn hẳn sự rủi ro với thai.

### **Lúc nuôi con bú :**

Chưa rõ Alphagan có qua được sữa mẹ hay không, mặc dầu nghiên cứu trên động vật thấy brimonidine tartrate bài tiết được qua sữa của động vật mang thai. Tùy theo tầm quan trọng của việc dùng thuốc này mà nên cho trẻ ngừng bú hoặc mẹ ngừng dùng thuốc.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Mặc dầu chưa tiến hành nghiên cứu về tương tác thuốc với Alphagan, nhưng có thể có tác dụng hiệp đồng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương (rượu, barbiturate, thuốc phiện, thuốc an thần, thuốc gây mê...). Alphagan không có tác dụng có ý nghĩa trên mạch và trên huyết áp. Tuy vậy, vì là thuốc thuộc nhóm chủ vận  $\alpha$ -adrenergic, nên cũng có thể làm giãn mạch và hạ huyết áp, vì vậy cần thận trọng khi phối hợp Alphagan với các thuốc chẹn  $\beta$ -adrenergic (dùng tại chỗ hoặc toàn thân), thuốc trị cao huyết áp và/hoặc các glycoside trợ tim.

Thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của clonidine (dùng toàn thân). Chưa rõ phối hợp các loại thuốc chống trầm cảm này với Alphagan có gây tương tác về tác dụng làm hạ nhãn áp hay không? Cũng chưa rõ nhỏ thuốc Alphagan có ảnh hưởng gì tới hàm lượng catecholamine lưu thông hay không? Tuy nhiên, vẫn cần thận trọng với người dùng thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, vì những thuốc này có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa và lưu thông của các amine này.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý xuất hiện ở khoảng 10-30% người dùng thuốc. Những rủi ro dễ gặp tính theo thứ tự giảm dần là khô miệng, xung huyết mắt, nóng rát và đau nhức, đau đầu, mờ mắt, cảm giác có dị vật trong mắt, mệt mỏi, buồn ngủ, viêm kết mạc, phản ứng dị ứng ở mắt, ngứa mắt. Một số hiện tượng khác gặp ở 3-9% bệnh nhân, theo thứ tự giảm dần, như vệt đen/vệt ăn mòn ở giác mạc, sợ ánh sáng, ban đỏ ở mi mắt, đau nhức mắt, khô mắt, chảy nước mắt, triệu chứng hô hấp mạnh, phù kết mạc, chóng mặt, viêm mi mắt, kích ứng mắt, triệu chứng tiêu hóa, mệt mỏi, tái nhợt kết mạc, thị giác bất thường và đau cơ.

Những tác dụng ngoại ý sau đây gặp dưới 3% bệnh nhân : cứng mi mắt, chảy máu kết mạc, vị giác bất thường, mất ngủ, xuất tiết kết mạc, trầm cảm, tăng huyết áp, chán ăn, đánh trống ngực, khô mũi và ngứa.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ một giọt Alphagan vào mắt bị bệnh mỗi ngày 2 lần. Với bệnh nhân bị nhãn áp cao buổi chiều hoặc cần kiểm tra thêm nhãn áp có thể nhỏ thêm một giọt Alphagan vào buổi chiều.

## **QUÁ LIỀU**

Chưa có thông tin về quá liều ở người. Nếu uống quá liều do nhầm lẫn hay cố ý thì dùng biện pháp điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ. Cần đảm bảo sự thông khí.

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ  $\leq 25^{\circ}\text{C}$

## **13. ALVESIN 40**

**BERLIN CHEMIE**

c/o CT TNHH DP ĐÔ THÀNH - SAIGON PHARMA

Dung dịch tiêm truyền : chai 100 ml, 250 ml và 500 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1000 ml

Isoleucine	2,10 g
Leucine	2,75 g
Lysine	2,00 g
Méthionine	1,75 g
Phénylalanine	3,15 g
Thréonine	1,60 g
Tryptophane	0,50 g
Valine	2,25 g
Arginine	4,55 g
Histidine	1,35 g
Alanine	4,00 g
Acide aspartique	2,00 g
Acide glutamique	5,00 g
Glycine	7,00 g
Xylitol	50,00 g
Sodium acétate . 3H <sub>2</sub> O	3,40 g
Potassium chlorure	1,86 g
Magnésium chlorure. 6H <sub>2</sub> O	0,51 g
Sodium hydroxyde	0,60 g



Na	40,2 mmol
K	25,0 mmol
Mg	2,5 mmol
Cl	43,6 mmol
Acétate	25,0 mmol
Sodium disulfite	0,02 g
(Năng lượng cung cấp tổng cộng)	(1551 kJ)
(Nitơ tổng cộng)	(6,3 g)
(Độ thẩm thấu)	(801,8 mOsm/l)

### **CHỈ ĐỊNH**

- Nuôi ăn qua đường tĩnh mạch để dự phòng và điều trị thiếu protéine trong các trường hợp bị bỏng, xuất huyết, hậu phẫu.
- Nuôi ăn qua đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ sinh non.
- Điều chỉnh các tình trạng thiếu protéine mà nguyên nhân là do tăng nhu cầu protéine hoặc tăng tiêu thụ protéine hoặc do rối loạn cung cấp protéine trong quá trình tiêu hóa, hấp thu và bài tiết.
- Có thể dùng được ở phụ nữ có thai và cho con bú.
- Có thể dùng được ở bệnh nhân tiểu đường type I (vì so với sorbitol, xylitol trong Alvesin không làm tăng đường huyết).
- Có thể dùng cho bệnh nhân suy thận (nhưng phải cân nhắc tùy mức độ suy thận).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy thận cấp.
- Tổn thương tế bào gan nặng, tiến triển.
- Chuyển hóa acide amine kém.
- Ngộ độc rượu (methanol).
- Tình trạng thừa nước.
- Chấn thương sọ não cấp.
- Phải xem xét cẩn thận khi dùng cho các bệnh nhân suy tim, toan chuyển hóa, tăng kali máu.

Khuyến cáo :

Không nên dùng Alvesin 40 cho các bệnh nhân đã biết trước là mẫn cảm với sulfite vì dung dịch này có chứa natri disulfite.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không nên dùng trong các trường hợp suy thận tăng kali huyết hoặc choáng mà chưa có nước tiểu trên lâm sàng.

- Truyền với tốc độ quá nhanh ở trẻ sơ sinh có thể gây tăng kali huyết, ngộ độc ammonium.

- Dùng quá liều có thể gây dư nước, rối loạn điện giải, ngộ độc acide amine.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Không nên pha trộn với các thuốc khác vì có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, bất tương hợp.

- Natri disulfite là một hợp chất rất dễ sinh phản ứng, vì vậy cần lưu ý rằng thiamine (vitamine B<sub>1</sub>) được cho vào cùng với dung dịch này có thể bị phân hủy.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi có thể gây một số rối loạn nhẹ như buồn nôn, nôn, run và gây phản ứng kích thích thành tĩnh mạch, hiếm gặp.

Cần đặc biệt lưu ý : các phản ứng quá mẫn như buồn nôn, tiêu chảy, thở khò khè, cơn hen cấp, rối loạn tri giác hoặc sốc có thể xảy ra ở một số bệnh nhân bị hen vì dịch truyền này có chứa natri disulfite. Các phản ứng quá mẫn này rất thay đổi : có thể chỉ nhẹ, nhưng có thể nặng và thậm chí có khả năng gây tử vong. Ngoài ra, hợp chất được sinh ra do phản ứng của natri disulfite với các thành phần khác trong dung dịch - đặc biệt là tryptophane - có thể làm tăng mỡ trong gan, đồng thời tăng bilirubine và các men gan trong huyết tương.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Trẻ em : 1,5-2,5 g acide amine (tương đương tối đa là 60 ml Alvesin/kg cân nặng/ngày).

Người lớn : 0,6-1,0 g acide amine (tương đương tối đa là 25 ml Alvesin/kg cân nặng/ngày).

Tối đa : 1,3-2,0 g acide amine (tương đương tối đa là 50 ml Alvesin/kg cân nặng/ngày).

Trong các trường hợp có nhu cầu tăng thêm năng lượng hoặc thể tích, bên cạnh lượng Alvesin 40 đã được tính toán, có thể truyền bổ sung hoặc xen kẽ các dung dịch điện giải, glucose, đường nghịch chuyển, vv.

Ở các bệnh nhân có thể ăn qua đường miệng, thể tích Alvesin dùng sẽ được giảm tùy theo lượng dịch và số calorie cần phải cung cấp.

### **Cách dùng :**

Truyền tĩnh mạch chậm, tối đa 40 giọt/phút.

Khởi đầu 25 giọt/phút, sau một thời gian ổn định sẽ tăng dần tốc độ truyền, tối đa 40 giọt/phút.

## **BẢO QUẢN**

Nên để ở những nơi tối, nhiệt độ không vượt quá 25°C.

## 14. ALVITYL comprimé enrobé

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên bao : lọ 50 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Rétinol	1500 UI
Thiamine chlorhydrate	2,5 mg
Riboflavine (dưới dạng phosphate)	2,5 mg
Calcium pantothénate	2,5 mg
Pyridoxine chlorhydrate	0,75 mg
Biotine	0,025 mg
Acide folique	0,0625 mg
Cyanocobalamine	1,5 mg
Acide ascorbique	37,5 mg
Cholécalciférol	150 UI
a-tocophérol acétate	5 mg
Nicotinamide	12,5 mg

### DƯỢC LỰC

Phối hợp các vitamine A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>12</sub>, acide folique, C, D<sub>3</sub>, E, PP.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các vitamine tan trong nước (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>12</sub>, acide folique, PP, C) được hấp thu tốt và đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi hoặc đã chuyển hóa.

Vitamine A được dự trữ ở gan và được đào thải qua nước tiểu hoặc qua phân.

Vitamine D được thủy phân ở gan và thận và được dự trữ ở gan, cơ và mô mỡ.

### CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa và điều chỉnh một vài tình trạng thiếu hụt vitamine do chế độ dinh dưỡng mất cân đối hoặc không đủ ở người lớn, thanh niên và trẻ em trên 6 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không phối hợp thuốc này với các thuốc khác có chứa vitamine A.

Dạng viên không thích hợp cho trẻ em dưới 6 tuổi, ở độ tuổi này nên dùng Alvityl dạng xirô.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu về tác dụng gây quái thai trên động vật cho thấy rằng dùng vitamine A có thể gây dị dạng bào thai.

Trên lâm sàng, một vài trường hợp dị dạng đã được mô tả khi dùng dài hạn ở liều trên 25.000 UI/24 giờ hoặc khi dùng ngắn hạn nhưng ở liều cao.

Do còn thiếu các nghiên cứu dịch tễ học, không thể có kết luận chính xác về nguy cơ này trên người ; cũng như ở phụ nữ, không có bằng chứng nào về vai trò của vitamine A trong các trường hợp dị tật bẩm sinh.

Tóm lại, tránh cung cấp vitamine A trên 6.000 UI/ngày (kể cả trong thức ăn), ngoại trừ khi có những chỉ định cụ thể.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ở liều cao, một vài vitamine có thể gây tương tác (giảm tác dụng của phénytoine, barbiturate, lévodopa).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và thanh niên : 1 đến 3 viên/ngày.

Trẻ em từ 6 đến 15 tuổi : 1 đến 2 viên/ngày.

1 viên Alvityl chứa 1.500 UI vitamine A và 150 UI cholécalciférol.

### **QUÁ LIỀU**

Có thể có các biểu hiện dư vitamine A và D nếu dùng lâu vitamine A và D ở liều cao, hoặc liều cao duy nhất ở trẻ còn bú.

## **15. AMEFERRO**

AMERIPHARM

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 320 mg : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Gluconate sắt	320 mg
(tương đương với 36 mg sắt nguyên tố)	
Tá dược : vi tinh thể cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, stearic acid, magnesium stearate, polyethylene glycol, silica, màu nhân tạo (titanium dioxide, vàng FDC#5, xanh FDC#1), sodium lauryl sulfate, polysorbate 80.	

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa và điều trị các tình trạng thiếu máu thiếu sắt do :

- Khẩu phần ăn thiếu sắt.
- Nhu cầu sắt tăng trong các trường hợp :  
có thai  
cho con bú.
- Giảm hấp thu sắt sau phẫu thuật cắt dạ dày.
- Mất máu :  
nhiễm giun móc  
bệnh lý dạ dày-ruột  
giai đoạn kinh nguyệt  
người tình nguyện hiến máu  
sau phẫu thuật.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Các tình trạng ứ sắt.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn, nóng rát dạ dày, táo bón hay tiêu chảy. Lưu ý rằng thuốc có thể gây phân màu đen.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Phòng ngừa thiếu máu thiếu sắt : uống 1viên/ngày ngay trước bữa ăn.
- Điều trị thiếu máu thiếu sắt : uống 1 viên/lần, ngay trước bữa ăn, ngày 3 lần.

Thời gian điều trị phải đủ để điều chỉnh tình trạng thiếu máu và nguồn dự trữ sắt, trung bình 3-4 tháng, có thể lâu hơn nếu không giải quyết được nguyên nhân thiếu máu.

### **QUÁ LIỀU**

Có thể gây đau bụng cấp, rối loạn tiêu hóa. Điều trị bằng deferoxamine.

## 16. AMEFLU MS

AMERIPHARM

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Sirô : chai 118 ml.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml	
Phenylpropanolamine HCl	6,25 mg
Chlorpheniramine maleate	1 mg
Dextromethorphan hydrobromide	5 mg

### CHỈ ĐỊNH

Giảm các triệu chứng sung huyết mũi, ho do đau họng nhẹ và kích thích phế quản, sổ mũi, nghẹt mũi, hắt hơi, ngứa mũi hoặc họng, ngứa mắt và chảy nước mắt do sốt.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được sử dụng thuốc này trong các bệnh lý :

- 1-Ho dai dẳng hoặc ho mãn tính do hút thuốc, hen phế quản, viêm phế quản mãn hoặc khí phế thũng hoặc khi ho kèm tăng tiết đàm quá mức trừ phi có sự hướng dẫn của bác sĩ.
- 2-Bệnh lý tim mạch, cao huyết áp, bệnh lý tuyến giáp, tiểu đường, khó thở do khí phế thũng, viêm phế quản mãn, hoặc tiểu khó do lớn tiền liệt tuyến.
- 3- Đang uống thuốc an thần trừ phi dưới sự hướng dẫn của bác sĩ, bởi vì khi uống chung có thể gây nên tình trạng kích động ở trẻ em hoặc gây buồn ngủ.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Giữ thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng quá liều qui định.

Ngưng sử dụng và hỏi ý kiến của bác sĩ trong trường hợp :

- Kích động, lơ mơ hoặc khó ngủ
  - Triệu chứng không cải thiện trong 7 ngày hoặc kèm theo sốt, phát ban hoặc nhức đầu dai dẳng hoặc nếu ho tái xuất hiện
  - Ho dai dẳng (bởi vì ho dai dẳng có thể là dấu hiệu của 1 bệnh lý nghiêm trọng)
- Cẩn thận sử dụng thuốc khi lái xe hay vận hành máy móc.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không sử dụng thuốc này nếu đang điều trị uống thuốc chống trầm cảm IMAO. Chỉ sử dụng sau khi ngưng thuốc nhóm IMAO hai tuần hoặc sau khi hỏi ý kiến của bác sĩ .

Cồn và thuốc an thần có thể gia tăng buồn ngủ. Tránh dùng những thức uống có cồn trong khi dùng Ameflu MS.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tuổi	Cân nặng	Liều dùng cho mỗi lần uống
Từ 2-6 tuổi	Dưới 22 kg	1 muỗng cà phê
6-<12 tuổi	22-43 kg	1 1/2-2 muỗng cà phê
12 tuổi-người lớn	43 kg trở lên	3-4 muỗng cà phê

Dùng thuốc mỗi 4 giờ hoặc 6 giờ, không quá 6 lần trong ngày.

### **HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG**

- 1- Chai thuốc được xem là nguyên vẹn khi còn niêm bảo vệ nắp và 1 ly nhựa có chia liều lượng.
- 2- Tháo bỏ niêm, lắc chai trước khi dùng.
- 3- Mở bằng cách ấn mạnh nắp chai xuống, đồng thời vận ngược chiều kim đồng hồ.
- 4- Lường xi rô bằng ly nhựa có chia liều kèm theo.
- 5- Rửa sạch và lau khô ly nhựa trước và sau khi dùng để sử dụng cho lần kế tiếp, sau đó đóng chặt nắp chai thuốc lại.
- 6- Nếu muốn sử dụng phần thuốc còn lại cho những lần sau, giữ chai ở ngăn thường tủ lạnh.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều, hãy tìm sự giúp đỡ chuyên môn hoặc liên hệ với Trung tâm kiểm soát ngộ độc ngay lập tức.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng.

## **17. AMEPROXEN**

AMERIPHARM

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 220 mg : chai 24 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Naproxen sodium	220 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Kháng viêm mạnh, giảm đau nhanh để điều trị hữu hiệu các bệnh lý :

1. Viêm xương khớp
2. Viêm khớp dạng thấp
3. Viêm dính cột sống
4. Đau nhức cơ
5. Đau lưng
6. Nhức đầu
7. Đau răng
8. Đau bụng kinh
9. Giảm đau nhức trong cảm lạnh
10. Hạ sốt
11. Có thể sử dụng phối hợp với kháng sinh để trị viêm xoang/tai mũi họng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Viêm loét dạ dày đang tiến triển.

Nhạy cảm với naproxen.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng.

3 tháng cuối thai kỳ.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Dị ứng** : không sử dụng thuốc này khi đã bị phát ban hoặc phản ứng dị ứng nặng do sử dụng bất kỳ thuốc giảm đau nào. Mặc dù không chứa thành phần thuốc đó nhưng naproxen sodium có thể gây nên những phản ứng tương tự trên những bệnh nhân dị ứng với các thuốc giảm đau khác.

**Cần** : nói chung nếu dùng 3 hoặc nhiều hơn những loại thức uống chứa cồn mỗi ngày, nên hỏi ý kiến bác sĩ về cách sử dụng và thời điểm dùng naproxen sodium và các thuốc giảm đau khác.

Không nên sử dụng naproxen sodium lâu hơn 10 ngày để giảm đau hoặc hơn 3 ngày để hạ sốt trừ phi có sự hướng dẫn của bác sĩ.

### **Nên hỏi ý kiến của bác sĩ trong trường hợp :**

- Đau hoặc sốt vẫn kéo dài hoặc nặng hơn
- Đỏ hoặc sưng tại vị trí đau
- Uống thêm bất kỳ loại thuốc nào khác
- Có những tác dụng ngoại ý khi dùng thuốc giảm đau trước đây



- Có bất kỳ triệu chứng mới mắc hoặc triệu chứng không thường xuyên
  - Ợ nóng, khó chịu hoặc đau dạ dày trong khi đang dùng thuốc này.
- Mặc dù naproxen được chỉ định điều trị những bệnh lý giống như chỉ định của aspirin, ibuprofen và acetaminophen, nhưng không nên dùng naproxen sodium chung với các thuốc đó hoặc với các sản phẩm có chứa naproxen ngoại trừ dưới sự hướng dẫn của bác sĩ.
- Nếu có thai hoặc đang cho con bú, nên hỏi ý kiến của bác sĩ trước khi sử dụng. Đặc biệt không được sử dụng naproxen sodium trong 3 tháng cuối của thai kỳ trừ phi được sự hướng dẫn chuyên môn, bởi vì thuốc có thể làm thai chết lưu hoặc gây những biến chứng trong khi sinh.
  - Cần thận trọng khi bệnh nhân có tiền căn loét dạ dày tá tràng.
  - Cần thận trọng khi sử dụng cho trẻ em dưới 5 tuổi.

Giữ thuốc tránh xa tầm với của trẻ em.

Trong trường hợp quá liều, hãy tìm sự giúp đỡ chuyên môn hoặc liên hệ với trung tâm kiểm soát ngộ độc ngay lập tức.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhức đầu, buồn nôn, ngủ gà, đau thượng vị, phát ban da, ngứa, hen suyễn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **a. Những dạng viêm mạn tính :**

- Viêm khớp dạng thấp
- Viêm xương khớp
- Viêm dính cột sống

#### **Liều tấn công :**

800 - 1000 mg naproxen/ngày, chia 2 lần uống  
(4 - 5 viên Ameproxen)

#### **Liều duy trì :**

400 - 500 mg naproxen/ngày, chia 2 lần uống  
(2 viên Ameproxen)

Trẻ em trên 5 tuổi : 2,5-5 mg naproxen/kg x 2 lần/ngày. Tổng liều < 15 mg/kg/ngày.

#### **b. Các bệnh lý đau nhức thông thường :**

- Đau nhức cơ, đau lưng
- Nhức đầu, đau răng
- Đau bụng kinh
- Giảm đau nhức trong cảm lạnh
- Hạ sốt
- Có thể sử dụng phối hợp với kháng sinh để trị viêm xoang/tai mũi họng

#### **Người lớn :**

2-3 viên/ngày, cách nhau 8-12 giờ. Có thể dùng liều đầu tiên 2 viên, nếu cần sau 12 giờ uống thêm một viên nữa.

**Nên uống với liều thấp nhất mà có hiệu quả**

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng, tránh quá nóng trên 40°C.

## **18. AMIKACIN INJECTION MEIJI**

MEIJI SEIKA

c/o NOMURA

Bột pha tiêm 500 mg : hộp 10 lọ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ	
Amikacine sulfate	500 mg

### **DƯỢC LỰC**

#### **Tác động :**

Amikacin là kháng sinh nhóm aminoglycoside bán tổng hợp từ kanamycin A. Amikacin có hiệu lực trên hầu hết các enzym làm mất hoạt tính của các aminoglycoside khác như kanamycin, gentamycin và tobramycin.

#### **Vi sinh học :**

Vi khuẩn gram âm : In vitro, Amikacin có tác động kháng phổ rộng các vi khuẩn gram âm, bao gồm các chủng đề kháng với kanamycin, gentamycin và tobramycin. Các chủng vi khuẩn nhạy cảm bao gồm : Pseudomonas sp, Escherichia coli, Proteus sp (indole dương tính, indole âm tính), Providencia sp, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter và Serratia spp, Acinebacter và Citrobacter freundii.

Vi khuẩn gram dương : In vitro, Amikacin có tác động kháng phổ rộng các vi khuẩn Staphylococcus gram dương, có hoặc không sản sinh enzym penicillinase, bao gồm cả các dòng đã đề kháng methicillin.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm gram âm và gram dương, kể cả Pseudomonas sp : Nhiễm trùng đường hô hấp, đường tiết niệu, ổ bụng và nhiễm trùng phụ khoa, nhiễm trùng máu, nhiễm trùng xương và khớp, và nhiễm trùng da và cấu trúc da.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân quá mẫn với amikacin.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Amikacin có thể gây tổn thương tiền đình. Nên theo dõi định kỳ chức năng gan. Liều nên được giảm ở bệnh nhân suy thận.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Độc trên tai, độc trên thận.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Tiêm bắp :

Người lớn, trẻ lớn và trẻ nhỏ với chức năng thận bình thường : 15 mg/kg thể trọng/ngày chia ra nhiều lần cách quãng 8-12 giờ. Tổng liều hàng ngày cho người lớn không nên vượt quá 1,5 g.

Tiêm tĩnh mạch :

Liều dùng tương tự liều tiêm bắp. Để tiêm tĩnh mạch, dung dịch nên được tiêm chậm trong 2-3 phút. Nếu truyền tĩnh mạch, dung dịch nên được truyền trong 30-60 phút ở người lớn và 1-2 giờ ở trẻ em.

## 19. AMIKLIN – AMIKLIN

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Bột pha tiêm 250 mg : hộp 10 lọ bột + 10 ống dung môi 2 ml.

Bột pha tiêm 500 mg : hộp 10 lọ bột + 10 ống dung môi 4 ml.

Dung dịch tiêm dùng trong nhi khoa 50 mg/ml : hộp 20 lọ 1 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Amikacine sulfate tính theo dạng base	250 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	2 ml
cho 1 lọ	
Amikacine sulfate tính theo dạng base	500 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	4 ml
cho 1 lọ	
Amikacine sulfate tính theo dạng base	50 mg

## DƯỢC LỰC

Amikacine là kháng sinh thuộc họ aminoside.

## **PHỔ KHÁNG KHUẨN**

Các vi khuẩn nhạy cảm thường xuyên : Staphylococcus nhạy cảm với méticilline, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, Campylobacter, Pasteurella, Escherichia coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter freundii, Citrobacter diversus, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Klebsiella oxytoca, Providencia stuartii, Yersinia, Nocardia, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Providencia rettgeri.

Các vi khuẩn nhạy cảm không thường xuyên : Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae.

Các vi khuẩn đề kháng : Streptococcus, Entérococcus, Pseudomonas cepacia, Xanthomonas maltophilia, flavobacterium sp, Alcaligenes denitrificans, các chủng vi khuẩn kỵ khí tuyệt đối, Chlamydiae, Mycoplasma, Rickettsia, Nocardia, Staphylococcus kháng méticilline, Acinetobacter baumannii.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Amikacine là kháng sinh được sử dụng bằng đường tiêm.

Phân phối :

- Amikacine khuếch tán nhanh sau khi tiêm.
- Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tiêm bắp 7,5 mg/kg (500 mg ở người lớn) sẽ cho nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 20 mg/ml sau khi tiêm 1 giờ.
- Dùng liều 7,5 mg/kg bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục trong 30 phút sẽ cho nồng độ trong huyết thanh là 38 mg/ml khi kết thúc đợt truyền.
- Ở người tình nguyện khỏe mạnh, truyền tĩnh mạch liên tục với liều 15 mg/kg trong 30 phút sẽ cho nồng độ trong huyết thanh khoảng 77 mg/ml khi kết thúc đợt truyền và đạt khoảng 47 mg/ml và 1 mg/ml tương ứng với 1 giờ và 12 giờ sau đó.
- Ở bệnh nhân lớn tuổi có thanh thải creatinine trung bình là 64 ml/phút, truyền tĩnh mạch liên tục với liều 15 mg/kg trong 30 phút sẽ cho nồng độ trong huyết thanh là 55 mg/ml khi kết thúc đợt truyền và đạt khoảng 5,4 mg/ml và 1,3 mg/ml tương ứng với 12 giờ và 24 giờ sau đó.
- Nhiều nghiên cứu dùng đa liều cho thấy không có hiện tượng tích lũy ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi dùng liều một lần mỗi ngày từ 15 đến 20 mg/kg.
- Thời gian bán hủy trong huyết thanh trung bình là 2 giờ.
- Thể tích phân phối biểu kiến là 24 lít tương ứng 28% trọng lượng cơ thể.
- Sau khi tiêm, amikacine khuếch tán nhanh trong cơ thể :
- khoảng 10 đến 20% nồng độ trong huyết thanh qua màng não bình thường, và có thể tăng lên đến 50% khi màng não bị viêm ;
- amikacine cũng được tìm thấy trong khoang bụng, trong dịch màng phổi, trong dịch tiết phế quản với nồng độ trị liệu (10 đến 20% nồng độ trong huyết thanh) ;
- thuốc khuếch tán qua nhau thai ở mức độ quan trọng. Khoảng 20% nồng độ amikacine trong máu mẹ được tìm thấy trong máu của bào thai và trong nước ối ;

- tỉ lệ kết dính với protéine dưới 10%.

Bài tiết :

- Amikacine chủ yếu được đào thải qua thận dưới dạng có hoạt tính. Trên 90% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu trong 24 giờ.

Một liều 7,5 mg/kg sẽ cho một nồng độ khoảng 800 mg/ml trong nước tiểu trong 6 giờ.

- Bên cạnh sự đào thải qua nước tiểu, một phần rất nhỏ amikacine cũng được đào thải qua mật.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm được xác định là nhạy cảm, nhất là ở các nhiễm trùng thận và đường tiết niệu.

Có thể phối hợp aminoglycoside với một kháng sinh khác trong một số trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm dựa vào các dữ liệu vi khuẩn học, đặc biệt trong các biểu hiện nhiễm trùng ở thận, hệ tiết niệu và sinh dục, nhiễm trùng huyết và viêm nội tâm mạc, viêm màng não (có thể hỗ trợ thêm bằng liệu pháp tại chỗ), nhiễm khuẩn hô hấp, ngoài da (nhiễm trùng da ác tính do Staphylococcus ở mắt), nhiễm khuẩn ở khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng với kháng sinh họ aminoglycoside.

- Nhược cơ.

- Phối hợp với một kháng sinh khác cũng thuộc họ aminoglycoside : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nhóm aminoglycoside có độc tính trên thận và tai, do đó cần phải thận trọng khi sử dụng :

- theo dõi chức năng thận và thính giác và kiểm tra thường xuyên nồng độ kháng sinh trong huyết thanh.

- trường hợp bệnh nhân bị suy thận, chỉ dùng amikacine khi thật cần thiết và cần điều chỉnh liều tùy theo độ thanh thải créatinine.

- đối với bệnh nhân đã có rối loạn tiền đình và ốc tai, chỉ nên dùng amikacine sau khi đã cân nhắc lợi và hại.

- tránh dùng thuốc lặp đi lặp lại và/hoặc kéo dài, đặc biệt ở người lớn tuổi.

- cẩn thận khi phối hợp amikacine với thuốc lợi tiểu mạnh.

- nếu có can thiệp phẫu thuật, cần báo cho chuyên viên gây mê hồi sức biết bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc này.

### **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại của amikacine trong thai kỳ chưa được xác lập (có thể có độc tính đối với cơ quan ốc tai-tiền đình của thai nhi).

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Amikacine qua được sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Phối hợp với một kháng sinh khác cũng thuộc họ aminoside : có nguy cơ tăng độc tính trên thận và tai.

Không nên phối hợp :

- Polymyxine (dạng tiêm) : cộng thêm độc tính trên thận. Chỉ phối hợp khi có sự giám sát chặt chẽ và kết quả kháng sinh đồ đòi hỏi cần phải phối hợp hai kháng sinh này.

- Độc tố của Clostridium botulinum : aminoside có thể làm tăng tác dụng của độc tố của Clostridium botulinum. Nên sử dụng một kháng sinh khác.

Thận trọng khi phối hợp :

- Céfalocone : khả năng céfalotone làm tăng độc tính trên thận của aminoside còn đang được tranh cãi. Theo dõi chức năng thận.

- Thuốc giãn cơ loại curare : tác dụng curare tăng khi kháng sinh được sử dụng bằng đường tiêm và/hoặc đường phúc mạc ; trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng thuốc có tác dụng curare. Theo dõi mức độ của tác dụng curare vào cuối giai đoạn gây mê.

- Thuốc lợi tiểu quai (bumétanide và furosemide) : tăng nguy cơ gây độc tính trên thận và tai của aminoside (do thuốc lợi tiểu có thể gây mất nước dẫn đến suy thận chức năng).

Có thể phối hợp nhưng cần theo dõi tình trạng nước của cơ thể, chức năng thận và chức năng ốc tai-tiền đình và nếu cần, kiểm tra nồng độ aminoside trong huyết tương.

Lưu ý khi phối hợp :

- Dùng các aminoside kế tiếp nhau : lưu ý nguy cơ độc tính trên tai do tích lũy thuốc (dùng qua đường tại chỗ hay đường toàn thân).

- Amphotéricine B : có nguy cơ tăng độc tính trên thận.

- Ciclosporine : créatinine huyết tăng cao hơn so với ciclosporine dùng một mình (do hiệp đồng độc tính trên thận).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Độc tính trên thận : suy thận thứ phát sau khi sử dụng aminoside, trong đa số trường hợp, có liên quan đến việc dùng liều quá cao hoặc thời gian điều trị quá dài, tổn thương thận có từ trước, rối loạn huyết động hoặc phối hợp với các thuốc được biết là gây độc cho thận.

- Độc tính trên tai : tổn thương thứ phát do dùng aminoside dễ xảy ra khi dùng liều hàng ngày quá cao, thời gian điều trị kéo dài, có suy thận sẵn, nhất là suy thận chức năng ở người già, hay do phối hợp với các thuốc gây độc trên tai.

- Phản ứng dị ứng nhẹ (phát ban, nổi mề đay), sẽ tự khỏi khi ngưng điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Không tiêm tĩnh mạch trực tiếp.**

Có thể tiêm 1 lần/ngày đối với các trường hợp sau :

- bệnh nhân dưới 65 tuổi.

- bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

- khi thời gian điều trị không quá 10 ngày

- không bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính.
- khi loại trừ được nhiễm khuẩn Gram dương.
- đối với nhiễm khuẩn Gram âm (ngoại trừ Pseudomonas và Serratia).

Trong trường hợp khác, thì tiêm 2 lần/ngày.

**Tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong vòng 30 đến 60 phút** (sau khi hòa tan trong dung dịch đẳng trương NaCl hoặc glucose với nồng độ 500 mg/200 ml) :

- Liều thông thường :

**Người lớn/Trẻ em/Trẻ còn bú** : 15 mg/kg/ngày, chia làm 1 đến 3 lần ở người lớn và trẻ em.

- Nhiễm trùng đường tiểu không có biến chứng :

**Người lớn/Trẻ em/Trẻ còn bú** : có thể dùng nửa liều.

- Nhiễm trùng nặng :

**Người lớn** : tối đa 1,5 g/ngày, và tối đa 15 g cho một đợt trị liệu.

**Tiêm dưới da** : 15 mg/kg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

**Tiêm trong cột sống** : 0,5 mg/kg, tiêm một lần mỗi 48 giờ ; tiêm lặp lại 3 hoặc 4 lần, sau khi đã vô khuẩn hóa dịch não-tủy.

**Suy thận** : 7,5 mg/kg ở lần tiêm đầu tiên ; tiêm lặp lại sau mỗi thời gian được tính như sau :

$T' = 3 T_{1/2}$  ( $T_{1/2} = 0,3 \times \text{creatinine huyết tính theo mg/l}$ ).

#### **TƯƠNG Kỵ**

Tránh pha amikacine trong cùng một chai với thuốc khác, nhất là với kháng sinh họ beta-lactamine.

#### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều hay có phản ứng ngộ độc, thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc giúp đào thải nhanh Amiklin.

#### **BẢO QUẢN**

- Sau khi pha với dung môi thích hợp, dung dịch Amiklin ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 10 ngày ở nhiệt độ tủ lạnh.

- Amiklin ổn định trong 24 giờ khi pha trong các dung dịch NaCl 0,9%, glucose đẳng trương 5%, glucose 10%.

## **20. AMINOPLASMAL 5% - 10% E**

### **B. BRAUN**

**Dịch truyền 5%** : chai 250 ml, 500 ml.

**Dịch truyền 10%** : chai 250 ml, 500 ml.

## THÀNH PHẦN

Aminoplasmal 5% E :

cho 1000 ml dịch truyền	
Isoleucine	2,55 g
Leucine	4,45 g
Lysine hydrochloride	3,50 g
ứng với : Lysine	2,80 g
Methionine	1,90 g
Phenylalanine	2,55 g
Threonine	2,05 g
Tryptophane	0,90 g
Valine	2,40 g
Arginine	4,60 g
Histidine	2,60 g
Glycine	3,95 g
Alanine	6,85 g
Proline	4,45 g
Aspartic acid	0,65 g
Asparagine H <sub>2</sub> O	1,86 g
ứng với : Asparagine	1,64 g
Acetylcysteine	0,34 g
ứng với : Cysteine	0,25 g



Glutamic acid	2,30 g
Ornithine hydrochloride	1,60 g
ứng với : Ornithine	1,25 g
Serine	1,20 g
Tyrosine	0,30 g
Acetyltyrosine	0,43 g
ứng với : Tyrosine	0,35 g
Sodium acetate - 3H <sub>2</sub> O	3,95 g
ứng với : Potassium acetate	2,45 g
Magnesium acetate - 4H <sub>2</sub> O	0,56 g
Sodium dihydrophosphate - 2H <sub>2</sub> O	1,40 g
Sodium hydroxyde	0,20 g
L-Malic acid	1,01 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	1000 ml
Điện giải (mmol/l) :	
Sodium	43
Potassium	25
Magnesium	2,6
Acetate	59
Chloride	29
Dihydrophosphate	9,0
L-Malate	7,5

Tổng số amino acid	50
Tổng số nitrogen (g/l)	8
Giá trị năng lượng :	
(kJ/l)	835
(kcal/l)	200
Áp suất thẩm thấu (mOsm/l)	590

Aminoplasmal 10% E :

cho 1000 ml dịch truyền	
Isoleucine	5,10 g
Leucine	8,90 g
Lysine hydrochloride	7,00 g
ứng với : Lysine	5,60 g
Methionine	3,80 g
Phenylalanine	5,10 g
Threonine	4,10 g
Tryptophan	1,80 g
Valine	4,80 g
Arginine	9,20 g
Histidine	5,20 g
Glycine	7,90 g
Alanine	13,70 g
Proline	8,90 g

Aspartic acid	1,30 g
Asparagine H <sub>2</sub> O	3,72 g
ứng với : Asparagine	3,27 g
Acetylcysteine	0,68 g
ứng với : Cysteine	0,50 g
Glutamic acid	4,60 g
Ornithine hydrochloride	3,20 g
ứng với : Ornithine	2,51 g
Serine	2,40 g
Tyrosine	0,30 g
Acetyltyrosine	1,23 g
ứng với : Tyrosine	1,00 g
Sodium acetate - 3H <sub>2</sub> O	3,95 g
Potassium acetate	2,45 g
Magnesium acetate - 4H <sub>2</sub> O	0,56 g
Sodium dihydrophosphate - 2H <sub>2</sub> O	1,40 g
Sodium hydroxyde	0,20 g
L-Malic acid	1,01 g
Nước cất pha tiêm vừa đủ	1000 ml
Điện giải (mmol/l) :	
Sodium	43
Potassium	25

Magnesium	2,6
Acetate	59
Chloride	57
Dihydrophosphate	9,0
L-Malate	7,5
Tổng số amino acid	100
Tổng số nitrogen (g/l)	16
Giá trị năng lượng :	
(kJ/l)	1675
(kcal/l)	400
Áp suất thẩm thấu (mOsm/l)	1030

### **TÍNH CHẤT**

Trong tình trạng bệnh lý, cơ thể bệnh nhân không thể hoàn toàn tổng hợp các acid amin từ 8 acid amin thiết yếu. Dịch truyền chứa tất cả các acid amin cần thiết do đó làm giảm tiêu hao năng lượng do các phản ứng tổng hợp acid amin.

Tỷ lệ hàm lượng các acid amin trong dịch truyền cân bằng, hợp lý dựa trên mức độ dung nạp của cơ thể. Tỷ lệ này giúp gia tăng đồng hóa : bù đắp nhanh và giảm thiểu nitơ âm tính và giữ cân bằng acid amin nội môi.

Dịch truyền không chứa sulfite do đó tránh được các phản ứng phụ do sulfite, đặc biệt trên cơ địa bệnh nhân hen suyễn nặng, và không gây độc tính ở gan...

Dịch truyền không chứa carbohydrate, không có xylitol do đó có thể tránh các phản ứng phụ của xylitol như buồn nôn, tiêu chảy, tạo tinh thể oxalat đọng ở thận, não và có thể gây tử vong. Sự vắng mặt của sorbitol trong thành phần cũng làm tránh được các rối loạn chuyển hóa trên một số ít bệnh nhân có cơ địa không hấp thu sorbitol vì thiếu men fructose-1 phosphate aldolase hoặc fructose 1-6 diphosphatase.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn chuyển hóa acid amin, toan huyết, quá tải nước, kali huyết cao.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thường xuyên theo dõi cân bằng nước, ion đồ của huyết thanh, glucose huyết và áp suất thẩm thấu huyết thanh.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có tác dụng ngoại ý nào được ghi nhận nếu theo đúng các chỉ dẫn về Chống chỉ định, Liều lượng và Thận trọng lúc dùng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

	Loại 5% E	Loại 10% E
Liều (ml/kg thể trọng/ngày)	40	20
Tốc độ truyền (ml/kg thể trọng/giờ)	2	1

## **21. AMINOSTERIL 5%**

### **FRESENIUS**

**c/o CT TNHH DP HOÀNG KHANG**

**Dung dịch tiêm truyền :** chai 250 ml, thùng 10 chai ; chai 500 ml, thùng 10 chai ; chai 1000 ml, thùng 6 chai.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1000 ml	
L-Isoleucine	2,50 g
L-Leucine	3,70 g
L-Lysine acetate	4,654 g
L-Methionine	2,15 g
L-Phenylalanine	2,55 g
L-Threonine	2,20 g
L-Tryptophan	1,00 g

L-Valine	3,10 g
L-Arginine	4,50 g
L-Histidine	1,50 g
Glycine	5,00 g
L-Alanine	7,00 g
L-Proline	5,06 g
L-Serine	3,25 g
Acetyltyrosine	1,038 g
Taurine	0,10 g
L-Ornithine L-Aspartate	2,30 g
Acid acetic	1,837 ml
Amino acid toàn phần	50 g/l
Nitrogen toàn phần	7,95 g/l
Năng lượng cung cấp toàn phần	200 kcal/l
Nồng độ thẩm thấu	483 mosmol/l

### TÍNH CHẤT

- Dung dịch 5% acide amine dùng để nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.
- Không chứa chất điện giải và carbohydrate.
- Nitrogen toàn phần 7,95 g/l, nồng độ 483 mosmol/l.
- Aminosteril 5% là dung dịch acid amin đầu tiên dùng cho người lớn có chứa taurine, giúp bệnh nhân có một chế độ nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch hợp lý nhất.
- Taurine đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển hóa acid mật, ổn định màng tế bào và có những tác dụng chống độc.
- Sự thiếu hụt taurine có thể xảy ra ở những bệnh nhân sau khi phẫu thuật.
- Taurine có vai trò tiềm ẩn quan trọng trong sự chống lại sự ứ mật do nuôi ăn bằng đường tĩnh mạch toàn phần.

- Aminosteril 5% không chứa acid glutamic, chất này có những tác dụng gây độc thần kinh và có thể gây tổn thương não thứ phát.
- Aminosteril 5% có thể được tiêm qua đường tĩnh mạch ngoại biên
- Aminosteril 5% là nguồn cung cấp hợp lý các acid amin cần thiết và không cần thiết, không chứa Na bisulfite.

### **CHỈ ĐỊNH**

Aminosteril 5% được chỉ định để duy trì hoặc cải thiện sự cân bằng Nitrogen ở những bệnh nhân bị thiếu protein khi không thể hoặc không thích hợp với đường uống. Những trường hợp này bao gồm : chấn thương nặng, phỏng, nhiễm trùng huyết, điều trị trước hoặc sau phẫu thuật, những bệnh lý về dạ dày-ruột. Aminosteril 5% nên được tiêm truyền với một lượng thích hợp, độc lập với các chất : carbohydrate, chất béo dạng huyền dịch và các chất điện giải. Aminosteril 5% cũng có thể được dùng để nuôi dưỡng một phần bằng đường tĩnh mạch.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Aminosteril ở những bệnh nhân bị tổn thương gan bất hồi phục hoặc urea máu tăng cao.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Aminosteril 5% nên được dùng một cách cẩn thận trong điều kiện bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa amino acid, bị toan chuyển hóa, chức năng thận bị suy, chức năng gan bị suy, suy tim mất bù, tình trạng thừa nước, hạ kali máu và hạ natri máu. Cân bằng nước-điện giải phải được theo dõi sát.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Do dung dịch Aminosteril 5% có độ thẩm thấu thấp nên có thể được dùng truyền đường tĩnh mạch ngoại vi. Thể tích dịch truyền và tốc độ truyền nên được chỉ định tùy theo mỗi cá nhân, phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng, nhu cầu, tuổi tác và cân nặng. Việc điều trị nên được theo dõi sát. Việc theo dõi các vitamine và các nguyên tố vi lượng là đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân được nuôi ăn bằng đường tĩnh mạch toàn phần dài ngày.

Người lớn (kể cả người cao tuổi) : đề nghị chung đối với nhu cầu amino acid là :

- Phẫu thuật nhỏ : 1-1,2 g/kg/ngày ;
- Phẫu thuật lớn, chấn thương nặng, nhiễm trùng huyết : 1,2-1,5 g/kg/ngày ;
- Dị hóa nặng ví dụ bỏng, thiếu hụt protein nghiêm trọng :  $\geq 2$  g/kg/ngày.

Trẻ em :

trẻ em trên 5 tuổi có thể dùng cùng liều như người lớn. Liều tối đa mỗi ngày cho tất cả các dạng trên là 2 g amino acid/kg/ngày. Tốc độ truyền tối đa được đề nghị là : 0,1 g amino acid/kg/giờ.

Thời gian dùng phụ thuộc vào nhu cầu của bệnh nhân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng.

Chỉ dùng dung dịch trong và chai đựng còn nguyên. Không dùng quá hạn sử dụng. Để xa tầm tay với của trẻ con.

## 22. AMINOSTERIL N-HEPA 5%

FRESENIUS

c/o CT TNHH DP HOÀNG KHANG

Dung dịch tiêm truyền : chai 250 ml, thùng 10 chai - chai 500 ml, thùng 10 chai.

THÀNH PHẦN

cho 1000 ml	
L-Isoleucine	10,40 g
L-Leucine	13,09 g
L-Lysine monoacetate	9,71g
tương ứng :L-Lysine	6,88 g
L-Methionine	1,10 g
Acetylcysteine	0,70 g
tương ứng : L-Cysteine	0,52 g
L-Phenylalanine	0,88 g
L-Threonine	4,40 g
L-Tryptophan	0,70 g
L-Valine	10,08 g
L-Arginine	10,72 g
L-Histidine	2,80 g



Aminoacetic acid	5,82 g
L-Alanine	4,64 g
L-Proline	5,73 g
L-Serine	2,24 g
Acid acetic băng	4,42 g
Nitrogen toàn phần	12,9 g/l

### **TÍNH CHẤT**

- Dung dịch acid amin để nuôi dưỡng đường tĩnh mạch thích hợp cho bệnh nhân bị suy gan.
- Dung dịch 5%, không có chất điện giải và carbohydrate.
- Được đặc chế để bù trừ sự rối loạn acid amin trong suy gan.
- Là sự cung cấp bằng các acid amin không chủ yếu, có 42% chuỗi acid amin phân nhánh và chỉ có 2% acid amin thơm.
- Ổn định nồng độ acid amin trong máu.
- Không làm tăng urea máu.
- Ảnh hưởng tốt lên trạng thái thần kinh.
- Cải thiện cân bằng nitrogen.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nguồn cung cấp acid amin bằng đường tĩnh mạch trong các trường hợp bệnh nhân bị suy gan nặng có hoặc không có bệnh lý não, điều trị hôn mê gan.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Rối loạn chuyển hóa acid amin.
- Các tình trạng gây ra bởi truyền dịch quá mức.
- Hạ natri máu, hạ kali máu.
- Suy thận.
- Suy tim nặng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hiện chưa có những số liệu liên quan đến việc dùng thuốc ở phụ nữ có thai và trẻ con.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng bằng đường tĩnh mạch, Aminosteril N-Hepa có thể làm gia tăng sự sản xuất acid gastric và loét dạ dày do stress. Vì vậy, nên kiểm tra để cân nhắc rằng có nên sử dụng thuốc kháng histamine H<sub>2</sub> như là một biện pháp phòng ngừa hay không.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Truyền tĩnh mạch : 1,7-2,1 ml/kg/giờ, ví dụ 40-50 giọt/phút ở người 70 kg.

- Liều tối đa : 1,5 g acid amin/kg/ngày, tương đương 2100 ml/ngày ở người 70 kg.

**Lưu ý :** Kiểm tra thường xuyên cân bằng nước-điện giải và cân bằng acid-base. Các chất carbohydrate và điện giải phải được đưa vào với một tỉ lệ cân bằng, có thể dùng bộ phận hình chữ Y.

Thời gian điều trị : theo đòi hỏi của việc điều trị.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C, tránh ánh nắng.

Không dùng quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.

Không dùng nếu dung dịch bị đục hoặc chai đưng bị hỏng.

Để thuốc xa tầm tay với của trẻ con.

## **23. AMITASE**

DONGKWANG

c/o IC VIET NAM

Viên nén bao phim tan trong ruột 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Serratio peptidase	10 mg
tương ứng :	20.000 đơn vị

### **DƯỢC LỰC**

Enzyme chống viêm, giảm sưng nề.

### **CHỈ ĐỊNH**

Khoa ngoại : Tình trạng viêm sau phẫu thuật và chấn thương. Phù và sưng do viêm ở bệnh nhân trĩ nội hay ngoại. Khó khạc đàm sau khi gây mê.

Khoa TMH : Viêm xoang cấp hay mạn, viêm tai giữa cấp hay mạn, viêm họng, sau thủ thuật mở xoang.

Khoa nha và phẫu thuật vùng miệng : Viêm túi lợi răng khôn, và áp-xe ổ răng.

Khoa nội : Điều trị đồng thời với kháng sinh trong các tình trạng nhiễm trùng. Khó khạc đàm trong các bệnh sau : viêm phế quản, hen phế quản và điều trị đồng thời với các thuốc trị lao trong lao phổi.

Phụ khoa : Xung huyết vú, thủ thuật cắt âm hộ, viêm và sau khi phẫu thuật.

Khoa niệu : Viêm bàng quang, viêm mào tinh hoàn.

Khoa mắt : Xuất huyết mắt, mờ đục thủy tinh thể.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân rối loạn đông máu, rối loạn chức năng gan hay thận nặng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhẹ và hiếm gặp : tiêu chảy, biếng ăn, khó chịu ở dạ dày, buồn nôn, nôn, nổi mẩn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thông thường : mỗi lần uống 1 viên, ngày 3 lần, sau các bữa ăn. Uống nguyên viên, không nhai.

Liều có thể tăng tùy theo tình trạng bệnh.

## **24. AMLOR**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Viên nang 5 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Amlodipine besylate, tính theo amlodipine	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Amlodipine là chất ức chế dòng ion calcium (chất ức chế kênh calcium chậm hay chất đối kháng ion calcium) và ức chế dòng ion calcium đi qua màng tế bào vào cơ tim và cơ trơn mạch máu.

Cơ chế hạ huyết áp của amlodipine dựa trên tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu. Cơ chế chính xác làm giảm đau thắt ngực của amlodipine chưa được xác định hoàn toàn nhưng amlodipine làm giảm toàn bộ gánh nặng thiếu máu cục bộ bằng hai tác động dưới đây.

- Amlodipine làm giãn tiểu động mạch ngoại biên và do đó làm giảm tổng kháng ngoại biên (hậu tải), tác động trên sức làm việc của tim. Do nhịp tim ổn định, tác động giảm tải này của tim làm giảm tiêu thụ năng lượng của cơ tim và giảm nhu cầu oxy.

- Cơ chế tác động của amodipine cũng có thể liên quan đến sự giãn các động mạch vành và tiểu động mạch vành chính yếu, trên cả vùng thiếu máu lẫn vùng bình thường. Sự giãn mạch này làm gia tăng cung cấp oxygen cho cơ tim ở bệnh nhân có thắt động mạch vành (hội chứng

Prinzmetal và đau thắt ngực không ổn định) và làm giảm nguy cơ gây co mạch vành do hút thuốc lá .

Ở bệnh nhân cao huyết áp, dùng amlodipine mỗi ngày một lần làm giảm huyết áp, cả tư thế nằm ngửa lẫn tư thế đứng, đáng kể trên lâm sàng trong suốt 24 giờ. Do khởi phát tác động chậm, amlodipine không gây hạ huyết áp cấp.

Ở bệnh nhân bị đau thắt ngực, dùng amlodipine một lần mỗi ngày làm tăng tổng thời gian hoạt động, tăng thời gian khởi phát đau thắt ngực, và tăng thời gian để sóng T chênh xuống 1 mm, giảm cả số cơn đau thắt ngực lẫn số lượng nitroglycerin phải dùng.

Các nghiên cứu in vitro cho thấy có khoảng 97,5% amlodipine trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương.

Amlodipine không có liên quan với các tác dụng ngoại ý trên chuyển hóa hay thay đổi lipid trong huyết tương và sử dụng thích hợp cho những bệnh nhân hen phế quản, tiểu đường, và thống phong. Các nghiên cứu dược động học với cyclosporin đã chứng minh amlodipine không làm thay đổi đáng kể dược động học cyclosporin.

Các nghiên cứu huyết động học dựa trên hoạt động thể lực có kiểm soát ở những bệnh nhân suy tim NYHA Nhóm II-IV đã cho thấy amlodipine không làm xấu đi tình trạng lâm sàng, được đánh giá bằng sự chịu đựng tập luyện thể lực, phân suất tống máu thất trái và triệu chứng lâm sàng.

Một nghiên cứu có kiểm soát giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá bệnh nhân suy tim mạn tính NYHA Nhóm III-IV dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển đã cho thấy amlodipine không gây tăng nguy cơ tử vong hay phối hợp tử suất và bệnh suất ở những bệnh nhân suy tim.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Sau khi uống liều điều trị, amlodipine được hấp thu tốt với nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được ước lượng vào khoảng 64-80%. Thể tích phân phối khoảng 21 L/kg. Sự hấp thu amlodipine không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Chuyển hóa sinh học/đào thải :

Thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương là khoảng 35-50 giờ và ổn định với liều một lần mỗi ngày. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được sau 7-8 ngày điều trị liên tục.

Amlodipine được chuyển hóa rộng rãi ở gan thành các chất chuyển hóa bất hoạt và bài tiết qua nước tiểu 10% chất ban đầu và 60% các chất chuyển hóa.

## **CHỈ ĐỊNH**

Amlodipine được chỉ định như điều trị khởi đầu trong cao huyết áp và có thể dùng như thuốc duy nhất để kiểm soát huyết áp cho đa số bệnh nhân. Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với một thuốc hạ huyết áp có thể dùng bổ sung amlodipine, là thuốc đã được dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc ức chế a, thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic, hay thuốc ức chế

men chuyển.

Amlodipine được chỉ định như điều trị khởi đầu trong thiếu máu cơ tim, do tắc nghẽn mạch vành cố định (đau thắt ngực ổn định) và/hoặc co thắt mạch/co mạch (đau thắt ngực không ổn định hoặc hội chứng Prinzmetal) của mạch vành. Amlodipine có thể sử dụng khi biểu hiện lâm sàng gợi ý có co thắt mạch/co mạch nhưng không xác định chắc chắn. Amlodipine có thể dùng riêng rẽ, như một đơn liệu pháp, hay kết hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác ở những bệnh nhân đau thắt ngực điều trị thất bại với nitrate và/hoặc các thuốc ức chế beta dù đã dùng liều đủ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Amlodipine chống chỉ định ở bệnh nhân có quá mẫn đã biết với dihydropyridine hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan :

Cũng như tất cả các thuốc đối kháng calcium, thời gian bán hủy của amlodipine kéo dài ở những bệnh nhân suy gan và chưa xác định được liều khuyến cáo. Do đó, nên dùng thuốc cẩn thận ở những bệnh nhân này.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận :

Amlodipine được chuyển hóa rộng rãi thành các chất không có hoạt tính với 10% được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Các thay đổi về nồng độ trong huyết tương của amlodipine không liên quan đến mức độ suy thận. Amlodipine có thể sử dụng cho những bệnh nhân này với liều thông thường. Amlodipine không thể thẩm phân được.

Sử dụng cho người già :

Thời gian đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương của amlodipine ở người già cũng giống người trẻ tuổi. Thanh thải amlodipine có xu hướng giảm do đó dẫn đến hệ quả là tăng AUC và thời gian bán thải ở người già. Sự gia tăng AUC và thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết cũng phù hợp dự báo ở những bệnh nhân trong nhóm tuổi nghiên cứu. Amlodipine sử dụng với liều giống nhau cho người già và người trẻ cũng đều được dung nạp tốt như nhau. Do đó, liều lượng thông thường cũng có thể dùng cho người già.

Sử dụng cho trẻ em :

Chưa xác định được hiệu quả và tính an toàn của amlodipine ở trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tính an toàn của amlodipine trong thai kỳ hay lúc nuôi con bú ở người chưa được xác định. Amlodipine không thể hiện độc tính trong nghiên cứu sinh sản ở thú vật ngoài tác dụng làm chậm chuyển dạ và kéo dài cuộc sanh ở chuột cống với liều lượng cao hơn gấp 50 lần liều tối đa được khuyến cáo cho người. Do đó, chỉ sử dụng thuốc trong thai kỳ khi không có thuốc thay thế nào khác an toàn hơn và khi bản thân bệnh gây nguy cơ cao hơn cho người mẹ và thai nhi.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Amlodipine đã được dùng một cách an toàn với thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc ức chế a, thuốc ức chế bêta, thuốc ức chế men chuyển, nitrate tác dụng kéo dài, nitroglycerin ngậm dưới lưỡi, thuốc kháng viêm không steroid, kháng sinh và thuốc hạ đường huyết uống.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng sự sử dụng amlodipine với digoxin không làm thay đổi nồng độ digoxin trong huyết thanh hay thanh thải digoxin ở thận của người tình nguyện khỏe mạnh, và khi sử dụng đồng thời với cimetidine không làm thay đổi dược động của amlodipine.

Các số liệu nghiên cứu in vitro với huyết tương người đã chứng minh rằng amlodipine không có tác dụng trên sự gắn kết với protein của các thuốc thử nghiệm (digoxin, phenytoin, warfarin hay indomethacin).

Ở nam giới tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời amlodipine không làm thay đổi đáng kể tác dụng của warfarin trên thời gian prothombin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Amlodipine được dung nạp tốt. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên các bệnh nhân cao huyết áp hay đau thắt ngực, tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là nhức đầu, phù nề, mệt mỏi, buồn ngủ, buồn nôn, đau bụng, bừng mặt, đánh trống ngực và chóng mặt. Trong các thử nghiệm lâm sàng này, không quan sát thấy mẫu bất thường xét nghiệm nào có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến amlodipine.

Tác dụng ngoại ý ít gặp hơn quan sát được trong quá trình thuốc lưu hành là thay đổi thói quen vệ sinh, đau khớp, dị cảm, khó tiêu, khó thở, tăng sản lợi, chứng to vú ở nam giới, bất lực, tăng số lần đi tiểu, giảm bạch cầu, mệt mỏi, thay đổi tính tình, khô miệng, co thắt cơ, đau cơ, ngứa ngáy, nổi ban, rối loạn thị giác và hiếm khi có ban đỏ đa dạng.

Vàng da và tăng men gan ít khi được báo cáo (hầu hết đều giống như chứng ứ mật). Một vài trường hợp nặng phải nhập viện được báo cáo là có liên quan đến sự sử dụng amlodipine.

Trong nhiều trường hợp, mối liên quan này không rõ ràng.

Cũng như các thuốc ức chế kênh calcium khác, các tác dụng ngoại ý sau được báo cáo hiếm khi xuất hiện và không thể phân biệt với tiến trình tự nhiên của bệnh : nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim (bao gồm nhịp nhanh thất và rung nhĩ) và đau ngực.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khởi đầu thường dùng cho cao huyết áp và đau thắt ngực là 5 mg amlodipine mỗi ngày một lần và có thể tăng cho đến liều tối đa là 10 mg tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân.

Không cần điều chỉnh liều khi dùng thuốc đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc ức chế bêta, và thuốc ức chế men chuyển.

### **QUÁ LIỀU**

Ở người, kinh nghiệm khi dùng quá liều do cố ý còn giới hạn. Trong một số trường hợp, rửa dạ dày có thể hữu ích. Các số liệu hiện có đã gợi ý rằng quá liều với lượng lớn có thể dẫn đến giãn mạch ngoại vi quá độ với hệ quả hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có khả năng kéo dài. Tác dụng hạ huyết áp ảnh hưởng đến tình trạng lâm sàng do quá liều amlodipine cần biện pháp hỗ trợ

tim mạch tích cực bao gồm kiểm tra thường xuyên chức năng tim và hô hấp, kê cao tứ chi, và theo dõi thể tích dịch tuần hoàn và lượng nước tiểu. Nếu không có chống chỉ định, một chất co mạch có thể giúp phục hồi trương lực mạch máu và huyết áp. Có thể tiêm tĩnh mạch calcium gluconate để hồi phục lại tác dụng chẹn kênh calcium. Do amlodipine gắn kết chặt chẽ với protein, thẩm phân hầu như không mang lại kết quả.

## 25. AMOCLAVIC - AMOCLAVIC FORTE

HIKMA

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Amoclavic :

Viên nén 375 mg : chai 20 viên.

Hỗn dịch 156 mg/5 ml : chai 60 ml.

Amoclavic Forte :

Viên nén 625 mg : chai 15 viên.

Hỗn dịch 312 mg/5 ml : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

Amoclavic :

cho 1 viên	
Amoxicilline (trihydrate)	250 mg
Acid clavulanic (potassium)	125 mg
cho 5 ml	
Amoxicilline (trihydrate)	125 mg
Acid clavulanic (potassium)	31,25 mg

Amoclavic Forte :

cho 1 viên	
------------	--

Amoxicilline (trihydrate)	500 mg
Acid clavulanic (potassium)	125 mg
cho 5 ml	
Amoxicilline (trihydrate)	250 mg
Acid clavulanic (potassium)	62,5 mg

### TÍNH CHẤT

Amoclavic là thuốc phối hợp hai kháng sinh dùng theo đường uống gồm : amoxycillin, một kháng sinh bán tổng hợp phổ rộng và acid clavulanic là một chất ức chế men b-lactamase, đồng thời bảo vệ amoxycillin khỏi sự phá hủy và mất hiệu lực bởi b-lactamase, một men do rất nhiều loại vi khuẩn Gram dương và Gram âm tiết ra. Sự phối hợp này mở rộng phổ kháng khuẩn của amoxycillin cho phép tác dụng với cả những dòng vi khuẩn sinh b-lactamase. Sau khi uống Amoclavic, amoxycillin và acid clavulanic đều được hấp thu tốt trong đường tiêu hoá.

### CHỈ ĐỊNH

Amoclavic là kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng bao gồm nhiều dòng vi khuẩn Gram dương và Gram âm sinh hay không sinh b-lactamase :

Gram dương : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium sp.*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium sp.*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*

Gram âm : *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Gardnerella vaginalis*, *Brucella sp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Bacteroides sp.* kể cả *B. fragilis*.

Như vậy, Amoclavic và Amoclavic Forte được chỉ định điều trị trong :

- Nhiễm trùng đường hô hấp trên : viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa.
- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới : viêm phế quản cấp và mãn, viêm phổi thùy, viêm phế quản phổi và áp xe phổi.
- Nhiễm trùng đường tiết niệu : viêm niệu đạo, viêm bàng quang, viêm đài bể thận, phá thai nhiễm trùng, nhiễm trùng vùng chậu, hạ cam, lậu.
- Nhiễm trùng da và mô mềm : viêm mô tế bào, vết thương nhiễm trùng, áp xe.
- Nhiễm trùng khác : viêm xương tủy, nhiễm trùng huyết, viêm phúc mạc, nhiễm trùng hậu



phẫu, nhiễm trùng ổ bụng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với nhóm penicillin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trước khi dùng kháng sinh nhóm penicillin, cần lưu ý tiền sử dị ứng, phải ngưng thuốc khi có dấu hiệu dị ứng và cần phải điều trị thích hợp ngay.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi dùng Amoclavic ở những người bị suy gan nặng. Cần phải chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận trung bình hay nặng.

Amoclavic được thải qua sữa mẹ (với lượng nhỏ) do đó cần phải dùng thận trọng khi cho con bú. Tính an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được công nhận, tuy nhiên các nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm thì chưa thấy hiện tượng sinh quái thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Amoclavic thường được dung nạp tốt. Phần lớn các tác dụng ngoại ý chỉ thoáng qua, bao gồm : tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn, mẩn đỏ da, hồng ban, viêm gan và vàng da ứ mật.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Amoclavic nên được sử dụng cách xa bữa ăn.

#### **Người lớn và trẻ lớn trên 12 tuổi :**

- Nhiễm trùng nhẹ và trung bình : một viên Amoclavic (375 mg) ba lần mỗi ngày.
- Nhiễm trùng nặng : một viên Amoclavic Forte (625 mg) ba lần mỗi ngày hay hai viên Amoclavic (375 mg) ba lần mỗi ngày.

#### **Trẻ em :**

- Nhiễm trùng nhẹ và trung bình :  
7-12 tuổi : 10 ml Amoclavic hỗn dịch (156 mg/5 ml) ba lần mỗi ngày hay 5 ml Amoclavic Forte hỗn dịch (312 mg/5 ml) ba lần mỗi ngày.  
2-7 tuổi : 5 ml Amoclavic hỗn dịch (156 mg/5 ml) ba lần mỗi ngày.  
9 tháng đến 2 tuổi : 2,5 ml Amoclavic hỗn dịch (156 mg/5 ml) ba lần mỗi ngày.
- Nhiễm trùng nặng : Tăng liều gấp đôi.

#### **Trong trường hợp suy thận :**

- Người lớn : Khi suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 30 ml/phút) không cần chỉnh liều ; khi suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 10-30 ml/phút) liều 375-750 mg mỗi 12 giờ ; khi suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) liều dùng không vượt quá 375 mg mỗi 12 giờ.
- Trẻ em : Chỉnh liều tương tự người lớn.

**Cách chuẩn bị hỗn dịch Amoclavic :** Úp chai và lắc mạnh để bột phân tán đều. Thêm vào một nửa thể tích nước như đã ghi trên nhãn và hộp, lắc mạnh. Giữ yên chai 5 phút để đảm bảo thuốc được trộn đều hoàn toàn. Thêm nửa thể tích còn lại, lắc đều cho đến khi được một hỗn

dịch đồng nhất. Chai thuốc đã pha có thể giữ trong tủ lạnh và dùng trong 7 ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Hiếm gặp quá liều với Amoclavic. Có thể lấy Amoclavic ra khỏi máu bằng lọc máu.

## **26. ANAXERYL**

A. B A I L L Y - S P E A B

c/o MARKETING SANPROMEX

Thuốc mỡ bôi ngoài da : tuýp 38,5 g.

### **THÀNH PHẦN**

cho 100 g	
Dithranol	350 mg
Ichthyolammonium	850 mg
Acide salicylique	300 mg
Résorcinol	200 mg
Nhựa thơm Pérou	1 g
Tá dược : vaseline, lanoline.	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc bôi tại chỗ trị bệnh vẩy nến.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị bệnh vẩy nến.

Hỗ trợ điều trị bệnh trụi tóc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Sang thương rỉ dịch.

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Không bôi lên niêm mạc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tránh bôi lên mặt và lên da đầu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Quá mẫn với các thành phần của thuốc (lanoline, nhựa thơm Pérou...).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi mỗi ngày lên các sang thương cần điều trị :

- rửa sang thương với nước có xà phòng,
- lau khô bằng gạc hay vải mỏng, không chà xát,
- bôi thuốc mỡ và thoa nhẹ một chốc để thuốc thấm,
- rửa lại một lần nữa bằng nước có xà phòng.

## **27. ANEXATE**

HOFFMANN - LA ROCHE

Dung dịch tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 0,5 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 1 ống và 6 ống - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Flumazénil	0,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc đối kháng của benzodiazépine.

Flumazénil, imidazobenzodiazépine, là một thuốc đối kháng của benzodiazépine : nó ngăn chặn một cách chuyên biệt, do ức chế cạnh tranh, các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương gây bởi các chất có tác động trên cùng thụ thể của benzodiazépine.

Các kết quả thực nghiệm trên súc vật cho thấy rằng flumazénil không làm thay đổi các tác dụng gây bởi các chất không có ái lực với thụ thể của benzodiazépine (chẳng hạn như barbiturate, éthanol, méprobamate, các chất giống GABA và các chất chủ vận trên thụ thể của adénosine) ; nhưng flumazénil lại ngăn chặn tác dụng gây bởi các chất chủ vận không benzodiazépinique trên các thụ thể của benzodiazépine, như cyclopyrrolone (như zopiclone chẳng hạn) và các triazolopyridazine. Flumazénil tiêm tĩnh mạch trung hòa một cách nhanh chóng (trong 30-50 giây) các hiệu quả gây ngủ và an thần của benzodiazépine, và các hiệu quả này có thể xuất hiện lại từ từ sau đó vài giờ, tùy theo thời gian bán hủy của thuốc và tương quan về liều giữa thuốc chủ vận và thuốc đối kháng đã dùng.

Flumazénil được dung nạp tốt, ngay cả khi dùng liều cao. Các nghiên cứu về độc tính được thực hiện trên súc vật đã cho thấy rằng flumazénil có độc tính thấp và không gây đột biến gène.

Flumazénil có thể gây tác động chủ vận nội tại nhẹ như chống co giật chẳng hạn. Ở súc vật được cho dùng benzodiazépine liều cao trong nhiều tuần, flumazénil đã phát động xuất hiện những triệu chứng cai thuốc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khả năng ưa mỡ thấp, flumazénil có tỉ lệ gắn kết với protéine huyết tương khoảng 50%, trong đó albumine chiếm tỉ lệ 2/3. Thời gian bán hủy đào thải trung bình của thuốc là 50-60 phút. Thể tích phân phối trung bình khi đã đạt đến nồng độ ổn định ( $V_{ss} = 0,95 \text{ l/kg}$ ) thì tương tự với của benzodiazépine có cấu trúc tương tự ; điều này cho thấy thuốc được phân phối tốt đến các mô. Flumazénil được đào thải gần như hoàn toàn (99%) bằng đường ngoài thận. Người ta đã tìm thấy acide carboxylique dưới dạng tự do và dưới dạng liên hợp như là chất chuyển hóa chính trong nước tiểu người. Trong các test về dược lý, chất chuyển hóa chính tỏ ra không có hoạt tính, đồng thời là chất chủ vận cũng như là chất chuyển hóa của benzodiazépine. Sự thanh thải hoàn toàn trong huyết tương của flumazénil vào khoảng 1 lít/phút ; và có thể chủ yếu được gán cho quá trình thanh thải ở gan. Tỉ lệ thanh thải yếu qua thận cho thấy thuốc được tái hấp thu tốt sau quá trình lọc ở cầu thận. Nếu dùng đồng thời flumazénil và benzodiazépine, midazolam, flunitrazépam hoặc lormétazépam, các thông số dược động học cơ bản của flumazénil không bị biến đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Anexate được chỉ định để trung hòa tác dụng an thần của benzodiazépine trên hệ thần kinh trung ương.

Trong khoa gây mê :

- Ngưng tác dụng gây mê toàn thân trong thời kỳ dẫn mê và duy trì mê bởi benzodiazépine ở bệnh nhân ;
- Ngưng tác dụng an thần gây bởi benzodiazépine trong các phẫu thuật ngắn với mục đích chẩn đoán hoặc điều trị cho bệnh nhân nhập viện hoặc điều trị ngoại trú ;
- Trung hòa các phản ứng ngược của benzodiazépine.

Trong khoa săn sóc đặc biệt :

- Chẩn đoán và (hoặc) điều trị quá liều benzodiazépine do cố ý hoặc do ngộ độc ;
- Chẩn đoán nguồn gốc của hôn mê không giải thích được để phân biệt đó là do benzodiazépine hay của một nguyên nhân khác (dược lý hoặc thần kinh) ;
- Hủy một cách chuyên biệt các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương do quá liều benzodiazépine (tái lập lại sự thông khí phổi tự phát nhằm tránh đặt nội khí quản hoặc để ngưng dùng máy giúp thở).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Flumazénil bị chống chỉ định ở bệnh nhân đã biết có dị ứng hoặc không dung nạp thuốc (hoặc với các benzodiazépine).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Flumazénil chỉ đối kháng với benzodiazépine, và không có hiệu lực nếu hôn mê gây bởi các thuốc khác. Trong khoa gây mê, cũng cần lưu ý rằng phải đảm bảo không còn tác dụng làm giãn cơ trước khi tiêm Anexate.

- Thời gian tác động của thuốc thường ngắn so với của benzodiazépine, cần tiếp tục theo dõi cho đến khi dự kiến là flumazénil mất tác động do có thể xảy trở lại sự ngủ gà.

- Ở bệnh nhân có nguy cơ cao, nên cân nhắc giữa lợi ích làm mất tác dụng của benzodiazépine với nhược điểm là làm thức giấc nhanh.

- Ở bệnh nhân được điều trị lâu dài bằng benzodiazépine, tiêm nhanh với liều cao flumazénil (trên 1 mg) có thể gây các triệu chứng cai thuốc và do đó cần phải tránh. Trường hợp có biểu hiện không mong muốn của hội chứng cai thuốc, cần tiêm tĩnh mạch chậm benzodiazépine.

- Ở bệnh nhân được điều trị dài hạn bằng benzodiazépine hoặc quá liều do nhiều loại thuốc (chủ yếu là các thuốc chống trầm cảm imipramine phối hợp với các benzodiazépine), tác dụng đối kháng của flumazénil trên tác dụng của benzodiazépine có thể làm dễ dàng cho sự xuất hiện các rối loạn thần kinh (co giật) và các rối loạn nhịp tim trên thất.

### **THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

- Chẹn thần kinh cơ do tác động curare phải được trung hòa hoàn toàn trước khi dùng flumazénil,

- Liều dùng của Anexate phải được đánh giá lại cẩn thận ở bệnh nhân được xem như bị tình trạng lo âu trước phẫu thuật hoặc được xác nhận là có tiền sử bị chứng lo âu kinh niên hay thoáng qua. Ở những bệnh nhân bị chứng lo âu này (nhất là các bệnh nhân bị bệnh mạch vành), nên giữ lại một mức độ an thần trong thời kỳ hậu phẫu hơn là làm cho bệnh nhân tỉnh dậy hoàn toàn.

- Cần lưu ý đến cảm giác đau trong thời kỳ hậu phẫu. Do đó sau một phẫu thuật quan trọng, nên duy trì bệnh nhân ở tình trạng an thần vừa phải.

- Khi điều trị những bệnh nhân đã dùng liều cao benzodiazépine trong thời gian dài, lợi ích của việc dùng flumazénil phải được cân nhắc cẩn thận trước nguy cơ có thể phát động các triệu chứng cai thuốc do benzodiazépine. Mặc dầu liều lượng đã được đánh giá một cách thận trọng mà vẫn xảy ra các triệu chứng cai thuốc, có thể phải dùng trở lại benzodiazépine với liều thấp.

- Hiện nay, do kinh nghiệm điều trị còn thiếu, khi sử dụng Anexate cho trẻ em dưới 15 tuổi phải lưu ý đến độ trầm trọng của các nguy cơ có thể xảy ra (nhất là khi bị quá liều) và lợi ích điều trị mong muốn.

- Không nên sử dụng các chất đối kháng ở bệnh nhân bị động kinh được điều trị lâu dài bằng benzodiazépine.

- Ở bệnh nhân bị chấn thương sọ não nghiêm trọng (và/hoặc áp lực nội sọ không ổn định), Anexate có thể làm tăng áp lực nội sọ.

Lái xe và vận hành máy móc : mặc dầu bệnh nhân đã được làm thức dậy và đã có ý thức trở lại sau khi tiêm tĩnh mạch Anexate, tuy nhiên cũng cần phải lưu ý tránh làm những việc cần phải

tập trung cao, như lái xe và vận hành máy móc trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc, vì tác dụng của benzodiazépine trước đó có thể xuất hiện trở lại.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Flumazénil ngăn chặn các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của benzodiazépine bằng cách cạnh tranh ở các thụ thể ; flumazénil cũng ngăn chặn các tác dụng trên thụ thể của benzodiazépine do các chất chủ vận không benzodiazépinique như zopiclone và triazolopyridazine. Flumazénil không được ghi nhận có gây tương tác với các thuốc khác có tác dụng gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương. Dược động học của các benzodiazépine không bị biến đổi khi có mặt flumazénil.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khi sử dụng trong khoa gây mê, một số rất hiếm trường hợp gây nôn và (hoặc) ói. Đôi khi gây lo âu, đánh trống ngực và sợ, nhất là sau khi tiêm nhanh Anexate. Thông thường, các tác dụng ngoại ý này không cần thiết phải dùng đến một điều trị đặc biệt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Anexate phải được dùng đường tĩnh mạch do một chuyên viên gây mê hoặc bác sĩ có kinh nghiệm thao tác.

Anexate có thể được dùng bằng đường tiêm truyền bằng cách pha loãng trong glucose 5% hoặc trong dung dịch NaCl 0,9%.

Các biện pháp hồi sức khác có thể được tiến hành song song.

n Trong khoa gây mê :

- nên dùng liều khởi đầu là 0,2 mg, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 15 giây ;
- nếu mức độ ý thức mong muốn của bệnh nhân chưa đạt được trong vòng 60 giây, có thể tiêm tiếp liều thứ hai (0,1 mg).

Trong trường hợp cần thiết, có thể thực hiện lại động tác này cách nhau 60 giây, liều tổng cộng tối đa là 1 mg. Liều thông thường là 0,3-0,6 mg.

n Trong khoa sản sóc đặc biệt :

- liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch là 0,3 mg ;
- nếu mức độ ý thức mong muốn của bệnh nhân chưa đạt được trong vòng 60 giây, có thể tiêm tiếp Anexate cho đến khi bệnh nhân tỉnh dậy hoặc cho đến khi đạt đến liều tổng cộng tối đa là 2 mg

Trường hợp ngủ li bì tái diễn lại, truyền tĩnh mạch với liều 0,1-0,4 mg/giờ tỏ ra có hiệu quả. Tốc độ tiêm truyền phải được điều chỉnh theo từng bệnh nhân theo mức độ hồi tỉnh được ghi nhận. Nếu tình trạng ý thức của bệnh nhân và chức năng hô hấp không cho thấy có sự cải thiện nào đáng kể sau khi dùng lặp lại các liều Anexate, phải nghĩ đến nguyên nhân không phải là do benzodiazépine.

### **QUÁ LIỀU**

Ngay cả khi dùng đến liều 100 mg đường tĩnh mạch, vẫn không có dấu hiệu quá liều nào được ghi nhận.

## 28. ANTIDOL 200 mg - 400 mg

### SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

**Viên bao 200 mg :** hộp 100 viên, vỉ bấm 10 viên, chai 200 viên.

**Viên bao 400 mg :** hộp 100 viên, vỉ bấm 10 viên, chai 100 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ibuprofène	200 mg
cho 1 viên	
Ibuprofène	400 mg

### DƯỢC LỰC

Ibuprofène là một kháng viêm không corticoide thuộc nhóm acide propionique trong tập hợp các dẫn xuất của acide arylcarboxylique, có tác dụng :

- Hạ sốt,
- Giảm đau với liều thấp,
- Kháng viêm với liều cao (trên 1200 mg/ngày).

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của ibuprofène có liên hệ tuyến tính với liều dùng.

Hấp thu :

- Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được 90 phút sau khi uống.
- Thức ăn làm chậm sự hấp thu của ibuprofène.

Phân bố :

- Thời gian bán hủy thải trừ là 1 đến 2 giờ.
- 99% gắn với protéine huyết tương.
- Trong hoạt dịch, ibuprofène đạt được nồng độ ổn định khoảng giữa giờ thứ 2 và giờ thứ 8 sau khi uống, nồng độ tối đa trong hoạt dịch bằng khoảng 1/3 nồng độ tối đa trong huyết tương.
- Sau khi dùng 400 mg ibuprofène mỗi 6 giờ ở phụ nữ đang cho con bú, lượng ibuprofène tìm thấy trong sữa dưới 1 mg/24 giờ.

Chuyển hóa :

- Ibuprofène không có tác dụng cảm ứng men.

Thuốc được chuyển hóa 90% dưới dạng không hoạt động.

Thải trừ :

- Chủ yếu qua nước tiểu : trong 24 giờ, 10% dưới dạng không thay đổi và 90% dưới dạng không hoạt động chủ yếu là dưới dạng glucurono kết hợp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Liều thấp :

- Điều trị triệu chứng các bệnh lý gây đau như : đau đầu, đau răng, đau của hệ thống cơ quan vận động, thống kinh.

- Điều trị triệu chứng các bệnh lý gây sốt.

Liều cao (trên 1200 mg/ngày) :

- Điều trị triệu chứng trong thời gian dài các trường hợp thấp khớp mạn tính, nhất là viêm đa khớp dạng thấp, viêm dính khớp đốt sống và các hội chứng tương tự như hội chứng Fiessinger-Leroy-Reiter và thấp khớp do vẩy nến ; một số các bệnh lý hư khớp gây đau và tàn phế.

- Điều trị triệu chứng trong thời gian ngắn các đợt cấp của các bệnh lý quanh khớp (đau vai cấp, viêm gân cơ...), đau thắt lưng và đau rễ thần kinh nặng.

- Chấn thương.

- Thống kinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Dị ứng trước đó với ibuprofène và với các chất tương tự.

- Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển.

- Suy tế bào gan nặng.

- Suy thận nặng.

- Trẻ em dưới 15 tuổi.

Tương đối :

- Không được kết hợp với các thuốc kháng viêm không corticoide khác (bao gồm cả aspirine).

- Không nên kết hợp với các thuốc kháng đông đường uống, héparine, các sulfamide hạ đường huyết, muối lithium, ticlopidine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Người già : tuổi tác không làm thay đổi dược động học của ibuprofène.

- Nếu có tiền sử loét dạ dày-tá tràng, thoát vị hoành hay xuất huyết tiêu hóa : bệnh nhân cần phải được theo dõi thận trọng trong suốt quá trình điều trị.

- Khi khởi đầu điều trị, cần kiểm soát cẩn thận thể tích nước tiểu và chức năng thận ở những bệnh nhân bị suy tim, xơ gan, thận hư, bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân bị suy thận mạn và đặc biệt là ở người già.



- Đặt vòng tránh thai : khả năng làm giảm hiệu quả của vòng tránh thai.
- Khi có rối loạn thị giác, dù là nguyên nhân nào, cần phải cho bệnh nhân khám mắt đầy đủ.
- Hiếm gặp một vài phản ứng màng não lành tính do ibuprofène gây ra trên những bệnh nhân bị lupus ban đỏ rải rác.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

- Không được dùng ibuprofène trong 3 tháng đầu của thai kỳ.
- Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandine có thể gây độc trên hệ tim phổi của thai nhi (tăng áp lực động mạch phổi, gây đóng sớm ống động mạch), và trên thận. Do vậy, chống chỉ định tuyệt đối dùng các thuốc kháng viêm không corticoide trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

**Lúc nuôi con bú :** do thận trọng, không nên chỉ định ibuprofène cho phụ nữ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không được phối hợp :

- Các thuốc kháng viêm không corticoide khác, bao gồm các salicylate liều cao : nguy cơ tăng khả năng gây loét và xuất huyết đường tiêu hóa do tác dụng cộng lực.
- Kháng đông đường uống, héparine tiêm và ticlopidine : làm tăng nguy cơ xuất huyết do ức chế chức năng tiểu cầu và làm suy yếu niêm mạc dạ dày-tá tràng.
- Lithium : tăng lithium máu.
- Méthotrexate : tăng độc tính về huyết học của chất này, đặc biệt khi dùng méthotrexate với liều trên 15 mg/tuần.
- Các sulfamide hạ đường huyết : tăng hiệu quả hạ đường huyết.

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc lợi tiểu : nguy cơ gây suy thận cấp ở những bệnh nhân bị mất nước do giảm độ lọc tiểu cầu.

Nên cân nhắc khi phối hợp :

- Thuốc điều trị cao huyết áp (chẹn beta, ức chế men chuyển, lợi tiểu) : giảm tác dụng các thuốc này do ức chế prostaglandine dẫn mạch.
- Digoxine : gia tăng nghiêm trọng nồng độ digoxine trong máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Các biểu hiện dạ dày-ruột có thể xảy ra như : buồn nôn, nôn, đau dạ dày, ăn không tiêu, xuất huyết tiềm ẩn hay không, rối loạn nhu động.
- Quá mẫn :
  - da : rash, phát ban, ngứa sần, phù ;
  - hô hấp : có khả năng làm xuất hiện cơn hen, đặc biệt trên những bệnh nhân bị dị ứng với aspirine và với các thuốc kháng viêm không corticoide khác.
  - Thần kinh : hiếm gặp đau đầu, chóng mặt.

- Mắt : vài trường hợp hiếm hoi có rối loạn thị giác.
- Cá biệt, đã có những báo cáo về những tác dụng phụ trên gan (tăng tạm thời các men transaminase), thận (thiếu niệu, suy thận) và huyết học (mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Giảm đau và hạ sốt :

Liều khởi đầu từ 200 mg đến 400 mg ; sau đó, nếu cần có thể lặp lại mỗi 4 đến 6 giờ, nhưng không được vượt quá 1200 mg/ngày (6 viên 200 mg hoặc 3 viên 400 mg/ngày).

Khoa thấp khớp :

- điều trị tấn công : 2400 mg/ngày (6 viên 400 mg) ;

- điều trị duy trì : 1200-1600 mg/ngày (6-8 viên 200 mg hoặc 3-4 viên 400 mg/ngày).

Thống kinh : 400 mg mỗi lần (1 viên 400 mg), 3 đến 4 lần/ngày nếu cần.

#### **Cách dùng :**

Nuốt trọn viên thuốc với nhiều nước, không được nhai, và nên uống trong bữa ăn.

### **BẢO QUẢN**

Giữ nơi khô mát, tránh ánh sáng

## **29. APO-AMILZIDE**

APOTEX

c/o NHANTAM

viên nén : lọ 100 viên, 500 viên và 1000 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Hydrochlorothiazide	50 mg
Amiloride hydrochloride	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) là một kết hợp thuốc lợi tiểu/hạ huyết áp có tác động tăng bài tiết natri-niêu mạnh của hydrochlorothiazide cùng với tính chất

giữ kali của amiloride hydrochloride. Tác động lợi tiểu và hạ huyết áp nhẹ của amiloride hydrochloride hiệp đồng với hoạt tính tăng bài tiết natri niệu, lợi tiểu và hạ huyết áp của thiazide trong khi vẫn giảm thiểu sự mất kali và giảm khả năng xuất hiện sự mất cân bằng acid-base. Tác dụng lợi tiểu của Apo-Amilzide khởi phát trong khoảng 1 đến 2 giờ và duy trì khoảng 24 giờ.

**Hydrochlorothiazide** : Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu và hạ huyết áp. Thuốc ảnh hưởng lên cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận. Hydrochloride làm gia tăng sự đào thải sodium và chloride với những lượng gần tương đương nhau và đồng thời có thể gây mất bicarbonate nhẹ. Tác dụng tăng bài tiết natri niệu thường đi kèm với sự mất kali nhất định. Cơ chế tác động hạ huyết áp của các thiazide có thể liên quan đến sự đào thải và tái hấp thu của sodium trong cơ thể. Hydrochlorothiazide không làm giảm huyết áp ở người bình thường. Tác dụng lợi tiểu khởi phát của hydrochlorothiazide xuất hiện trong 2 giờ và lên đến tối đa trong 4 giờ. Tác dụng lợi tiểu kéo dài khoảng 6 đến 12 giờ. Hydrochlorothiazide được đào thải nhanh chóng qua thận.

**Amiloride hydrochloride** : Amiloride hydrochloride là một thuốc kháng bài tiết kali niệu với tác động bài tiết natri niệu và hạ huyết áp nhẹ. Những tác động này có thể hiệp đồng với tác động của thiazide hay thuốc lợi tiểu muối khác. Tác dụng chính của amiloride hydrochloride là giữ kali trên những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu làm mất kali. Tác động này không có liên quan với mức độ tiết aldosterone. Amiloride hydrochloride không phải là một chất kháng aldosterone. Thuốc tác động trực tiếp lên phần xa của ống thận. Amiloride hydrochloride làm tăng thải sodium và giảm đào thải ion kali và hydrogen. Sự đào thải chloride có thể giữ nguyên không thay đổi hay tăng chậm khi tiếp tục điều trị. Khoảng 50% liều uống được hấp thu. Amiloride hydrochloride thường bắt đầu tác dụng 2 giờ sau khi uống. Tác động của hoạt chất lên sự đào thải chất điện giải đạt đến tối đa trong 6 đến 10 giờ và duy trì trong 24 giờ. Nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được trong 3 đến 4 giờ và thời gian bán hủy thay đổi từ 6 đến 9 giờ.

Amiloride hydrochloride không chuyển hóa qua gan. Với liều 20 mg, khoảng 50% amiloride hydrochloride được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu và 40% được thải qua phân trong vòng 72 giờ. Theo các nghiên cứu trên lâm sàng, amiloride hydrochloride được tìm thấy có rất ít tác động lên tốc độ lọc cầu thận hay tưới máu thận.

Các nghiên cứu sinh khả dụng đã được thực hiện trên những người tình nguyện. Đây là một trong những tiêu chuẩn hàng đầu để đánh giá chất lượng thuốc. Đối với các thuốc hóa dược (generic drug), sinh khả dụng là một điều kiện bắt buộc của Bộ Y Tế và chính phủ Canada trong quy trình sản xuất dược phẩm, được quy định hết sức chặt chẽ trước khi các dược phẩm này được lưu hành khắp nước Canada và toàn cầu. Các dược phẩm của Apotex sản xuất tại Canada đều đạt tiêu chuẩn GMP của Tổ Chức Y Tế Thế Giới. Các thông số sinh khả dụng của các thuốc hóa dược do Apotex sản xuất được so sánh với các thuốc có nhãn hiệu được ưa chuộng cùng

loại của các hãng dược phẩm hàng đầu trên thế giới : Tốc độ và mức độ hấp thu sau khi uống một liều 5 mg amiloride và 50 mg hydrochlorothiazide trong Apo-Amilzide 5-50 mg và Moduret 5-50 mg được đo lường và so sánh. Các kết quả có thể được tóm tắt như sau :

Amiloride HCl	Moduret(SD*)	Apo-Amilzide (SD*)
AUC 0-24 (ng.giờ/ml)	62,5 (21,0)	66,8 (18,4)
Cmax (ng/ml)	6,0 (2,2)	6,7 (2,4)
Tmax (giờ)	3,8 (0,6)	3,3 (0,8)
t <sub>1/2</sub> (giờ)	8,2 (2,5)	9,6 (3,8)
Hydrochlolothiazide		
AUC 0-24 (ng.giờ/ml)	1603 (414)	1654 (426)
Cmax (ng/ml)	235 (73)	242 (60)
Tmax (giờ)	2,3 (1,0)	2,4 (0,8)
t <sub>1/2</sub> (giờ)	9,1 (3,3)	10,0 (5,6)

\*SD = Độ lệch chuẩn (Standard Deviation)

Kết luận : Sinh khả dụng của Apo-Amilzide và Moduret đã được đánh giá bằng cách so sánh vận tốc và mức độ hấp thu thuốc. Theo những số liệu của nghiên cứu này, có thể kết luận rằng Apo-Amilzide và Moduret là tương đương về mặt sinh học và do đó tương đương về hiệu quả điều trị.

### CHỈ ĐỊNH

Các thuốc kết hợp với liều cố định không được chỉ định khi mới bắt đầu trị liệu. Bệnh nhân nên được chuẩn độ trên từng thuốc riêng lẻ. Nếu sự kết hợp cố định này thích hợp với liều lượng đã được xác định như trên, sự sử dụng càng thuận lợi hơn trong việc kiểm soát tình trạng bệnh. Nếu trong quá trình điều trị duy trì cần có sự điều chỉnh liều, nên dùng từng loại thuốc riêng biệt.

Apo-Amilzide (hydrochlororthiazide và amiloride hydrochloride) được chỉ định dùng như liệu pháp duy trì trong các bệnh sau :

- bệnh nhân xơ gan cổ trướng và phù nề,
- bệnh nhân phù do tim hay cao huyết áp động mạch bị nhược kali huyết hay trên những người

mà sự duy trì nồng độ kali bình thường được xem là rất quan trọng về mặt lâm sàng, nghĩa là, các bệnh nhân đang dùng digitalis, bệnh nhân không hấp thu kali dễ dàng qua chế độ ăn uống hay bệnh nhân loạn nhịp tim.

**Sử dụng trong trường hợp xơ gan cổ trướng và phù nề :** Amiloride hydrochloride khi dùng riêng có thể cho tác dụng lợi tiểu thỏa đáng cùng với việc giảm mất kali và giảm bớt nguy cơ nhiễm kiềm do chuyển hóa. Trong những trường hợp đề kháng, amiloride hydrochloride có thể được sử dụng với các thuốc lợi tiểu bài tiết kali để giúp tạo ra tác dụng lợi tiểu thỏa đáng, trong khi vẫn duy trì cân bằng chất điện giải trong huyết thanh. Giống như tất cả các liệu pháp điều trị xơ gan cổ trướng mục đích chủ yếu là làm giảm cân từ từ và tránh mất cân bằng điện giải (xem Thận trọng lúc dùng).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng kali huyết : Không nên dùng Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) khi nồng độ kali trong huyết thanh cao (xem Chú ý đề phòng).

Điều trị kháng bài tiết kali niệu hay muối kali : Các thuốc kháng bài tiết kali niệu và sự bổ sung kali bị chống chỉ định trên bệnh nhân dùng Apo-Amilzide (kết hợp này thường đi kèm với sự gia tăng nhanh chóng nồng độ kali trong huyết tương).

Suy thận : Vô niệu, suy thận cấp, bệnh thận nặng hay tiến triển và bệnh thận do tiểu đường là những chống chỉ định sử dụng Apo-Amilzide (xem Chú ý đề phòng).

Tăng nhạy cảm (quá mẫn) : Apo-Amilzide chống chỉ định trên những bệnh nhân tăng nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc hay với các thuốc dẫn xuất từ sulfonamide khác.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tăng kali huyết : Tăng kali huyết, nghĩa là nồng độ kali trong huyết thanh vượt quá 5,5 mEq mỗi lít, đã được nhận thấy trên một vài bệnh nhân dùng amiloride hydrochloride riêng rẽ hay với thuốc lợi tiểu. Đặc biệt tình trạng này sẽ trở nên trầm trọng đối với bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân tiểu đường và bệnh nhân nhập viện do xơ gan hay phù do tim, có tiền sử suy thận hay đang dùng thuốc lợi tiểu mạnh. Do đã xuất hiện trường hợp tử vong trên những bệnh nhân này, nên cần phải theo dõi cẩn thận những dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm và điện tâm đồ để tìm những bằng chứng xuất hiện chứng tăng kali máu và nhiễm acid. Việc theo dõi nồng độ kali trong huyết thanh rất quan trọng vì chứng tăng kali huyết không phải bao giờ cũng đi kèm với điện tâm đồ bất thường.

Các dấu hiệu và triệu chứng báo trước của chứng tăng kali huyết bao gồm dị cảm, yếu cơ, mệt mỏi, liệt nhão các chi, nhịp tim chậm, sốc và điện tâm đồ bất thường.

Khi có bất thường, điện tâm đồ trong trường hợp tăng kali huyết được tiêu biểu bằng sóng T cao, có đỉnh hay nâng lên so với trước đó. Cũng có thể có sự hạ thấp sóng R và gia tăng độ sâu của sóng S, rộng hơn và có thể mất luôn sóng P, rộng và kéo dài phức hợp QRS, kéo dài khoảng PR và rút ngắn ST.

Nếu xuất hiện chứng tăng kali huyết trên những bệnh nhân dùng Apo-Amilzide

(hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) nên ngưng thuốc ngay lập tức. Nếu nồng độ kali trong huyết thanh quá 6,5 mEq mỗi lít, nên thực hiện các biện pháp chủ động để giảm bớt. Các biện pháp này bao gồm truyền tĩnh mạch dung dịch sodium bicarbonate, uống hay truyền glucose với một chế phẩm insuline tác động nhanh. Nếu cần thiết, một nhựa trao đổi cation như sodium polystyrene sulfonate có thể được cho theo đường uống hay đường thực. Bệnh nhân tăng kali máu dai dẳng có thể cần làm thẩm phân.

Tiểu đường : Trong những bệnh nhân tiểu đường chứng tăng kali huyết thường được báo cáo khi sử dụng amiloride hydrochloride, đặc biệt khi có bệnh thận mãn tính hay nitơ-máu. Một vài trường hợp tử vong đã xảy ra ở nhóm bệnh được nêu sau cùng này. Do đó, nếu cần thiết trị liệu với amiloride hydrochloride, nên dùng cẩn thận trên bệnh nhân tiểu đường hay nghi ngờ có tiểu đường và chỉ sau khi xác định đầu tiên tình trạng chức năng thận.

Cần theo dõi cẩn thận nồng độ kali huyết thanh trong suốt quá trình trị liệu.

Một bệnh nhân tiểu đường khó kiểm soát bị tăng kali huyết trầm trọng khi dùng amiloride hydrochloride đã chết sau hai thử nghiệm dung nạp glucose truyền tĩnh mạch lặp đi lặp lại. Do đó, nên ngưng dùng amiloride tối thiểu ba ngày trước khi thử nghiệm dung nạp glucose.

Trên bệnh nhân tiểu đường, nhu cầu insulin có thể gia tăng, giảm bớt hay không đổi tùy theo thành phần hydrochlorothiazide. Chứng tiểu đường tiềm ẩn có thể biểu hiện trong quá trình sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide.

Nhiễm acid do chuyển hóa hay nhiễm acid do hô hấp : Liệu pháp kháng bài tiết kali niệu nên được thực hiện chỉ khi có theo dõi cẩn thận trên bệnh nhân mà chứng nhiễm acid chuyển hóa hay hô hấp có thể xảy ra, như bệnh nhân mắc bệnh tim phổi, hay tiểu đường. Nếu dùng Apo-Amilzide cho những bệnh nhân này, cần phải theo dõi thường xuyên cân bằng acid-base. Nếu sự thay đổi cân bằng acid-base làm thay đổi tỷ lệ kali trong/ngoài tế bào, và sự phát triển của chứng nhiễm độc acid có thể đi kèm theo sự gia tăng nhanh chóng nồng độ kali trong huyết thanh.

Suy thận : bệnh nhân có chức năng thận suy giảm ngoài những trường hợp được nêu trong phần "Chống chỉ định", và những người có mức độ BUN quá 30 mg mỗi 100 ml, creatinine huyết thanh quá 1,5 mg mỗi 100 ml, hay giá trị urea huyết quá 60 mg mỗi ml không nên dùng thuốc mà không có theo dõi cẩn thận và thường xuyên chất điện giải, creatinine và BUN trong huyết thanh. Sự ứ đọng kali đi kèm với sự sử dụng Apo-Amilzide được gia tăng hơn khi có suy thận và có thể dẫn đến sự tăng kali huyết nhanh chóng. Sự kéo dài quá trình đào thải amiloride hydrochloride được quan sát thấy trên bệnh nhân suy thận.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Mất cân bằng điện giải và gia tăng BUN : Chứng nhược natri huyết và nhược chlorid huyết có thể xuất hiện trong quá trình sử dụng Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride). Nhược kali huyết cũng có thể xuất hiện mặc dù với tỷ lệ thấp hơn khi dùng thiazide riêng rẽ. Thiếu hụt chloride thường là nhẹ và có thể được điều chỉnh bằng ammonium

chloride (trừ khi ở bệnh nhân có bệnh gan) và được ngăn ngừa dễ dàng bằng cách dùng lượng muối thông thường. Gia tăng BUN đã được báo cáo và thường đi kèm theo mất nước mạnh, đặc biệt khi kết hợp sử dụng các thuốc lợi tiểu trên những bệnh nặng như những bệnh nhân xơ gan cổ trướng và nhiễm kiềm do chuyển hóa hay những bệnh nhân phù do đề kháng. Do đó, theo dõi cẩn thận các chất điện giải trong huyết thanh và mức độ BUN là quan trọng khi dùng Apo-Amilzide. Trên bệnh nhân suy thận, chứng nitơ huyết có thể bộc phát hay gia tăng bởi hydrochlorothiazide. Do đó, cần thiết phải theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này. Nếu chứng nitơ huyết gia tăng hay có thiếu niệu trong quá trình trị liệu, nên ngưng dùng Apo-Amilzide. Tác động liên quan đến lợi tiểu trên bệnh nhân xơ gan : Bệnh nhân xơ gan cổ trướng không dung nạp các thay đổi cấp trên sự cân bằng điện giải và thường có sẵn chứng nhược kali huyết như một kết quả của sự tăng tiết aldosterone thứ phát kèm theo. Khi sử dụng thuốc lợi tiểu dùng đường uống, nên cẩn thận theo dõi những bệnh nhân này và nên gây lợi tiểu từ từ. Bệnh não do gan biểu hiện bằng chứng rung rẩy, lú lẫn và hôn mê đã được báo cáo có đi kèm với trị liệu bằng amiloride hydrochloride.

Trên bệnh nhân xơ gan, chỉ dùng đơn thuần amiloride hydrochloride, chứng vàng da đi kèm theo tiến trình bệnh trở nên nặng hơn trong một vài trường hợp, tuy nhiên mối liên hệ với thuốc này là không rõ ràng.

Sử dụng cho trẻ em : Tính an toàn của amiloride hydrochloride ở trẻ em chưa được xác định : do đó, không nên dùng Apo-Amilzide cho trẻ em.

Các thận trọng khác : Các thiazide có thể làm giảm nồng độ PBI trong huyết thanh mà không có dấu hiệu gì của rối loạn tuyến giáp.

Hydrochlorothiazide làm giảm đào thải calcium và tăng đào thải magnesium.

Các thay đổi bệnh lý trên tuyến cận giáp với chứng tăng calci huyết và giảm phosphate huyết đã được nhận thấy trên một vài bệnh nhân khi dùng thiazide kéo dài. Không quan sát được các biến chứng thường gặp của chứng tăng năng tuyến cận giáp như sỏi thận, hủy xương và loét dạ dày. Nên ngưng dùng thiazide trước khi thực hiện các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp. Chứng tăng acid uric huyết có thể xuất hiện hay bệnh thống phong có thể bộc phát.

Nên quan sát bệnh nhân thường xuyên về khả năng xảy ra rối loạn chức năng gan, phản ứng đặc ứng hay loạn tạo máu.

Phản ứng nhạy cảm với thiazide có thể xuất hiện trên bệnh nhân có hay không có tiền sử dị ứng hay hen phế quản.

Khả năng hoạt hóa hay làm trầm trọng hơn chứng lupus ban đỏ toàn thân đã được báo cáo khi sử dụng các thiazide.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Do các thí nghiệm lâm sàng còn giới hạn, không nên sử dụng Apo-Amilzide lúc có thai.

Các nghiên cứu tính gây quái thai với amiloride hydrochloride ở thỏ và chuột nhắt không cho

thấy có bằng chứng gây nguy hại đến phôi. Các nghiên cứu sinh sản ở chuột cống không cho thấy có bằng chứng làm giảm bớt khả năng sinh sản. Với liều gấp 5 hay nhiều hơn liều tối đa hàng ngày dùng cho người, một vài độc tính được quan sát thấy trên chuột cống và thỏ trưởng thành và có một sự giảm tăng trưởng và tỷ lệ sống sót ở chuột con.

Ở chuột cống, có vết của hoạt chất đi qua hàng rào nhau thai.

Các thiazide đi qua hàng rào nhau thai và hiện diện trong máu cột sống. Do đó, việc sử dụng Apo-Amilzide lúc có thai hay nghi ngờ là có thai cần cân nhắc giữa lợi ích do thuốc và nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Các nguy cơ này bao gồm chứng vàng da phôi hay vàng da ở trẻ sơ sinh, giảm tiểu cầu và những tác dụng ngoại ý khác có thể xảy ra ở người lớn.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Ở người, amiloride hydrochloride không được biết có tiết qua sữa mẹ hay không, tuy nhiên đã chứng minh được rằng amiloride hydrochloride có tiết qua sữa ở chuột cống. Các thiazide có xuất hiện trong sữa mẹ. Do khả năng có thể xảy ra tác dụng có hại cho trẻ được nuôi bằng sữa mẹ, nếu cần thiết phải sử dụng Apo-Amilzide, bệnh nhân nên ngưng cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Hydrochlorothiazide làm tăng tác động của những thuốc hạ huyết áp khác. Do đó, có thể cần phải giảm bớt liều lượng của các thuốc này, đặc biệt là các thuốc ức chế hạch, khi thêm Apo-Amilzide vào phác đồ điều trị.

Nói chung lithium không nên dùng cho bệnh nhân đang dùng các thuốc lợi tiểu do nguy cơ ngộ độc lithium rất cao.

Các thuốc chứa thiazide có thể làm tăng đáp ứng với tubocurarine. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc có thể được gia tăng ở bệnh nhân sau khi cắt bỏ thần kinh giao cảm.

Hydrochlorothiazide có thể làm giảm đáp ứng động mạch với norepinephrine nhưng không đủ để ngăn ngừa tính hữu hiệu của tác nhân tăng huyết áp dùng để điều trị.

Chứng tụt huyết áp thể đứng có thể xuất hiện và có thể trở nên nặng hơn do rượu, các barbiturate hay thuốc gây nghiện.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tuy hiếm khi xảy ra, các tác dụng ngoại ý nặng nhất do Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) là chứng tăng kali huyết có biểu hiện triệu chứng. Các thay đổi chuyển hóa khác xảy ra là chứng tăng kali huyết không biểu hiện triệu chứng và hạ chlorid huyết.

Tỷ lệ xuất hiện các tác dụng ngoại ý sau đã được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị kết hợp chlorothiazide và amiloride hydrochloride :

Tiêu hóa (trong 7,1% bệnh nhân) : Tỷ lệ  $\geq 3\%$  : buồn nôn/chán ăn (3,7%) ; Tỷ lệ 1%-3% : tiêu chảy, đau bao tử, đau bụng ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : táo bón, xuất huyết tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, thay đổi khẩu vị, đầy bụng, nấc cụt, khát nước, chán ăn, đầy hơi, đắng miệng.

Hệ thần kinh trung ương (trong 13,9% bệnh nhân) : Tỷ lệ  $\geq 3\%$  : nhức đầu (7,8%), chóng mặt (6,1%), cảm thấy yếu ớt (4,0%) ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : dị cảm/cảm giác tê dại, trạng thái sững sờ, chóng



mặt, mất ngủ, lo lắng, trầm cảm, buồn ngủ, lú lẫn tâm thần, rối loạn thị giác.

Da liễu (trong 5,2% bệnh nhân) : Tỷ lệ  $\geq 3\%$  : nổi ban da (3,4%) ; Tỷ lệ từ 1-3% : ngứa ngứa ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : bưng mặt.

Tim mạch (trong 4,3% bệnh nhân) : Tỷ lệ từ 1-3% : loạn nhịp tim ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : tim nhanh, ngộ độc digitalis, hạ huyết áp thể đứng, đau thắt ngực.

Cơ xương (trong 3,7% bệnh nhân) : Tỷ lệ từ 1-3% : đau chân ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : co thắt cơ, đau khớp, đau ngực, đau lưng.

Hô hấp (trong 2,6% bệnh nhân) : Tỷ lệ từ 1-3% : khó thở ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : nghẹt mũi.

Tiết niệu-Sinh dục (trong 1,7% bệnh nhân) : Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : bất lực, tiểu đêm, tiểu khó, tiểu không kiềm chế.

Nội tiết (trong 0,9% bệnh nhân) : Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : thống phong, mất nước.

Các tác dụng phụ khác (trong 2,6% bệnh nhân) : Tỷ lệ từ 1-3% : mệt mỏi ; Tỷ lệ  $\leq 1\%$  : khó ở.

Các tác dụng phụ khác được báo cáo với từng thành phần riêng biệt như sau :

Tim mạch : viêm mạch hoại tử (viêm mạch, viêm mạch máu da).

Tiêu hóa : chức năng gan bất thường, vàng da (vàng da ứ mật trong gan), hoạt hóa loét dạ dày có sẵn, co thắt, kích ứng dạ dày, viêm tụy, khô miệng, viêm tuyến nước bọt.

Nội tiết : glucose niệu, tăng đường huyết, tăng acid uric huyết.

Quá mẫn : Nổi mào đay, phản vệ.

Hô hấp : Suy hô hấp bao gồm viêm phổi.

Giác quan : Nhạy cảm ánh sáng, nhìn mờ thoáng qua, chứng trông thấy sắc vàng.

Huyết học : Mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu huyết tán, giảm bạch cầu, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Các tác dụng phụ khác : Cảm giác không được nghỉ ngơi, sốt.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều tối ưu nên được xác lập cho từng người đối với mỗi thành phần.

Có thể dùng liều duy trì thấp hơn liều cần thiết để bắt đầu gây lợi tiểu; do đó, nên thực hiện giảm liều khi tình trạng thể trọng của bệnh nhân được ổn định. Ở bệnh nhân xơ gan, việc giảm thể trọng dần dần đặc biệt cần thiết để giảm bớt khả năng xảy ra các phản ứng có hại đi kèm theo liệu pháp lợi tiểu.

**Xơ gan cổ trướng và phù nề** : Liều Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) duy trì thông thường là một viên mỗi ngày một lần. Không nên dùng quá 4 viên mỗi ngày, uống theo liều duy nhất hay chia làm nhiều lần.

**Phù nề do tim** : Liều Apo-Amilzide duy trì thông thường là 1 hay 2 viên dùng một lần hay chia làm nhiều lần. Không nên dùng quá 4 viên mỗi ngày. Có thể trị liệu gián đoạn.

**Cao huyết áp** : Liều duy trì thông thường là 1 hay 2 viên dùng một lần mỗi ngày hay chia làm nhiều liều. Không nên dùng quá 4 viên mỗi ngày.

## **QUÁ LIỀU**

Không có số liệu về quá liều ở người khi sử dụng Apo-Amilzide (hydrochlorothiazide và amiloride hydrochloride) hay với thành phần amiloride hydrochloride.

Dấu hiệu và triệu chứng thường thấy nhất khi dùng quá liều Apo-Amilzide là mất nước và mất cân bằng chất điện giải. Nên kiểm tra cẩn thận chất điện giải trong huyết thanh đặc biệt là nồng độ kali.

Chứng loạn nhịp tim có thể xảy ra do nồng độ kali bất thường. Bệnh nhân dùng digitalis đặc biệt có khả năng bị loạn nhịp tim.

Không có thông tin đặc biệt về việc điều trị quá liều và cũng không có chất giải độc đặc hiệu đối với Apo-Amilzide. Điều trị quá liều chỉ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên ngưng dùng Apo-Amilzide và theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Các biện pháp đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày.

Thuốc không được biết có thể tách ra bằng phương pháp thẩm phân hay không.

## **30. APO-DOXY**

### **APOTEX**

**c/o NHANTAM**

**Viên nang** : lọ 100 viên, 500 viên và 1000 viên.

**Viên nén** : lọ 100 viên, 500 viên và 1000 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên nang

Doxycycline 100 mg

cho 1 viên nén

Doxycycline 100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Apo-Doxy (doxycycline) là một kháng sinh phổ rộng tác động lên nhiều vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Tác động kháng khuẩn của doxycycline là ức chế sự tổng hợp protein.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nghiên cứu khả dụng sinh học so sánh được thực hiện trên viên nang Vibramycin và viên nang Apo-Doxy với 16 người tình nguyện sử dụng liều đơn 100 mg. Kết quả như sau :

	Vibramycin	Apo-Doxy	% sai biệt
AUC 0-30 (mg.giờ/ml)	34,9 +/- 5,14	37,3 +/- 3,28	+ 6,9
Cmax (mg/ml)	1,97 +/- 0,294	2,22 +/- 0,189	+ 12,7
Tmax (giờ)	2,14 +/- 0,719	2,11 +/- 0,836	

Kết luận : Sinh khả dụng của Apo-Doxy và Vibramycin đã được đánh giá bằng cách so sánh vận tốc và mức độ hấp thu thuốc. Theo những số liệu của nghiên cứu này, có thể kết luận rằng Apo-Doxy và Vibramycin là tương đương nhau về mặt sinh học và do đó, tương đương với nhau trên lâm sàng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Apo-Doxy (doxycycline) được chỉ định trong các trường hợp sau :

Viêm phổi : Viêm phổi đơn hay đa thùy do các chủng nhạy cảm của Pneumococcus, Streptococcus, Staphylococcus, H. influenzae và Klebsiella pneumoniae.

Các nhiễm khuẩn đường hô hấp khác : Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản do các chủng nhạy cảm của Streptococcus huyết giải beta, Staphylococcus, Pneumococcus, và H. influenzae.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu : viêm thận-bể thận, viêm bàng quan, viêm niệu đạo, viêm niệu đạo lậu do các chủng vi khuẩn nhạy cảm nhóm Klebsiella-Aerobacter, E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus và Neisseria gonorrhoeae.

Ở bệnh nhân trưởng thành bị viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung và viêm âm đạo với kết quả xét nghiệm dương tính cho Chlamydia trachomatis và/hoặc Ureaplasma urealyticum, khi kết thúc trị liệu với doxycycline phân tích lâm sàng và xét nghiệm không tìm thấy vi khuẩn. Có thể xuất hiện tái phát hay tái nhiễm. Trong những trường hợp này, các số liệu giới hạn không cho phép xác định lợi ích của trị liệu doxycycline hay cách điều trị khác trên một số bệnh nhân. Chưa xác định tác dụng của thuốc với bệnh mãn tính.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm : Chốc lở, mụn nhọt, viêm mô tế bào, áp-xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm quanh móng do các chủng nhạy cảm Staphylococcus aureus và albus, Streptococcus, E. coli và nhóm Klebsiella-Aerobacter.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa : do các chủng nhạy cảm của Shigella, Salmonella và E. coli.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Apo-Doxy chống chỉ định trên những người đã từng có quá mẫn với tetracycline.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cũng như các tetracycline khác, Apo-Doxy (doxycycline) có thể tạo một phức chất calcium bền vững trong mô có bản chất xương dù in vitro doxycycline gắn kết với calcium yếu hơn so với các tetracycline khác. Mặc dù cho đến nay vẫn chưa quan sát được trên nghiên cứu lâm sàng

nhưng nên xem rằng sự sử dụng doxycycline, giống như các tetracycline khác trong quá trình phát triển răng (ba tháng cuối của thai kỳ, trong lúc nuôi con bú, giai đoạn sơ sinh và thời thơ ấu) có thể nhuộm màu răng. Mặc dù thường gặp hơn trong quá trình sử dụng kéo dài, tác dụng này cũng đã xuất hiện khi sử dụng các thuốc tetracycline trong thời gian ngắn.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trên các nghiên cứu lâm sàng cho đến nay, không có sự gia tăng nồng độ cũng như thời gian bán hủy trong huyết thanh của doxycycline ở bệnh nhân suy thận. Apo-Doxy (doxycycline) với liều thông thường có thể dùng cho những bệnh nhân này. Mặc dù không có bằng chứng về sự gia tăng độc tính ở những bệnh nhân này, nên lưu tâm đến khả năng gia tăng độc tính trên gan cũng như ở các cơ quan khác cho đến khi có đầy đủ số liệu về sự chuyển hóa doxycycline trong các tình trạng như trên. Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan định kỳ ở bệnh nhân dùng liều cao hay kéo dài. Nếu có thể nên tránh dùng đồng thời doxycycline với các tác nhân khác đã biết có gây độc tính trên gan.

Đôi khi sự sử dụng kháng sinh có thể đưa đến bội tăng các vi khuẩn nhạy cảm ; do đó, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Đã có bằng chứng là doxycycline có thể có tác dụng yếu hơn trên hệ sinh thái đường ruột so với các tetracycline khác.

Không nên dùng doxycycline cho phụ nữ có thai hay cho con bú hoặc trẻ sơ sinh cho đến khi tính an toàn của thuốc trong những trường hợp này đã được xác định, trừ phi bác sĩ xét thấy lợi ích cho bệnh nhân cần thiết hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi hay cho đứa bé.

Một vài bệnh nhân cao huyết áp có thể có phản ứng quang động học với ánh mặt trời trong quá trình trị liệu với doxycycline. Nếu xuất hiện phản ứng này hay bất kỳ phản ứng dị ứng nào khác, nên ngưng thuốc.

Gia tăng áp lực nội sọ cùng với phồng thóp đã được quan sát thấy ở trẻ em dùng các tetracycline với liều trị liệu. Mặc dù chưa biết cơ chế của hiện tượng này, các dấu hiệu và triệu chứng sẽ mất nhanh chóng khi ngưng thuốc mà không để lại di chứng.

Tổn thương thực quản bao gồm viêm và loét thực quản hiếm khi được báo cáo ở bệnh nhân dùng doxycycline theo đường uống. Nếu có tổn thương này, nên ngưng dùng oxycycline cho đến khi lành vết thương. Các thuốc kháng acid và/hoặc cimetidine có thể làm giảm bớt trong những trường hợp này. Để giảm thiểu nguy cơ tổn thương thực quản, nên khuyên bệnh nhân dùng viên nang hoặc viên nén Apo-Doxy với một lượng nước vừa đủ trong tư thế đứng hay ngồi thẳng người lên.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Giống như những kháng sinh phổ rộng khác, các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy cũng như viêm lưỡi, viêm miệng và viêm trực tràng có thể xuất hiện khi điều trị với Apo-Doxy (doxycycline) nhưng hiếm khi cần phải ngưng thuốc. Đã có những báo cáo rất hiếm về trường hợp viêm và loét thực quản khi dùng dạng viên nang doxycycline (xem Chú ý đề phòng và Liều lượng).

Giống như các tetracycline khác, đã có báo cáo về sự gia tăng SGOT hay SGPT, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosine, giảm bạch cầu hay gia tăng BUN, chưa biết được ảnh hưởng của các tác dụng này.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều uống khuyến cáo cho Apo-Doxy (doxycycline) ở người lớn cho đa số các nhiễm trùng nhạy cảm là một liều tấn công duy nhất 200 mg vào ngày điều trị thứ nhất sau đó là liều duy trì 100 mg mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm trong ngày.

Phác đồ điều trị cho trẻ em trên 8 tuổi cân nặng tối đa 100 pound là một liều tấn công duy nhất 2 mg/lb thể trọng vào ngày thứ nhất, sau đó là liều duy trì 1 mg/lb mỗi ngày một lần vào cùng một thời điểm trong ngày.

Do sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn hay sữa, nên dùng Apo-Doxy trong hay sau bữa ăn để giảm khả năng gây xót dạ dày. Các chế phẩm kháng acid và sắt làm giảm hấp thu và không nên dùng đồng thời với thuốc uống doxycycline.

Nên dùng viên nén và viên nang Apo-Doxy với nhiều nước ở tư thế đứng hay ngồi thẳng để giảm bớt nguy cơ tổn thương thực quản.

Trong các nhiễm trùng trầm trọng ở người lớn như áp-xe phổi hay viêm xương tủy và nhiễm trùng đường tiểu mạn tính, có thể dùng mỗi ngày một liều đơn 200 mg suốt đợt điều trị. Đối với những nhiễm trùng nặng hơn ở trẻ em, có thể dùng liều đến 2 mg/lb.

Nên tiếp tục điều trị sau khi các triệu chứng và sốt mất đi. Tuy nhiên, nên chú ý rằng các nồng độ kháng khuẩn hữu hiệu thường còn hiện diện 24 đến 36 giờ sau khi ngưng điều trị với Apo-Doxy.

Khi dùng trong các nhiễm trùng Streptococcus, nên điều trị 10 ngày để phòng ngừa sốt thấp khớp hay viêm thận-tiểu cầu.

Đối với điều trị nhiễm lậu cấp, liều khuyến cáo là 200 mg lúc bắt đầu và 100 mg vào buổi tối trước khi ngủ vào ngày đầu tiên, sau đó là 100 mg mỗi ngày hai lần trong 3 ngày.

Đối với điều trị nhiễm trùng niệu đạo không gây biến chứng, nhiễm trùng bên trong cổ tử cung hay âm đạo ở người lớn có liên quan đến Chlamydia trachomatis và Ureaplasma urealyticum : liều dùng là 100 mg theo đường uống, hai lần một ngày, tối thiểu 10 ngày.

Không cần phải thay đổi phác đồ điều trị ở bệnh nhân suy thận.

### **QUÁ LIỀU**

Rửa dạ dày nếu cần.

## **31. APO-PIROXICAM**

APOTEX

c/o NHANTAM

Viên nang 10 mg : lọ 100 viên, lọ 500 viên.

Viên nang 20 mg : lọ 100 viên, lọ 500 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Piroxicam 10 mg

cho 1 viên

Piroxicam 20 mg

### **DƯỢC LỰC**

Apo-Piroxicam (piroxicam) là một thuốc kháng viêm không steroid có tính giảm đau và hạ sốt. Cơ chế tác động của thuốc vẫn chưa được biết rõ ràng. Piroxicam ức chế tác động của men tổng hợp prostaglandin. Sinh tổng hợp prostaglandin giảm có thể giải thích phần nào tác dụng kháng viêm của thuốc. Piroxicam không tác động bằng cách kích thích tuyến yên-thượng thận.

Trong viêm khớp dạng thấp, hiệu quả của piroxicam 20 mg mỗi ngày cũng tương tự như 4,2 g acetylsalicylic acid mỗi ngày.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Piroxicam được hấp thu tốt theo đường uống. Mức độ và tốc độ hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn hay các thuốc kháng acid. Khi dùng thuốc hàng ngày, nồng độ trong huyết tương gia tăng trong vòng 5 đến 7 ngày để đạt đến trạng thái ổn định. Nồng độ ổn định này không tăng lên khi tiếp tục dùng thuốc đều đặn hàng ngày.

Một nghiên cứu sinh khả dụng dùng liều đơn (20 mg) được thực hiện bởi Richardson và cộng sự để khảo sát sự khác biệt liên quan đến tuổi tác và giới tính trên dược động học của piroxicam, người ta thấy rằng phụ nữ lớn tuổi (62-75 tuổi) thanh thải piroxicam thấp hơn 33% so với phụ nữ trẻ tuổi (20-31 tuổi), và có thời gian bán hủy tương ứng là 61,7 và 44,9 giờ. Không có khác biệt đáng kể về tốc độ thanh thải giữa nam giới trẻ tuổi và lớn tuổi. Nồng độ ổn định trong huyết tương ước lượng được là 5,7, 5,4 và 5,7 mg/ml ở phụ nữ trẻ tuổi, nam giới trẻ tuổi và nam giới lớn tuổi so với 9,3 mg/ml ở phụ nữ lớn tuổi. Kết quả này mâu thuẫn với nghiên cứu của Hobbs và cộng sự và Woolf và cộng sự - hai tác giả này đã kết luận rằng tuổi tác không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên sự thanh thải và nồng độ ở trạng thái ổn định của piroxicam.

Piroxicam được chuyển hóa rộng rãi và dưới 5% liều dùng hàng ngày đào thải dưới dạng không thay đổi trong phân và nước tiểu. Đường chuyển hóa chủ yếu là hydroxyl hóa vòng pyridyl, sau đó là sự liên hợp với acid glucuronic và đào thải qua nước tiểu. Khoảng 5% liều dùng được đào

thải và chuyển hóa dưới dạng saccharin.

Quan sát trong 4 ngày ở hai mươi người đàn ông khỏe mạnh dùng 20 mg piroxicam mỗi ngày dùng liều đơn hoặc chia làm nhiều lần cho thấy giảm đáng kể lượng máu mất trung bình trong phân so với 10 người đàn ông khỏe mạnh dùng 3,9 g acetylsalicylic acid mỗi ngày.

Nghiên cứu sinh khả dụng được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh. Tốc độ và mức độ hấp thu sau một liều đơn 20 mg của Feldene 10 mg và Apo-Piroxicam 10 mg ; và của Feldene 20 mg và Apo-Piroxicam 20 mg đã được xác định và so sánh. Kết quả có thể được tóm tắt như sau :

	Feldene 10 mg	Apo-Piroxicam 10 mg	% sai biệt
ACU 0-119 (mg.giờ/ml)	112,96	113,66	+0,6
Cmax (mg/ml)	2,13	2,08	-2,2
Tmax (giờ)	1,8	2,7	+45,8
t <sub>1/2</sub> (giờ)	50,8	55,1	+ 8,5
	Feldene 20 mg	Apo-Piroxicam 20 mg	% sai biệt
ACU 0-119 (mg.giờ/ml)	119,42	113,84	-4,7
Cmax (mg/ml)	2,17	2,13	-6,0
Tmax (giờ)	2,6	2,4	-8,1
t <sub>1/2</sub> (giờ)	52,3	52,1	-0,4

Kết luận : Sinh khả dụng của Apo-Piroxicam và Feldene đã được đánh giá bằng cách so sánh vận tốc và mức độ hấp thu thuốc. Theo những số liệu của nghiên cứu này, có thể kết luận rằng Apo-Piroxicam và Feldene là tương đương về mặt sinh học và do đó, tương đương với nhau trên lâm sàng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Apo-Piroxicam (piroxicam) được chỉ định điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp (bệnh khớp thoái hóa) và viêm dính đốt sống.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Apo-Piroxicam chống chỉ định trên tất cả các bệnh nhân có tiền sử vừa mới hay tái phát loét dạ dày tá tràng hay viêm tiến triển trên đường tiêu hóa.

Piroxicam chống chỉ định trên những bệnh nhân nghi ngờ hay có quá mẫn đã biết với thuốc. Không nên sử dụng piroxicam cho những bệnh nhân bị cơn hen cấp, nổi mào đay, viêm mũi hay các biểu hiện dị ứng khác bị kích động bởi acetylsalicylic acid hay các thuốc kháng viêm không steroid khác. Đã có phản ứng dạng phản vệ gây tử vong ở những bệnh nhân này.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Loét dạ dày, tá tràng thủng và xuất huyết tiêu hóa, đôi khi trầm trọng và thỉnh thoảng gây tử vong đã được báo cáo trong quá trình điều trị với các kháng viêm không steroid trong đó có piroxicam.

Nên dùng Apo-Piroxicam (piroxicam) cùng với sự theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có khuynh hướng bị kích ứng đường tiêu hóa, đặc biệt là những người có tiền sử loét dạ dày tá tràng, có túi thừa hay các bệnh viêm khác của đường tiêu hóa. Trong những trường hợp như vậy, bác sĩ phải cân nhắc giữa lợi ích trị liệu và các nguy cơ có thể xảy ra.

Bệnh nhân dùng các thuốc kháng viêm không steroid trong đó có piroxicam nên được hướng dẫn phải đến khám bác sĩ ngay trong trường hợp có triệu chứng hay dấu hiệu nào có thể nghi ngờ đến loét dạ dày hay xuất huyết tiêu hóa. Các phản ứng này có thể xuất hiện mà không có triệu chứng báo trước tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình trị liệu.

Bệnh nhân già, yếu ớt và suy kiệt có vẻ như có nguy cơ bị nhiều tác dụng ngoại ý do thuốc kháng viêm không steroid hơn. Đối với những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều 10 mg/ngày và gia tăng cho đến 20 mg/ngày nếu cần thiết. Nên đặc biệt cẩn thận theo dõi những bệnh nhân này về khả năng xảy ra tác dụng ngoại ý.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ loét dạ dày tá tràng với liều tối đa được khuyến cáo 20 mg piroxicam là 1,8%. Liều cao hơn đi kèm với tỷ lệ loét và kích ứng tiêu hóa. Do đó, không nên dùng liều cao hơn 20 mg.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do ở người già có nguy cơ bị nhiều tác dụng phụ do thuốc kháng viêm không steroid và bệnh nhân lớn tuổi, yếu ớt và suy kiệt kém chịu đựng tác dụng phụ trên đường tiêu hóa hơn, nên xem xét dùng liều khởi đầu thấp hơn thông thường và chỉ gia tăng liều nếu các triệu chứng không còn kiểm soát được. Nên theo dõi những bệnh nhân này cẩn thận.

Hệ tiêu hóa : Nếu nghi ngờ hay đã xác định loét dạ dày tá tràng, hoặc có xuất huyết hay thủng đường tiêu hóa, nên ngưng thuốc, áp dụng những trị liệu thích hợp và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

Không có bằng chứng xác định rằng sử dụng đồng thời chất đối kháng thụ thể histamine H<sub>2</sub> và/hoặc thuốc kháng acid sẽ ngăn ngừa tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa hay cho phép tiếp tục dùng piroxicam nếu các phản ứng này xuất hiện.

Chức năng thận : Giống như những thuốc kháng viêm không steroid khác, sử dụng piroxicam lâu ngày trên thú vật làm hoại tử nhú thận và các bệnh lý bất thường khác trên thận. Ở người, đã có những báo cáo viêm thận mô kẽ cấp tính với chứng tiểu ra máu, tiểu protein và đôi khi có



hội chứng thận hư.

Dạng thứ nhì của độc tính trên thận đã được quan sát thấy ở bệnh nhân có bệnh lý trước ở thận làm giảm tưới máu thận hay giảm thể tích máu, khi các prostaglandin thận đóng vai trò hỗ trợ trong việc duy trì tưới máu. Ở những bệnh nhân này, thuốc kháng viêm không steroid có thể gây giảm tạo thành prostaglandin phụ thuộc liều lượng và có thể gia tăng chứng suy thận mất bù. Bệnh nhân có nhiều nguy cơ xảy ra phản ứng này là những người bị suy thận, suy tim, suy gan, đang dùng thuốc lợi tiểu, và người già. Thông thường, việc ngưng thuốc kháng viêm không steroid sẽ phục hồi được tình trạng ban đầu.

Piroxicam và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua thận (dưới 5% liều hàng ngày được đào thải dưới dạng không đổi) do đó nên cẩn thận khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận. Trong những trường hợp này, nên dùng liều Apo-Piroxicam thấp hơn và theo dõi bệnh nhân thật cẩn thận. Hơn nữa, các thay đổi có thể hồi phục trên chức năng thận, viêm thận kẽ, viêm cầu thận, hoại tử nhú thận và hội chứng thận hư cũng đã được báo cáo với piroxicam. Nên định kỳ kiểm tra chức năng thận khi điều trị lâu ngày.

Chức năng gan : Với piroxicam, cũng như các thuốc kháng viêm không steroid khác, có thể xảy ra sự gia tăng không rõ ràng của một hay nhiều test chức năng gan ở tỷ lệ đến 15% bệnh nhân. Các bất thường này có thể tiến triển, có thể kéo dài không thay đổi hay chỉ thoáng qua trong quá trình tiếp tục dùng thuốc. Xét nghiệm SGPT (ALT) có lẽ là chỉ thị nhạy nhất của hoạt động chức năng gan. Gia tăng đáng kể (gấp 3 lần giới hạn trên bình thường) của SGOT và SGPT (AST) xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng. Một bệnh nhân có triệu chứng và/hoặc dấu hiệu suy gan hay có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường nên được khám cẩn thận để tìm bằng chứng của phản ứng gan nặng khi điều trị với piroxicam. Phản ứng gan trầm trọng bao gồm vàng da và những trường hợp viêm gan gây tử vong đã được báo cáo xuất hiện với piroxicam. Mặc dù những phản ứng này rất hiếm nhưng nếu các kết quả xét nghiệm chức năng gan vẫn dương tính hoặc xấu hơn, nếu phát triển những dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh gan, hay nếu có biểu hiện toàn thân (như tăng bạch cầu ái toan, nổi ban...) nên ngưng piroxicam (xem thêm Tác dụng ngoại ý).

Trong quá trình dùng thuốc kéo dài, nên làm xét nghiệm chức năng gan định kỳ. Nếu cần phải dùng thuốc khi suy gan, cần theo dõi thật chặt chẽ.

Cân bằng nước và chất điện giải : Giữ nước và phù đã được quan sát ở 2% bệnh nhân được điều trị với piroxicam. Do đó, cũng như nhiều thuốc kháng viêm không steroid khác, nên lưu ý đến khả năng gây suy tim xung huyết trên bệnh nhân lớn tuổi hay người có suy yếu chức năng tim. Nên dùng Apo-Piroxicam cẩn thận ở bệnh nhân suy tim, cao huyết áp hay những tình trạng dẫn đến khả năng ứ nước, do sự sử dụng thuốc có thể làm nặng hơn.

Nên theo dõi định kỳ chất điện giải trong huyết thanh khi điều trị dài ngày, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ.

Huyết học : Các thuốc ức chế sinh tổng hợp prostaglandin ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu ở

một vài mức độ ; do đó, bệnh nhân có thể bị tác động bất lợi do tác động này nên được theo dõi cẩn thận khi điều trị với Apo-Piroxicam.

Mặc dù với liều khuyến cáo 20 mg/ngày piroxicam không làm tăng lượng máu trong phân do kích ứng dạ dày-ruột, khoảng 4% bệnh nhân được điều trị với piroxicam riêng rẽ hay dùng phối hợp với acetylsalicylic acid, đã quan sát được giảm hemoglobin và hematocrit. Do đó, nên định kỳ kiểm tra các giá trị này nếu có dấu hiệu hay triệu chứng thiếu máu.

Hiếm khi có loạn tạo máu liên quan đến sự sử dụng thuốc kháng viêm không steroid nhưng cũng có thể đi kèm với các hệ quả trầm trọng khác.

Nhiễm khuẩn : Cũng giống như các kháng viêm không steroid khác, piroxicam có thể che khuất các dấu hiệu của nhiễm khuẩn.

Nhãn khoa : Nhìn mờ hay giảm thị lực đã được báo cáo xuất hiện khi dùng piroxicam và các thuốc kháng viêm không steroid khác. Nếu xuất hiện các triệu chứng này, nên ngưng thuốc và khám mắt ; nên khám mắt định kỳ trên các bệnh nhân dùng thuốc lâu ngày.

Phản ứng quá mẫn : Sự kết hợp các dấu hiệu và/hoặc triệu chứng trên da và dị ứng gợi ý đến bệnh huyết thanh đôi khi xảy ra khi dùng piroxicam. Các triệu chứng này bao gồm : đau khớp, ngứa ngáy, sốt, mệt mỏi và nổi ban bao gồm phản ứng bóng nước-mụn nước và viêm da tróc vảy.

Sử dụng trên trẻ em : Apo-Piroxicam không nên sử dụng cho trẻ em dưới 16 tuổi do chưa xác định được liều lượng và chỉ định trong trường hợp này.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Giống như các thuốc ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin, piroxicam làm tăng tỷ lệ đẻ khó và kéo dài quá trình sinh ở thú vật có thai khi dùng cuối thai kỳ. Độc tính trên đường tiêu hóa gia tăng ở phụ nữ có thai ba tháng cuối khi so sánh với phụ nữ không có thai và có thai ba tháng đầu.

Không nên dùng Apo-Piroxicam cho bà mẹ nuôi con bú theo các nghiên cứu trên thú vật và vì tính an toàn của thuốc trên người chưa được xác định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Acetyl salicylic acid và các kháng viêm không steroid khác : Nồng độ piroxicam trong huyết tương giảm khoảng 80% giá trị bình thường khi dùng piroxicam kết hợp với acetylsalicylic acid (3900 mg/ngày), nhưng dùng đồng thời kháng acid không có ảnh hưởng lên nồng độ piroxicam trong huyết tương.

Không nên sử dụng piroxicam với acid acetylsalicylic hay các kháng viêm không steroid khác do không có số liệu chứng minh tác dụng đồng vận và có khả năng gia tăng tác dụng ngoại ý.

- Thuốc chống đông : Piroxicam gắn kết chặt chẽ với protein, và do đó có thể thay thế chỗ của các thuốc gắn kết với protein khác. Mặc dù không xảy ra tác dụng này trong nghiên cứu in vitro với thuốc chống đông loại coumarine, tương tác với thuốc chống đông loại coumarine với piroxicam đã được báo cáo trong quá trình đưa thuốc lưu hành trên thị trường. Do đó, bác sĩ

nên theo dõi bệnh nhân thật cẩn thận về nhu cầu thay đổi liều lượng khi dùng piroxicam với thuốc chống đông loại coumarine hay các thuốc có gắn kết cao với protein khác.

- Lithium : Các tác nhân kháng viêm không steroid trong đó có piroxicam được báo cáo làm gia tăng nồng độ ổn định lithium trong huyết tương. Nên kiểm soát nồng độ lithium trong huyết tương khi khởi đầu dùng, điều chỉnh liều và ngưng dùng piroxicam.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất với kháng viêm không steroid là trên đường tiêu hóa, trong đó loét dạ dày tá tràng, có hay không có xuất huyết là trầm trọng nhất. Đôi khi có tử vong, đặc biệt là ở người già.

Tỷ lệ tác dụng ngoại ý với piroxicam dựa trên thử nghiệm lâm sàng bao gồm khoảng 2300 bệnh nhân, trong đó có khoảng 400 người đã được điều trị hơn 1 năm và 170 người đã được điều trị hơn 2 năm. Khoảng 30% tổng số bệnh nhân dùng 20 mg piroxicam mỗi ngày đã bị tác dụng ngoại ý. Các triệu chứng trên đường tiêu hóa là tác dụng ngoại ý nổi bật nhất xuất hiện trên khoảng 20% bệnh nhân mà trong hầu hết các trường hợp không làm ảnh hưởng đến đợt trị liệu. Trong số những bệnh nhân bị tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa, khoảng 5% ngưng dùng thuốc với tỷ lệ loét dạ dày tá tràng nói chung vào khoảng 1%.

Ngoài các triệu chứng trên đường tiêu hóa, phù nề, chóng mặt, nhức đầu, thay đổi trên các thông số huyết học và nổi ban đã được báo cáo xuất hiện trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân. Soi đáy mắt và khám mắt bằng đèn khe không cho thấy có bằng chứng thay đổi trên mắt ở 205 bệnh nhân được trị liệu từ 3 đến 24 tháng.

Tiêu hóa (17,4%) : đau thượng vị (6,4%), buồn nôn (4,1%), táo bón (2,4%), bụng khó chịu (2,2%), trướng bụng (2,1%), tiêu chảy (1,8%), đau bụng (1,5%), khó tiêu (1,3%), chán ăn (1,2%) ; loét dạ dày (khoảng 1%) ; viêm miệng, buồn nôn, nôn ra máu, phân có máu đen, xuất huyết tiêu hóa và thủng (xem Chú ý đề phòng), khô miệng, viêm tụy, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Dị ứng (< 1%) : phản vệ, co thắt phế quản, nổi mào đay/phù mạch, viêm mạch, bệnh huyết thanh (xem Thận trọng lúc dùng), mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Hệ thần kinh trung ương (5%) : nhức đầu (1,8%), khó ở (1,0%) ; chóng mặt, buồn ngủ/an thần, choáng váng, trầm cảm, ảo giác, mất ngủ, lo lắng, dị cảm, thay đổi tính tình, giấc mơ bất thường, lú lẫn tâm thần, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Da (2,0%) : nổi ban da (2,0%), ngứa ngáy, ban đỏ, bầm tím, tróc vảy da, viêm da tróc vảy, ban đỏ đa dạng, hoại tử nhiễm độc da, phản ứng mụn nước-bong nước trên da, bong móng, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng da dị ứng ánh sáng, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Tim mạch/hô hấp (1%) : phù nề (xem Thận trọng lúc dùng), các tác dụng ngoại ý sau xuất hiện

với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị : cao huyết áp, đánh trống ngực, khó thở, suy tim sung huyết nặng hơn (xem Thận trọng lúc dùng), tăng đau thắt ngực.

Giác quan (1%) : ù tai (khoảng 1%); nhìn mờ, kích ứng/sưng mắt, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Huyết học (15%) : giảm hemoglobin (4,6%) và hematocrit (4,2%) (xem Thận trọng lúc dùng), giảm tiểu cầu (2,4%), tăng bạch cầu ái toan (1,8%), tăng bạch cầu (1,7%), tăng bạch cầu ưa base (1,7%), giảm bạch cầu (1,4%) ; nổi ban đốm xuất huyết, bầm máu, suy tủy bao gồm thiếu máu bất sản, chảy máu cam, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Thận (1%) : phù nề (1,6%) (xem Thận trọng lúc dùng) ; khó tiểu, tiểu máu, tiểu protein, viêm thận mô kẽ, suy thận, hoại tử nhú thận, tăng kali huyết, viêm cầu thận, hội chứng thận hư (xem Thận trọng lúc dùng), mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Gan (< 1%) : vàng da, viêm gan, bất thường chức năng gan (xem Thận trọng lúc dùng), mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Chuyển hóa (< 1%) : hạ đường huyết, tăng đường huyết, tăng/giảm cân, mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Các tác dụng ngoại ý khác (< 1%) : đổ mồ hôi, đau (quặn), sốt, hội chứng dạng cúm (xem Thận trọng lúc dùng), suy yếu mỗi tác dụng ngoại ý xuất hiện với tỷ lệ dưới 1% số bệnh nhân được điều trị.

Thêm vào đó, một số ít báo cáo còn nêu ra tình trạng chậm lành vết thương, viêm tĩnh mạch huyết khối, bệnh pemphigus, rụng tóc, đau vú, giảm hay mất tình dục, bất lực, tiểu thường xuyên, giảm tiểu, đa kinh, mất trí nhớ, lo lắng, rung rẩy, điếc, khát nước, ớn lạnh, tăng cảm giác thèm ăn, ngồi nằm không yên, tim nhanh, bưng mặt, đổi màu răng, viêm lưỡi, đau ngực, và tác nhân kháng nhân dương tính (ANA) ; chưa xác định được mối liên hệ nhân quả cho các phản ứng phụ hiếm nêu trên.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong viêm khớp dạng thấp và viêm dính đốt sống, nên bắt đầu trị liệu với Apo-Piroxicam (piroxicam) với liều đơn duy nhất 20 mg mỗi ngày. Nếu muốn, có thể dùng 10 mg hai lần mỗi ngày. Hầu hết các bệnh nhân duy trì với liều 20 mg. Một số tương đối ít có thể duy trì với 10 mg mỗi ngày.

Trong viêm xương khớp, liều Apo-Piroxicam (piroxicam) bắt đầu là 20 mg mỗi ngày một lần. Nếu muốn có thể chia làm 10 mg hai lần mỗi ngày. Liều duy trì thông thường là 10-20 mg mỗi ngày.

Do nguy cơ gia tăng độc tính trên người già, yếu ớt và suy kiệt hay bệnh nhân suy thận, nên dùng liều khởi đầu 10 mg/ngày. Liều có thể gia tăng đến 20 mg/ngày nếu cần thiết (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng). Phải theo dõi cẩn thận những bệnh nhân như trên.

Không nên dùng Apo-Piroxicam (piroxicam) với liều cao hơn 20 mg do nguy cơ gia tăng tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa.

### **QUÁ LIỀU**

Một vài trường hợp quá liều (đến 1800 mg) đã được báo cáo và có hồi phục hoàn toàn. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm buồn nôn, đau bụng, loét nhẹ dạ dày tá tràng ở nhiều nơi, xuất huyết tiêu hóa.

Không biết được chất giải độc đặc hiệu cho piroxicam. Nên áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Dùng than hoạt tính có thể làm giảm hấp thu của thuốc, do đó làm giảm lượng thuốc quá liều.

## **32. APO-RANITIDINE**

### **APOTEX**

**c/o NHANTAM**

**Viên nén bao phim 150 mg :** lọ 12 viên, lọ 56 viên, lọ 100 viên và lọ 500 viên.

**Viên nang 300 mg :** lọ 100 viên, lọ 500 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên nén	
Ranitidine hydrochloride	150 mg
cho 1 viên nang	
Ranitidine hydrochloride	300 mg

### **DƯỢC LỰC**

Ranitidine là một chất đối kháng thụ thể histamin H<sub>2</sub> có tính chọn lọc cao và là một thuốc ức chế tiết acid dịch vị mạnh. Do đó, ranitidine ức chế cả sự tiết dịch vị của tế bào nền và tiết acid do histamin, pentagastrin và các chất gây tiết khác. Trên cơ sở khối lượng, ranitidine mạnh hơn cimetidine trong khoảng từ 4 đến 9 lần. Sự ức chế tiết acid dạ dày đã quan sát được qua việc dùng ranitidine theo đường tĩnh mạch, cho vào tá tràng và theo đường uống. Tác động ức chế này phụ thuộc vào liều lượng với đáp ứng tối đa đạt được với liều uống 150 mg.

Sự tiết pepsin cũng bị ức chế tuy nhiên sự tiết của niêm dịch dạ dày không bị ảnh hưởng.

Ranitidine không làm thay đổi sự tiết bicarbonate hay men tụy đáp ứng với secretin và pancreozymin.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ranitidine được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 2 đến 3 giờ. Nồng độ trong huyết tương không bị ảnh hưởng đáng kể khi có thức ăn ở dạ dày tại thời điểm uống hay khi có sự hiện diện của các thuốc kháng acid.

Khả dụng sinh học của ranitidine dùng theo đường uống vào khoảng 50%. Sự gắn kết protein với ranitidine ở người vào trong khoảng 10 đến 19%. Thời gian bán hủy đào thải vào khoảng 3 giờ. Đường đào thải chủ yếu là nước tiểu (tỷ lệ đào thải trong nước tiểu của ranitidine dạng tự do và chuyển hóa trong 24 giờ sau khi uống một liều 100 mg là vào khoảng 33%).

Có một mối tương quan tuyến tính giữa liều lượng (lên tới 150 mg) và tác dụng ức chế tiết acid dạ dày. Nồng độ ranitidine trong huyết tương là 93,6 ng/ml (trong khoảng 48-125) có tác động ức chế sự tiết acid dạ dày được kích thích vào khoảng 50%. IC<sub>50</sub> của ranitidine ở vào khoảng 100 ng/ml. Khi uống 150 mg ranitidine, nồng độ huyết tương vượt quá IC<sub>50</sub> (100 ng/ml) kéo dài hơn 8 giờ và sau 12 giờ, nồng độ huyết tương vẫn còn đủ cao để cho tác dụng ức chế sự tiết acid dạ dày. Ở bệnh nhân loét tá tràng, uống 150 mg ranitidine mỗi 12 giờ làm giảm đáng kể hoạt tính ion hydrogen trung bình trong 24 giờ đến 69% và lượng acid dạ dày tiết ra vào ban đêm đến 90%. Nồng độ hữu hiệu trong máu của ranitidine duy trì qua 24 giờ với một liều đơn duy nhất 300 mg hay 150 mg hai lần mỗi ngày.

Mặc khác, tính theo độ acid trong 24 giờ và lượng acid tiết ra vào ban đêm, 150 mg ranitidine dùng hai lần mỗi ngày ưu việt hơn 200 mg cimetidine ba lần mỗi ngày và 400 mg vào buổi tối (với  $p < 0,001$  và  $0,05$  tương ứng).

Ở người tình nguyện sử dụng ranitidine, không có báo cáo về tác dụng ngoại ý đáng kể trên đường tiêu hóa hay hệ thần kinh trung ương; hơn nữa, nhịp tim, huyết áp, điện tâm đồ và điện não đồ không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng ranitidine.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân, ranitidine không ảnh hưởng nồng độ trong huyết tương của các nội tiết tố sau : cortisol, testosterone, oestrogen, GH, FSH, LH, TSH, aldosterone hay gastrin - mặc dù cũng như cimetidine, ranitidine làm giảm lượng vasopressin tiết ra. Điều trị với liều 150 mg ranitidine hai lần mỗi ngày đến 6 tuần không làm ảnh hưởng trực hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn, buồng trứng hay thượng thận.

Với liều tiêm tĩnh mạch 50 mg ranitidine không có tác dụng trên nồng độ prolactin. Chỉ với liều tiêm tĩnh mạch 300 mg mới thấy có sự tăng tiết prolactin, tương tự như tác dụng sinh ra do liều 200 mg cimetidine tiêm tĩnh mạch.

So sánh khả dụng sinh học : Các nghiên cứu khả dụng sinh học được thực hiện ở người tình nguyện nam giới bình thường. Mức độ và vận tốc hấp thu sau một liều đơn uống 150 mg Zantac và 150 mg Apo-Ranitidine được đo lường và so sánh. Tóm lược kết quả như sau :

	Zantac 150 mg	Apo- Ranitidine 150 mg	% sai biệt
--	---------------	------------------------	------------

ACU 0-12 (ng.giờ/ml)	2041	2186	+7,1
AUC 0-inf. (ng.giờ/ml)	2107	2243	+6,5
Cmax (ng/ml)	466	478	+2,6
Tmax (giờ)	2,8	2,8	0,0
t <sub>1/2</sub> (giờ)	2,6	2,5	-3,8

Kết luận : Sinh khả dụng của Apo-Ranitidine và Zantac đã được đánh giá bằng cách so sánh vận tốc và mức độ hấp thu thuốc. Theo những số liệu của nghiên cứu này, có thể kết luận rằng Apo-Ranitidine và Zantac là tương đương về mặt sinh học và do đó, tương đương với nhau trên lâm sàng

Nồng độ tối đa trong huyết tương quan sát được trong từ 1 đến 4 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Apo-Ranitidine (ranitidine) được chỉ định trong :

- Điều trị ngắn hạn loét tá tràng tiến triển.
- Điều trị duy trì ở bệnh nhân loét tá tràng sau khi đã lành vết loét cấp.
- Điều trị tình trạng tăng tiết quá độ bệnh lý (như hội chứng Zollinger-Ellison và bệnh tương bào hệ thống.
- Điều trị ngắn hạn loét dạ dày lành tính tiến triển.
- Điều trị bệnh hồi lưu thực quản dạ dày.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ranitidine chống chỉ định ở bệnh nhân đã biết có quá mẫn với thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Loét dạ dày : Điều trị với một chất đối kháng histamine có thể che khuất các triệu chứng đi kèm với carcinome dạ dày và do đó có thể làm trì hoãn chẩn đoán bệnh. Do đó, khi nghi là loét dạ dày, khả năng ác tính phải được loại bỏ trước khi bắt đầu điều trị với Apo-Ranitidine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận : Ranitidine được đào thải qua thận và khi suy thận nặng, nồng độ ranitidine trong huyết tương được gia tăng và kéo dài. Do đó, khi có suy thận nặng, bác sĩ nên giảm một nửa liều.

Sử dụng cho trẻ em : Kinh nghiệm sử dụng ranitidine ở trẻ em rất giới hạn và vẫn chưa khảo sát đầy đủ trên lâm sàng. Tuy nhiên, thuốc cũng đã được sử dụng tốt ở trẻ em trong độ tuổi 8-18 với liều tối đa đến 150 mg hai lần mỗi ngày mà không gây tác dụng ngoại ý.

Tương tác với các thuốc khác : Mặc dù ranitidine được báo cáo là gắn kết yếu với cytochrome P450 in vitro, với liều khuyến cáo thuốc không ức chế tác động của oxygenase gắn kết

cytochrome P450 ở gan. Trong y văn đã có những báo cáo trái ngược nhau về các tương tác có thể xảy ra với ranitidine và một vài loại thuốc khác, ý nghĩa lâm sàng của các báo cáo này không nhiều. Trong số những thuốc được nghiên cứu có warfarin, diazepam, metoprolol và nifedipine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa xác định được tính an toàn của Apo-Ranitidine (ranitidine) trong điều trị các bệnh cần phải giảm sự tiết acid dạ dày trong thai kỳ. Các nghiên cứu về tính sinh sản thực hiện ở chuột cống và thỏ không cho thấy bằng chứng gì về giảm khả năng sinh sản cũng như nguy hại đến thai nhi do ranitidine. Nếu cần thiết phải dùng ranitidine, phải cân nhắc lợi ích của thuốc với các nguy cơ có thể xảy ra cho bệnh nhân và thai nhi.

Ranitidine tiết qua sữa nhưng ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa được khảo sát đầy đủ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhức đầu, nổi ban, chóng mặt, táo bón, tiêu chảy và buồn nôn đã được báo cáo xuất hiện ở một số rất ít bệnh nhân được điều trị với thuốc nhưng cũng xảy ra ở những người dùng giả dược. Một vài bệnh nhân sau khi bị tác dụng phụ lại dùng thử trở lại ranitidine đã bị tái phát nổi ban da, nhức đầu hay chóng mặt.

Đã có báo cáo về một vài trường hợp gia tăng transaminase huyết thanh và g-glutamine transpeptidase nhưng đã trở về tình trạng bình thường trong cả hai trường hợp tiếp tục trị liệu hay ngưng thuốc. Trong nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm gần 2500 bệnh nhân, không có khác biệt giữa tỷ lệ gia tăng SGOT và SGPT ở nhóm bệnh nhân được điều trị với ranitidine và nhóm bệnh nhân dùng giả dược. Các trường hợp viêm gan hiếm khi xảy ra cũng đã được báo cáo, nhưng căn bệnh này cũng thoáng qua và không xác định được mối liên hệ nhân quả với sự sử dụng thuốc.

Phản ứng dạng phản vệ (phản vệ, nổi mề đay, phù mạch thần kinh, co thắt phế quản) hiếm khi xuất hiện khi dùng ranitidine theo đường uống và đường tiêm. Đôi khi các phản ứng này cũng xuất hiện sau một liều đơn duy nhất.

Giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu đã xuất hiện trên một vài bệnh nhân. Các xét nghiệm huyết học và trên thận không cho thấy bất thường nào liên quan với thuốc.

Không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào về chức năng nội tiết hay tuyến sinh dục được báo cáo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Người lớn :**

Loét tá tràng, loét dạ dày lành tính : một liều 300 mg hay hai viên 150 mg mỗi ngày một lần vào lúc đi ngủ.

Trong hầu hết các trường hợp, vết loét lành trong vòng 4 tuần. Trên một số ít bệnh nhân có vết loét chưa lành hoàn toàn có thể đáp ứng với một đợt điều trị kế tiếp.

Điều trị duy trì : Bệnh nhân đáp ứng với điều trị ngắn hạn này, đặc biệt là những người có tiền sử loét tái phát, có thể kéo dài trị liệu duy trì với liều thấp hơn là 150 mg lúc đi ngủ.



Tình trạng tăng tiết bệnh lý (như hội chứng Zollinger-Ellison) : 150 mg hai lần mỗi ngày. Ở một vài bệnh nhân có thể cần phải dùng liều 150 mg nhiều lần hơn trong ngày. Nên điều chỉnh liều lượng theo tình trạng của từng bệnh nhân và tiếp tục trị liệu khi có chỉ định lâm sàng. Liều 6 g/ngày đã được sử dụng ở bệnh nhân nặng.

Bệnh hồi lưu thực quản-dạ dày : 150 mg hai lần mỗi ngày vào buổi sáng và trước khi nghỉ ngơi hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ.

**Trẻ em :**

Kinh nghiệm với ranitidine ở trẻ em còn giới hạn và vẫn chưa được khảo sát đầy đủ trên các nghiên cứu lâm sàng (xem Thận trọng lúc dùng).

**QUÁ LIỀU**

Không có tai biến đặc biệt nào xảy ra khi dùng quá liều ranitidine. Nên áp dụng trị liệu triệu chứng và hỗ trợ thích hợp. Nếu cần thiết, có thể loại thuốc ra khỏi huyết tương bằng phương pháp lọc máu.

### 33. APRANAX

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên bao 275 mg : hộp 10 viên.

Viên bao 550 mg : hộp 16 viên.

Tọa dược 550 mg : hộp 15 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Naproxène sodique	275 mg
cho 1 viên	
Naproxène sodique	550 mg
cho 1 tọa dược	
Naproxène sodique	550 mg

**DƯỢC LỰC**

Apranax có đặc tính giảm đau, kháng viêm và hạ sốt mạnh. Naproxène sodique là dẫn xuất không stéroïde của acide propionique, ức chế sinh tổng hợp của prostaglandine. Hoạt chất chính dưới dạng muối Na được hấp thu nhanh và hoàn toàn, và tác dụng giảm đau xảy ra nhanh, sau khi uống thuốc khoảng 15 đến 30 phút.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Naproxène sodique đạt nồng độ đáng kể trong huyết tương sau 20 phút, và đạt nồng độ tối đa sau khi uống thuốc khoảng 1-2 giờ.

Thức ăn không gây ảnh hưởng đến tiến trình hấp thu của thuốc.

Phân phối :

Lượng hoạt chất gắn với protéine huyết tương là 99%.

Chuyển hóa/Đào thải :

Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 13 giờ. Khoảng 95% liều dùng được đào thải trong nước tiểu dưới dạng naproxène không đổi, chất chuyển hóa 6-desméthyl naproxène không có hoạt tính hoặc dạng liên hợp của naproxène.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm các cơn đau từ nhẹ đến trung bình kể cả đau sau khi sinh, đau sau khi đặt vòng tránh thai, đau hậu phẫu, đau do phẫu thuật chỉnh hình, đau bụng kinh nguyên phát, giảm (ngừa) cơn đau nửa đầu. Apranax cũng được chỉ định trong việc điều trị những dấu hiệu từ nhẹ đến trung bình, cấp hay mãn của những chứng viêm cơ xương, viêm mô mềm và goutte cấp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với naproxène hay naproxène sodique.

Vì khả năng gây phản ứng chéo, không nên dùng Apranax ở những bệnh nhân vốn đã sử dụng aspirine hay thuốc kháng viêm không stéroïde khác mà dẫn đến hội chứng suyễn, viêm mũi hay nổi mề đay.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Do chưa có những nghiên cứu đầy đủ về hiệu quả và độ an toàn nên Apranax được khuyên không nên sử dụng ở trẻ em dưới 2 tuổi.
- Apranax không được sử dụng ở bệnh nhân đang bị loét dạ dày, tá tràng tiến triển. Ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa nên theo dõi chặt chẽ khi dùng Apranax.
- Những phản ứng phụ trên đường tiêu hóa có thể xảy ra bất cứ lúc nào với bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng viêm không stéroïde. Nguy cơ xuất hiện những phản ứng phụ này dường như không tùy thuộc vào thời gian điều trị.
- Cho tới nay, những công trình nghiên cứu đều không xác định được thời điểm phát triển nguy cơ loét dạ dày tá tràng và xuất huyết, tuy nhiên ở những bệnh nhân cao tuổi và suy yếu, khả năng dung nạp sự loét và chảy máu ở đường tiêu hóa kém hơn những người khác. Phần lớn những phản ứng phụ đường tiêu hóa gây chết người, có liên quan đến việc sử dụng thuốc

kháng viêm không stéroide ở những bệnh nhân cao tuổi và suy yếu này.

- Apranax làm giảm kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Nên lưu ý đến tác động này khi thời gian chảy máu được xác định. Khi dùng các loại thuốc này, cần phải theo dõi các kết quả xét nghiệm về chức năng gan.

Viên Apranax 275 mg chứa khoảng 25 mg (khoảng 1 mEq) sodium.

Viên Apranax 550 mg chứa khoảng 50 mg (khoảng 2 mEq) sodium.

Điều này cần lưu ý đối với những bệnh nhân đang phải hạn chế sử dụng muối sodium.

Bệnh nhân suy thận :

- Vì naproxène và chất chuyển hóa của nó bị thải trừ chủ yếu (95%) bằng đường thận qua lọc tiểu cầu thận. Do đó phải hết sức thận trọng khi sử dụng Apranax cho những bệnh nhân suy thận, đối với những bệnh nhân này phải kiểm tra créatinine huyết thanh và/hay độ thanh thải créatinine.

- Apranax không được dùng lâu dài ở những bệnh nhân có độ thanh thải créatinine nhỏ hơn 20 ml/phút.

- Ở những trường hợp đặc biệt như : bệnh nhân bị mất nhiều nước ngoại bào, xơ gan, bệnh nhân đang kiêng muối sodium, suy gan sung huyết và bệnh nhân mắc bệnh thận trước đó, cần phải đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng Apranax. Đối với bệnh nhân cao tuổi, chức năng thận vốn đã suy yếu cũng cần phải thận trọng giống như các trường hợp trên. Đối với tất cả bệnh nhân này, việc giảm liều Apranax điều trị hàng ngày cần được xem xét để tránh sự tích tụ quá chất chuyển hóa của Apranax trong cơ thể.

Bệnh nhân suy gan :

Ở bệnh nhân bệnh gan mãn do rượu và có thể còn ở những dạng khác của bệnh xơ gan nữa, nồng độ tổng quát của naproxène trong huyết tương giảm, nhưng nồng độ naproxène không gắn kết lại tăng. Điều khám phá này khiến liều lượng chính xác của naproxène chưa được biết rõ, nhưng tốt nhất chỉ nên sử dụng Apranax ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh nhân cao tuổi :

Những công trình nghiên cứu chứng tỏ rằng mặc dù nồng độ tổng quát của naproxène trong huyết tương không thay đổi nhưng nồng độ của naproxène không gắn kết trong huyết tương tăng ở bệnh nhân cao tuổi. Điều khám phá này khiến liều lượng chính xác của naproxène chưa được biết rõ, nhưng tốt nhất chỉ nên sử dụng Apranax ở liều thấp nhất có hiệu quả.

### **LÚC CÓ THAI**

Do các thử nghiệm trên súc vật cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai, không nên dùng Apranax trong quý 1 và quý 2 của thai kỳ, chỉ trừ khi tuyệt đối cần thiết. Chống chỉ định Apranax ở quý 3 của thai kỳ do có thể gây ức chế sự co bóp tử cung và gây đóng sớm ống động mạch.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Phụ nữ cho con bú không nên dùng Apranax. Naproxène được bài tiết yếu qua sữa mẹ (nồng độ : khoảng 1% nồng độ trong huyết tương).

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do Apranax có mức độ gắn kết cao với protéine huyết tương, nên đánh giá lại liều và theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân được điều trị đồng thời với hydantoine.

Mặc dầu cho đến nay chưa được quan sát thấy trên lâm sàng có tương tác thuốc giữa Apranax và thuốc chống đông máu hoặc các sulfonyleurea, cũng cần phải thận trọng do đã xảy ra tương tác với các thuốc cùng nhóm.

Dùng đồng thời với probénécide sẽ làm tăng nồng độ naproxène trong huyết tương và kéo dài thời gian bán hủy sinh học.

Các tương tác thuốc của Apranax cũng như của các thuốc kháng viêm không stéroïde khác cũng đã được mô tả : giảm tác dụng lợi tiểu của furosémide, giảm thanh thải lithium ở thận, giảm tác dụng hạ huyết áp của propranolol và các thuốc chẹn bêta khác, giảm bài tiết méthotrexate qua thận.

Apranax có thể giao thoa với một vài định lượng 17-cétostéroïde và 5-hydroxyindoacétique trong nước tiểu, nên ngưng tạm thời Apranax 48 giờ trước khi làm xét nghiệm chức năng thận. Apranax gây ức chế có hồi phục sự kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Tác dụng này phải được lưu ý đến khi xác định thời gian chảy máu.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Các tác dụng phụ thông thường nhất : rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị, nhức đầu, buồn nôn, phù ngoại vi nhẹ, ù tai, chóng mặt.

- Những phản ứng phụ hiếm khi xảy ra nhưng đã được ghi nhận : rụng tóc, phản ứng sốc phản vệ với naproxène và những chất có cùng công thức với naproxène sodique, phù mạch, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết, viêm màng não vô khuẩn, loạn chức năng nhận thức, viêm phổi tăng bạch cầu ưa éosine, hoại tử biểu bì, ban đỏ đa dạng, viêm gan, xuất huyết dạ dày-tá tràng và/hay thủng dạ dày-tá tràng, giảm bạch cầu hạt, giảm thính lực, tiểu ra máu, mất khả năng tập trung, mất ngủ, vàng da, bệnh thận, loét dạ dày-tá tràng, loét đường tiêu hóa, viêm da do nhạy cảm với ánh sáng, nổi ban, hội chứng Stevens-Johnson, giảm lượng tiểu cầu, viêm bao tử có loét, viêm mạch, rối loạn thị lực, buồn nôn.

Mặc dù chưa có một nghiên cứu nào về sự giữ muối Na được ghi nhận, nhưng với bệnh nhân có tiền sử bệnh tim có thể có nguy cơ cao khi dùng Apranax.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Liều thông thường :

### **Người lớn :**

n Bệnh viêm thấp khớp và thoái hóa : liều tấn công và trong các cơn cấp tính : 1100 mg/ngày.

Liều duy trì 550-1100 mg/ngày tùy theo cường độ đau.

n Bệnh thấp ngoài khớp, đau sau phẫu thuật và sau chấn thương : thông thường dùng liều hàng ngày 1100 mg tỏ ra có hiệu quả. Liều lượng này phải được đánh giá lại ở từng trường hợp, nhưng không vượt quá 1375 mg/ngày. Liều hàng ngày có thể dùng một lần duy nhất hoặc chia

làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

n Đau bụng kinh : liều khuyến cáo khởi đầu là 550 mg, sau đó là 275 mg mỗi 6-8 giờ trong 3-4 ngày.

n Bệnh goutte : liều khởi đầu là 825 mg, sau đó là 275 mg mỗi 8 giờ cho đến khi cơn đau cấp giảm.

n Đề phòng nhức nửa đầu : liều khuyến cáo là 550 mg, 2 lần/ngày. Nếu dùng thuốc trong vòng 4-6 tuần mà bệnh không thuyên giảm, nên ngưng sử dụng thuốc.

n Trường hợp đau sau khi sinh : liều duy nhất là 550 mg.

n Trường hợp viêm cơ xương, mô mềm từ nhẹ đến trung bình, cấp hay mãn : liều khuyến cáo khởi đầu cho người lớn là 275 mg, 2 lần/ngày (sáng và tối) hay 275 mg buổi sáng và 550 mg buổi tối. Trong thời gian điều trị lâu dài, liều lượng tăng hay giảm tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân.

**Ghi chú :**Không nên bẻ viên Apranax 550 mg.

## 34. APROVEL

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 75 mg : vỉ 14 viên, hộp 2 vỉ.

viên nén 150 mg : vỉ 14 viên, hộp 2 vỉ.

viên nén 300 mg : vỉ 14 viên, hộp 2 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Irbesartan	75 mg
cho 1 viên	
Irbesartan	150 mg
cho 1 viên	
Irbesartan	300 mg

### CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Irbesartan là chất ức chế thụ thể angiotensin II (loại AT<sub>1</sub>) mạnh. Angiotensin II là thành phần

quan trọng của hệ renin-angiotensin và tham dự vào cơ chế sinh lý bệnh của cao huyết áp cũng như chuyển dịch natri. Irbesartan tác động không cần phải qua sự chuyển hóa.

Irbesartan ức chế khả năng co mạch và tiết aldosterone của angiotensin II bằng cách cạnh tranh chọn lọc trên thụ thể AT<sub>1</sub> ở cơ trơn và vỏ thượng thận. Nó không có tác động chủ vận với thụ thể AT<sub>1</sub> và có ái lực mạnh ở thụ thể AT<sub>1</sub> 8500 lần hơn so với thụ thể AT<sub>2</sub> (thụ thể không liên quan đến sự ổn định hệ tim mạch). Irbesartan không ức chế các men của hệ renin-angiotensin (như renin, men chuyển) hay ảnh hưởng đến các thụ thể hormon khác, các kênh ion có tham dự vào việc điều hòa huyết áp và hằng định natri. Irbesartan ức chế thụ thể AT<sub>1</sub> sẽ cắt đứt vòng phản xạ của hệ renin-angiotensin làm tăng renin huyết thanh và angiotensin II. Aldosterone huyết thanh giảm sau khi dùng Irbesartan, tuy nhiên kali huyết tương không thay đổi đáng kể (tăng < 0,1 mEq/L) với liều khuyến cáo.

Irbesartan không ảnh hưởng đến triglycerides, cholesterol hay glucose. Nó cũng không ảnh hưởng đến acid uric huyết thanh hay sự bài tiết acid uric trong nước tiểu.

### **DƯỢC LỰC**

Tác dụng hạ áp của Irbesartan rõ ràng sau liều đầu tiên và giữ vững sau 1-2 tuần, tác dụng tối đa sau 4-6 tuần. Trong các nghiên cứu dài hạn, hiệu quả Irbesartan duy trì hơn 1 năm.

Liều ngày 1 lần tới 900 mg có tác dụng hạ áp phụ thuộc vào liều. Liều 150-300 mg ngày 1 lần làm hạ huyết áp tâm thu và tâm trương tư thế nằm và ngồi sau 24 giờ là 8-13 / 5-8 mmHg, cao hơn giả dược. Tác dụng sau 24 giờ với huyết áp tâm trương và tâm thu là 60-70%. Tác dụng tối ưu trên kiểm soát huyết áp sau 24 giờ đạt được khi chỉ dùng liều ngày 1 lần.

Huyết áp giảm tương đương nhau ở cả tư thế đứng và nằm. Hạ áp tư thế ít xảy ra nhưng cũng như ức chế men chuyển, nó có thể xảy ra trên bệnh nhân giảm thể tích máu hay giảm natri.

Tác dụng hạ áp của Irbesartan cộng lực với lợi tiểu thiazide. Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp với Irbesartan đơn độc, phối hợp với hydrochlorothiazide liều thấp 12,5 mg làm giảm huyết áp tâm thu / tâm trương thêm 7-10 / 3-6 mmHg.

Hiệu quả của Irbesartan không bị ảnh hưởng bởi tuổi và giới. Cũng như sau khi ngưng Irbesartan, huyết áp trở về bình thường. Không ghi nhận hiện tượng tăng vọt huyết áp sau khi ngưng thuốc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Irbesartan có hoạt tính sau khi uống và không cần qua sự chuyển hóa. Sau khi uống, Irbesartan được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Khả dụng sinh học bằng đường uống là 60-80%. Thức ăn không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học. Nồng độ đỉnh đạt được 1,5-2 giờ sau khi uống thuốc. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 96% và ít gắn kết với các thành phần tế bào của máu. Thể tích phân phối là 53-93 lít.

Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch, Irbesartan đánh dấu <sup>14</sup>C, 80-85% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương là do Irbesartan. Irbesartan được chuyển hóa tại gan bằng hiện tượng glucuronide hóa và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính lưu thông trong máu là Irbesartan glucuronide (khoảng

6%). Irbesartan bị oxy hóa chủ yếu bởi men cytochrome P450 CYP2C9, đồng men CYP3A4 ít có tác dụng.

Irbesartan và các chất chuyển hóa được thải qua mật và thận. Khoảng 20% lượng đồng vị phóng xạ  $^{14}\text{C}$  Irbesartan sau khi chích hay uống được phát hiện ở nước tiểu, phần còn lại trong phân.

Dưới 2% Irbesartan được thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

Thời gian bán hủy thải trừ cuối cùng là 11-15 giờ. Tốc độ thanh thải sau khi chích là 157-176 mL/phút, trong đó 3,0-3,5 mL/phút do thận. Irbesartan có dược động học tỉ lệ theo liều. Nồng độ huyết tương ổn định sau 3 ngày, với liều dùng ngày 1 lần.

Khi dùng lặp lại, tỉ lệ tích tụ ở huyết thanh < 20%.

- Trên bệnh nhân cao huyết áp nam và nữ : Nồng độ huyết thanh ở nữ hơi cao hơn nam (11-44%), tuy nhiên sau khi dùng nhiều lần, sẽ không còn khác biệt giữa nam và nữ. Hiệu quả lâm sàng cũng không khác biệt giữa 2 giới.

- Trên người lớn tuổi (65-80 tuổi), huyết áp, chức năng gan thận bình thường : Nồng độ AUC và nồng độ đỉnh Cmax của Irbesartan lớn hơn người trẻ tuổi (18-40 tuổi) 20-50%. Thời gian bán hủy thải trừ tương đương nhau. Tác dụng lâm sàng không khác nhau có ý nghĩa theo tuổi.

- Người da trắng và da đen huyết áp bình thường : Nồng độ AUC và thời gian bán hủy ở người da đen cao hơn da trắng 20-25%. Nồng độ tới Cmax tương đương nhau.

- Ở bệnh nhân suy thận và chạy thận nhân tạo : Dược động học không thay đổi. Irbesartan không bị lọc bởi thận nhân tạo.

- Ở bệnh nhân suy gan do xơ gan nhẹ và trung bình : Dược động học không thay đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị cao huyết áp nguyên phát (dùng đơn liệu pháp hay phối hợp với các thuốc khác).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng nhạy cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Bệnh nhân giảm thể tích máu-hạ áp :

Aprovel hiếm khi gây tụt huyết áp. Cũng như các thuốc ức chế men chuyển, tụt huyết áp triệu chứng có thể xảy ra ở bệnh nhân giảm thể tích máu hay giảm natri do điều trị bằng thuốc lợi tiểu, hay đang theo chế độ ăn kiêng muối hay đang chạy thận nhân tạo. Cần điều chỉnh tình trạng giảm thể tích máu hay giảm natri trước khi điều trị Irbesartan hay phải hạ liều điều trị.

- Tử vong và bệnh tật ở thai nhi/sơ sinh :

Mặc dù không có kinh nghiệm nào về việc dùng Aprovel trên phụ nữ mang thai, việc dùng ức chế men chuyển ở bệnh nhân mang thai ở quý 2 và quý 3 của thai kỳ có thể gây tổn hại và tử vong cho thai nhi. Do vậy, như bất cứ thuốc nào có tác động trực tiếp lên hệ renin-angiotensin-aldosterone, Aprovel không được dùng khi mang thai. Nếu phát hiện đã thụ thai trong khi điều trị, Aprovel phải được ngưng dùng ngay tức thì.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Tổng quát :

Trên một số bệnh nhân nhạy cảm, có thể có thay đổi chức năng thận do hậu quả của việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone. Trên những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân cao huyết áp có hẹp động mạch thận 1 bên hay 2 bên, bệnh nhân suy tim xung huyết nặng), điều trị với các loại thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone sẽ gây ra thiếu niệu và/hay tăng nitơ máu với suy thận cấp và/hay tử vong.

Khả năng có hiệu quả tương tự cũng không được loại trừ khi dùng chất ức chế thụ thể angiotensin II.

- Tương tác thuốc :

Dựa trên kết quả in-vitro, không có tương tác xảy ra khi dùng chung với các thuốc chuyển hóa dựa vào các men cytochrome P450 như CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 hay CYP3A4. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu do CYP2C9. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu tương tác thuốc trên lâm sàng, không ghi nhận được tương tác dược lực học nào đáng kể khi dùng chung với warfarin (là thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9).

Irbesartan cũng không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin hay simvastatin. Dược động học của Irbesartan cũng không ảnh hưởng khi dùng chung với nifedipine hay hydrochlorothiazide.

Theo kinh nghiệm, dùng các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone chung với các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali hay các muối có chứa kali có thể làm tăng kali huyết thanh.

- Khả năng gây ung thư, đột biến gen, vô sinh hay độc cho thai :

Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư khi dùng Irbesartan ở chuột cống với liều tới 500/1000 mg/kg/ngày (chuột đực và cái) và liều 1000 mg/kg/ngày cho chuột nhắt trong 2 năm. So với liều ở người dùng hàng ngày 300 mg, liều ở chuột cống cao gấp 4-25 lần và ở chuột nhắt cao gấp 4-6 lần. Irbesartan không gây đột biến gen trong các thử nghiệm in-vitro (thử nghiệm Ames trên vi trùng, thử nghiệm sửa chữa DNA tế bào gan chuột, thử nghiệm đột biến gen V79 ở tế bào động vật có vú). Irbesartan cũng âm tính trong các thử nghiệm làm chuyển đổi nhiễm sắc thể (thử nghiệm tế bào lympho người in-vitro, nghiên cứu vi nhân ở chuột).

Khả năng sinh sản và thụ thai cũng không bị ảnh hưởng trên các thử nghiệm ở chuột đực và cái với liều uống khá cao (650 mg/kg/ngày). Không có sự thay đổi trên lượng hoàng thể, sự đậu thai hay số lượng thai còn sống. Irbesartan không ảnh hưởng đến sự sống, phát triển và sinh sản của các thế hệ sau.

Với liều 50 mg/kg/ngày và cao hơn, một vài tác động thoáng qua như tăng lượng bể thận, niệu quản ứ nước, phù dưới da được quan sát thấy ở chuột. Những tác động này biến mất sau khi sinh. Ở thỏ, liều 30 mg/kg/ngày có sự tăng tỉ lệ tử vong mẹ, tăng sẩy thai và thai teo nhỏ.

Không thấy hậu quả sinh ung thư trên chuột và thỏ.



- Có thai:

Khi mang thai, phải ngưng dùng Aprovel.

- Cho con bú :

Thuốc qua được sữa ở loài chuột. Không rõ thuốc có qua được sữa người không. Tùy vào sự cần thiết của Aprovel đối với mẹ và nguy cơ cho thai để quyết định xem nên ngưng cho con bú hay ngưng thuốc.

- Dùng thuốc ở người già :

Trong số bệnh nhân lớn tuổi được nghiên cứu, không thấy có sự khác biệt nào về hiệu quả và sự an toàn giữa nhóm bệnh nhân lớn tuổi ( $\geq 65$  tuổi) và nhóm bệnh nhân trẻ.

- Dùng ở trẻ em :

Sự an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân trẻ em chưa được xác định.

- Hậu quả trên việc lái xe và vận hành máy móc :

Dựa trên cơ chế, Irbesartan khó có khả năng gây ảnh hưởng đến 2 hoạt động trên. Cần lưu ý là khi điều trị cao huyết áp, bệnh nhân có thể thấy hơi choáng váng hay mệt mỏi.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng không mong muốn của Aprovel nhẹ và thoáng qua, không liên quan đến liều, không liên quan đến tuổi, giới và chủng tộc.

Trong các nghiên cứu so sánh với giả dược gồm 1965 bệnh nhân điều trị với Irbesartan từ 1-3 tháng, tỉ lệ ngưng thuốc do tác dụng phụ trên lâm sàng hay trên xét nghiệm là 3,3% đối với Irbesartan và 4,5% đối với giả dược ( $p = 0,029$ ).

Tỉ lệ tác dụng phụ không chắc và có thể có liên quan đến điều trị là 1% cho cả bệnh nhân dùng Irbesartan và giả dược.

Tỉ lệ tác dụng phụ so sánh với giả dược :

Tác dụng phụ	Tỉ lệ	
	Irbesartan (n = 1965)	Giả dược (n = 641)
Tổng quát		
Mệt	2,4	2,0
Tim mạch		
Phù	0,9	1,4
Tiêu hóa		

Nôn, buồn nôn	1,1	0,3
Thần kinh		
Choáng váng	3,8	3,6
Nhức đầu	6,1	7,8

Các tác dụng phụ khác chiếm tỉ lệ từ 0,5% đến < 1% tương tự hay ít hơn so với giả dược, bao gồm : đau ngực, ho, tiêu chảy, khó tiêu, ợ nóng, choáng váng khi đổi tư thế, rối loạn khả năng tính dục, chậm nhịp tim.

- Theo dõi sau khi thuốc được đưa ra thị trường : cũng giống như các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II khác, có vài trường hợp có phản ứng quá mẫn (nổi mề đay, phù mao mạch) đã được báo cáo.

- Bất thường về xét nghiệm : Trong các nghiên cứu, không ghi nhận có thay đổi các chỉ tiêu xét nghiệm. Cũng không cần phải theo dõi xét nghiệm đặc biệt gì khi dùng Aprovel.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khởi đầu và liều duy trì được đề nghị thường là 150 mg một lần mỗi ngày, cùng với thức ăn hay không. Liều được điều chỉnh theo đáp ứng hạ áp.

Đối với bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp, liều có thể tăng đến 300 mg/ngày. Nếu huyết áp vẫn chưa được kiểm soát với Aprovel, có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazide 12,5 mg/ngày) hay một thuốc hạ áp khác (ức chế beta, ức chế kênh calci).

- Giảm thể tích máu : Đối với bệnh nhân giảm thể tích máu hay giảm natri nặng (như khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu hay khi chạy thận nhân tạo), phải điều chỉnh các rối loạn này trước khi dùng Aprovel hay khởi đầu bằng liều thấp hơn. Nếu huyết áp không kiểm soát được, sẽ tăng dần liều.

- Người già và suy gan, suy thận : Không cần phải chỉnh liều đối với bệnh nhân già, suy chức năng gan và suy chức năng thận.

### **QUÁ LIỀU**

Kinh nghiệm cho thấy dùng với liều tới 900 mg/ngày trong 8 tuần ở người lớn cũng không gây độc tính nào. Chưa có thông tin nào về cách điều trị quá liều Aprovel. Bệnh nhân quá liều cần được theo dõi kỹ, điều trị nâng đỡ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp được đề nghị bao gồm cả dùng thuốc gây nôn ói hay rửa dạ dày. Irbesartan không bị lọc qua thận nhân tạo.

### **BẢO QUẢN**

Hạn dùng: 24 tháng

Giữ nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

## 35. ARCALION 200 mg

LES LABORATOIRES SERVIER

Viên bao 200 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Sulbutiamine	200 mg

### DƯỢC LỰC

Arcalion là một phân tử đặc biệt, kết quả của quá trình biến đổi cấu trúc của nhân thiamine : thành lập cầu nối disulfure, gắn thêm một nhánh ester ưa lipide, mở vòng thiazole. Các biến đổi này đưa đến :

- khả năng hòa tan trong lipide làm cho thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và cho phép qua được hàng rào máu-não ;
- tính hướng thần kinh chuyên biệt trên hệ thống lưới, sừng Ammon và thể hình trứng, cũng như trên các tế bào Purkinje và tiểu cầu của lớp hạt vỏ tiểu não, được xác nhận bằng phương pháp nhuộm mô huỳnh quang, trong khi thiamine ở cùng điều kiện thì không bắt huỳnh quang nào cả ;
- các tính chất dược lý :

trên động vật :

- dùng Arcalion cho phép cải thiện rất rõ sự phối hợp vận động và chống lại sự mệt mỏi ở cơ, chủ yếu trong các khảo sát có sử dụng thuốc an thần kinh làm suy giảm hệ vận động ;

- ở vỏ não, Arcalion cải thiện sự chịu đựng của vỏ não đối với việc giảm oxy mô lặp đi lặp lại nhiều lần. Mặt khác, Arcalion cũng làm tăng trạng thái tỉnh táo ở động vật ;

- đã ghi nhận thuốc có hiệu lực tốt trên sự hình thành vận động và ghi nhớ trong các khảo sát về rèn luyện ở động vật ;

trên người : Arcalion đã được nghiên cứu trên lâm sàng so sánh với placebo hoặc sản phẩm tham khảo bằng cách sử dụng các khảo sát và dùng thang đánh giá tâm thần. Các khảo sát này cho thấy Arcalion có hiệu lực chủ động trên tâm thần với tác động ưu thế trên sự ức chế tâm thần và ức chế thể lực.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở động vật cũng như ở người, sulbutiamine được hấp thu nhanh chóng, và đạt được nồng độ tối đa trong máu sau khi uống thuốc từ một đến hai giờ. Nồng độ trong máu sau đó giảm theo hàm số mũ.

Thuốc được phân tán nhanh trong cơ thể. Sau đó thuốc được đào thải với thời gian bán hủy trong khoảng năm giờ, đào thải tối đa qua thận từ hai đến ba giờ sau khi uống thuốc.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị một vài tình trạng ức chế thể lực hoặc tâm thần với suy giảm hoạt động và trạng thái suy nhược :

- Suy nhược thể lực, tâm lý, tình dục.
- Suy nhược sau nhiễm khuẩn, trong hội chứng đại tràng kích thích.
- Suy nhược ở sinh viên vào mùa thi.

Trường hợp bệnh nhân đã được xác nhận là bị trầm cảm, việc sử dụng thuốc này không thể thay cho một trị liệu chuyên biệt bằng thuốc chống trầm cảm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử quá mẫn cảm với thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi thuốc có thể gây kích động ngằm ở người lớn tuổi.

Một vài trường hợp có thể gây dị ứng da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 đến 3 viên, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần trong ngày.

Ở người lớn, liều trung bình là 2 viên, uống một lần vào bữa ăn sáng.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp uống một lượng lớn Arcalion, có thể bị kích động kèm theo sáng khoái và rung đầu chi. Các rối loạn này chỉ tạm thời và qua nhanh không để lại di chứng.

## **36. ARDUAN**

### **GEDEON RICHTER**

**bột pha tiêm** : hộp 25 lọ bột đông khô + 25 ống dung môi - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ	
Pipecuronium bromure dạng đông khô	4 mg
Ống dung môi : dung dịch NaCl 0,9%	2 ml

## **DƯỢC LỰC**

Arduan là một thuốc phong bế thần kinh-cơ không khử cực, tác dụng trên tấm vận động của cơ vân. Là thuốc giãn cơ có thời gian tác dụng trung bình. Nếu thuốc được dùng sau khi đặt ống thông khí quản nhờ succinylcholine, sau khi kết thúc sự phong bế do khử cực, tác dụng của nó xuất hiện sau 2-3 phút. Nếu dùng một mình để đặt ống thông, tác dụng của nó phát triển từ 4-5 phút. Thời gian tác dụng lâm sàng phụ thuộc vào liều dùng và sự nhạy cảm của từng cá thể.

## **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được dùng gây giãn cơ trong gây mê, trong các loại phẫu thuật khác nhau khi cần sự giãn cơ lâu hơn 20-30 phút.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhược cơ nặng.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Vì có tác dụng lên cơ hô hấp, chỉ có thể được dùng Arduan ở các phòng gây mê đặc biệt được trang bị đầy đủ.

Chỉ dùng dung dịch vừa pha xong.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Sự phong bế trước đó, gây ra bởi sự khử cực của succinylcholin, có thể làm tăng mạnh tác dụng của pipecuronium bromure.
- Các thuốc gây mê đường hô hấp (halothane, methoxyflurane, diethylether) và thiobarbiturate có thể làm tăng hay kéo dài tác dụng của pipecuronium bromure.
- Trong số các kháng sinh đã được nghiên cứu ở liều thông thường khi phẫu thuật (gentamicine, clindamycin, ampicillin và tetracyclin) không thấy có ảnh hưởng đến tác dụng của Arduan, được thử bằng test co cứng cơ. Vì không có test này, nên không loại trừ khả năng gây tương tác - giống như với các thuốc giãn cơ không khử cực khác - trong vài trường hợp, tác dụng có thể kéo dài thời kỳ hậu phẫu.

Vậy khi dùng đồng thời Arduan và kháng sinh (nhất là nhóm aminoglycoside), nên cẩn thận và cần theo dõi kỹ bệnh nhân.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không thấy tác dụng ngoại ý trên hệ tuần hoàn do Arduan gây ra, nhưng có vài trường hợp gặp nhịp tim chậm ở bệnh nhân dùng đồng thời halothane hoặc fentanyl, hoặc trong giai đoạn dẫn mê. Không giải phóng histamin. Cho đến nay vẫn chưa thấy các tác dụng ngoại ý khác.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Với người lớn trong các phẫu thuật có thời gian trung bình hoặc kéo dài, tiêm tĩnh mạch : để đặt ống thông khí quản và sự giãn cơ phẫu thuật 0,06-0,08 mg/kg thể trọng là liều thông thường ; với các bệnh nhân được đặt ống thông với succinylcholine, thì liều dùng là 0,04-0,06 mg/kg thể trọng.

Nếu suy thận, không dùng liều vượt quá 0,04 mg/kg thể trọng. Nếu cần tiêm lặp lại, thì dùng

liều bằng 1/4-1/3 liều khởi đầu. Liều cao hơn có thể gây kéo dài tác dụng của thuốc.

**Phục hồi tác dụng :**

Trong trường hợp phong bế 80-85% (được đo bằng máy kích thích thần kinh ngoại biên), hoặc khi phong bế từng phần (được xác định trên cơ sở các triệu chứng lâm sàng), thì tác dụng có thể được phục hồi bằng 1-3 mg neostigmine hoặc 10-30 mg galantamine kết hợp với atropine. Sự phục hồi hoàn toàn tác dụng giãn cơ được kiểm tra bằng máy kích thích thần kinh ngoại biên hay quan sát các triệu chứng lâm sàng.

## 37. AREDIA

NOVARTIS

Bột pha tiêm 30 mg : lọ bột 30 mg + ống dung môi 10 ml .

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Acide pamidronique dạng muối sodium	30 mg

**DƯỢC LỰC**

Pamidronate disodium, hoạt chất của Aredia, có khả năng ức chế sự tiêu hủy tế bào xương do hủy cốt bào. Chất này gắn mạnh vào các tinh thể hydroxyapatite và ức chế sự hình thành và hòa tan của các tinh thể này trong ống nghiệm. Trong cơ thể, sự ức chế hoạt động tiêu hủy tế bào xương của hủy cốt bào ít nhất một phần là do sự liên kết của thuốc với các chất khoáng tại xương.

Pamidronate ngăn chặn sự xâm nhập của tiền hủy cốt bào tới xương và ngăn cản các chất này biến đổi thành các hủy cốt bào thực thụ với chức năng làm tiêu xương. Tuy vậy sự gắn của biphosphonate vào xương được xem là phương thức chính để thuốc có tác dụng trực tiếp tại chỗ chống tiêu xương theo ghi nhận được từ các nghiên cứu trong ống nghiệm và trong cơ thể. Các thực nghiệm đã chứng minh tác dụng ức chế sự tiêu hủy xương do bệnh khối u của pamidronate được dùng khi tiến hành cấy ghép tế bào u.

Các thay đổi về sinh hóa phản ánh tác dụng của Aredia trong việc ức chế quá trình làm tăng calci huyết do bệnh lý khối u, được ghi nhận qua sự giảm canxi và phosphate huyết thanh và tiếp theo là sự giảm bài tiết canxi, phosphate và hydroxyproline trong nước tiểu.

Việc tăng canxi huyết có thể dẫn tới sự giảm lượng dịch ngoài tế bào và làm giảm độ lọc ở tiểu

cầu thận (glomerular filtration rate : GFR). Nhờ tác dụng kiềm chế nồng độ canxi huyết, Aredia làm cải thiện GFR và làm giảm creatinine trong huyết thanh ở hầu hết bệnh nhân. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có di căn tiêu hủy xương hay đa u tủy, Aredia có tác dụng ngăn ngừa hay làm chậm các biến chứng xảy ra (tăng canxi huyết, gãy xương, điều trị tia xạ, phẫu thuật xương, chèn ép tủy sống) và có tác dụng làm giảm đau xương. Khi được dùng cùng các thuốc chống ung thư, Aredia được ghi nhận làm chậm quá trình phát triển di căn xương. Hơn nữa, điều trị với Aredia có thể cho thấy tác dụng ổn định hay hình ảnh xơ trên X quang ở những ca đã kháng với độc tố trị liệu và hóc môn trị liệu.

Bệnh Paget xương, được đặc trưng bằng những ổ tăng tiêu xương và tăng sự tạo xương với những thay đổi về chất lượng trong quá trình tái tạo xương, có đáp ứng tốt với Aredia. Sự thuyên giảm về lâm sàng và sinh hóa được thể hiện qua chụp nhấp nháy xương, giảm hydroxyproline niệu và giảm phosphatase kiềm trong huyết thanh ; và qua các dấu hiệu cải thiện về lâm sàng.

Những dữ kiện về an toàn tiền lâm sàng :

Tác dụng độc của pamidronate được biểu hiện trực tiếp (độc tế bào) với các cơ quan được cấp máu tới nhiều, đặc biệt là thận sau khi chụp tĩnh mạch. Chế phẩm không gây đột biến và dường như không có nguy cơ sinh ung thư.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các đặc tính chung :

Pamidronate có ái lực mạnh đối với các tổ chức được vôi hóa, và sự đào thải toàn bộ pamidronate khỏi cơ thể không thấy được trong thời gian tiến hành thử nghiệm. Các tổ chức vôi hóa do vậy được coi là nơi thuốc được đào thải.

Hấp thu :

Pamidronate disodium được dùng qua đường truyền tĩnh mạch. Hấp thu hoàn toàn được xác định sau khi tiêm truyền.

Phân bố :

Nồng độ pamidronate trong huyết tương tăng nhanh sau khi bắt đầu truyền và giảm nhanh khi ngừng truyền. Thời gian bán hủy của thuốc trong huyết tương vào khoảng 0,8 giờ. Nồng độ ổn định do vậy đạt được với thời gian truyền dài hơn 2-3 giờ. Nồng độ đỉnh của pamidronate trong huyết tương vào khoảng 10 nmol/ml đạt được sau khi truyền tĩnh mạch 60 mg trong 1 giờ.

Ở động vật cũng như ở người, tỷ lệ pamidronate được giữ lại giống nhau sau mỗi liều dùng. Do vậy sự tích tụ pamidronate tại xương là không hạn chế, và chỉ phụ thuộc vào tổng số liều thuốc được tăng cường sau đó.

Tỷ lệ pamidronate tuần hoàn gắn với protein huyết tương khá thấp (khoảng 54%) ; và tăng lên khi nồng độ canxi tăng lên bất thường.

Đào thải :

Pamidronate dường như không bị đào thải qua chuyển hóa sinh học. Sau khi truyền tĩnh mạch,

khoảng 20-25% liều dùng được phát hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ. Trong thời gian thử nghiệm phần thuốc còn lại tồn tại trong cơ thể. Tỷ lệ liều dùng được giữ lại trong cơ thể không phụ thuộc vào cả liều dùng (trong khoảng 15-180 mg) lẫn tốc độ truyền (trong mức 1,25-60 mg/giờ). Sự đào thải pamidronate qua nước tiểu được ghi nhận qua hai pha, với thời gian bán hủy vào khoảng 1,6 và 27 giờ. Hệ số thanh thải huyết tương toàn bộ vào khoảng 180 ml/phút và hệ số thanh thải của thận vào khoảng 54 ml/phút, và có xu hướng tương quan với hệ số thanh thải creatinine.

Một số đặc điểm tùy theo bệnh nhân :

Hệ số thanh thải ở gan và thanh thải chuyển hóa của pamidronate là không đáng kể. Suy chức năng gan do vậy không ảnh hưởng đáng kể tới dược lực học của Aredia. Aredia nhờ đó có vai trò thứ yếu trong việc tương tác thuốc ở mức độ chuyển hóa cũng như gắn kết với protein (xem ở phần trên).

Giá trị AUC trung bình trong huyết tương thường cao hơn hai lần ở người bị suy nặng (thanh thải creatinine < 30ml/phút). Tốc độ bài tiết qua nước tiểu giảm cùng với việc giảm thanh thải creatinine, mặc dù tổng lượng đào thải qua đường tiết niệu không bị ảnh hưởng nhiều bởi chức năng thận. Do vậy khả năng giữ pamidronate trong cơ thể ở người suy thận và không suy thận là giống nhau, và việc chỉnh liều ở những bệnh nhân này là không cần thiết khi dùng các liều được đề nghị.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc dùng điều trị các tình trạng bệnh lý có kèm theo sự tăng hoạt động tiêu hủy xương của hủy cốt bào :

- Di căn xương có tiêu hủy xương chiếm ưu thế và bệnh đa u tủy.
- Tăng canxi huyết do bệnh khối u.
- Bệnh Paget xương.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với Aredia hay với các bisphosphonate.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Aredia không được tiêm liều lượng lớn (tiêm bolus), mà bao giờ cũng phải pha loãng và truyền tĩnh mạch chậm.

Aredia không được dùng cùng các chế phẩm bisphosphonate khác vì tác dụng phối hợp của chúng chưa được nghiên cứu.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Các chất điện giải trong huyết thanh, canxi huyết và phosphate huyết cần được theo dõi từ lúc bắt đầu điều trị với Aredia. Những bệnh nhân phẫu thuật tuyến giáp có thể dễ biểu hiện giảm canxi huyết do thiếu năng tuyến cận giáp.

Bệnh nhân dùng thuốc Aredia thường xuyên trong một thời gian dài, đặc biệt người có bệnh



thận từ trước hay dễ xuất hiện suy thận (như bệnh nhân đa u tủy và/hoặc tăng canxi huyết) phải được đánh giá định kỳ các xét nghiệm tiêu chuẩn và các chỉ số lâm sàng về chức năng thận vì hiện tượng giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận) đã được ghi nhận trong điều trị dài ngày với Aredia cho bệnh nhân đa u tủy. Tuy nhiên do còn có sự hiện diện của bệnh chính và/hoặc các biến chứng nên mối liên hệ nhân quả với việc dùng Aredia chưa được chứng minh. Ở người có bệnh tim, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi, việc truyền thêm nhiều muối có thể gây suy tim (suy thất trái hay suy tim xung huyết). Sốt (các triệu chứng giả cúm) cũng có thể góp phần tạo ra biến chứng này.

Người mắc bệnh Paget xương có nguy cơ về sự thiếu hụt canxi hoặc vitamin D, cần dùng bổ sung canxi bằng đường uống và vitamin D để hạn chế tối đa nguy cơ giảm canxi huyết.

#### **Ảnh hưởng đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Bệnh nhân cần được biết trong một số ít trường hợp có thể gặp ngủ gà và/hoặc chóng mặt sau khi tiêm truyền Aredia. Trong những trường hợp này họ không nên lái xe, điều hành những máy móc có thể gây nguy hiểm, hay tham gia vào những hoạt động khác có độ an toàn thấp do kém tỉnh táo.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Với những thử nghiệm trên động vật, pamidronate được ghi nhận không gây nguy cơ sinh quái thai và không ảnh hưởng đến khả năng sinh dục hay sinh sản. Ở chuột, thời gian sinh dài và giảm tỷ lệ sống của chuột con có thể là do sự giảm lượng canxi trong huyết thanh. Ở chuột mang thai, pamidronate cho thấy qua được nhau thai và tích lũy ở trong xương của thai giống như thấy được ở chuột mẹ.

Hiện chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng Aredia ở phụ nữ có thai. Vì vậy không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trừ trường hợp có tăng canxi huyết đe dọa tính mạng. Nghiên cứu trên chuột cái cho thấy pamidronate qua được sữa chuột mẹ. Do vậy người mẹ được điều trị với Aredia không nên cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Aredia đã được dùng cùng lúc với các thuốc chống ung thư thông thường mà không có biểu hiện tương tác.

Aredia đã được dùng kết hợp với calcitonin cho bệnh nhân tăng canxi huyết nặng, tạo ra tác dụng hiệp lực làm giảm nhanh hơn lượng canxi trong huyết thanh.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng không mong muốn với Aredia thường nhẹ và thoáng qua. Những phản ứng thường gặp nhất là giảm canxi huyết không biểu hiện triệu chứng và sốt (nhiệt độ cơ thể tăng khoảng 1-2°C), thường trong vòng 48 giờ sau khi truyền. Sốt thường tự hết và không cần điều trị. Giảm canxi huyết có triệu chứng thường hiếm. Qui ước về tỷ lệ xuất hiện : thường gặp > 10%, ít gặp 1-10%, hiếm gặp 0,001-1%, cá biệt < 0,001%.

Những dấu hiệu toàn thân :

Thường gặp : sốt và các triệu chứng giả cúm đôi khi kèm khó chịu, rét run, mệt mỏi, nóng bừng.

Những phản ứng tại chỗ :

Ít gặp : phản ứng tại chỗ tiêm : đau, đỏ, sưng, cứng, viêm tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hệ cơ xương :

Ít gặp : đau xương thoáng qua, đau khớp, đau cơ, đau mỏi toàn thân.

Hiếm gặp: co cứng cơ.

Đường dạ dày - ruột :

Ít gặp : buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp : chán ăn, đau bụng, ỉa chảy, táo bón, rối loạn tiêu hóa.

Trường hợp cá biệt : viêm dạ dày.

Hệ thần kinh trung ương :

Ít gặp : đau đầu.

Hiếm gặp : giảm canxi huyết triệu chứng (dị cảm, tetany), kích động, lú lẫn, chóng mặt, mất ngủ, ngủ gà, chứng ngủ lịm.

Trường hợp cá biệt : co giật, ảo thị.

Máu :

Ít gặp : giảm lymphô bào.

Hiếm gặp : thiếu máu, giảm bạch cầu.

Trường hợp cá biệt : giảm tiểu cầu.

Hệ tim mạch :

Hiếm gặp : hạ huyết áp, tăng huyết áp.

Trường hợp cá biệt : suy thất trái (khó thở, phù phổi), suy tim xung huyết (phù) do ứ dịch.

Hệ tiết niệu :

Trường hợp cá biệt : huyết niệu, suy thận cấp, làm tăng bệnh thận đã có từ trước.

Da :

Hiếm gặp : nổi ban, ngứa.

Giác quan :

Trường hợp cá biệt: viêm kết mạc, viêm màng mạch nhỏ (viêm mống mắt, viêm mống mắt-thể mi), viêm củng mạc, viêm thượng củng mạc, chứng thấy sắc vàng.

Biểu hiện khác :

Cá biệt : sự tái hoạt của herpes simplex và zona tai.

Những biến đổi về sinh hóa :

Thường gặp : giảm canxi huyết, giảm phosphate huyết.

Ít gặp : giảm magne huyết.

Hiếm gặp : tăng kali huyết, giảm kali huyết, tăng natri huyết.

Trường hợp cá biệt : xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng creatinine và urê huyết thanh.

Rất nhiều trong những tác dụng không mong muốn này là có thể do căn bệnh mà bệnh nhân mắc phải.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Aredia không bao giờ được tiêm bolus. Dịch thuốc trong ống tiêm hoặc bột thuốc tinh chế trong lọ phải được pha loãng trong dịch truyền không có canxi (ví dụ như dung dịch NaCl 0,9% hay glucose 5%) và truyền với tốc độ chậm.

Tốc độ truyền không vượt quá 60 mg/giờ (1 mg/phút), và nồng độ Aredia trong dịch truyền không vượt quá 90 mg/250 ml. Liều dùng 90 mg cần được dùng theo đường truyền trong 2 giờ với 250 ml dung dịch. Tuy nhiên ở bệnh nhân đa u tủy hay bệnh nhân tăng canxi huyết do bệnh khối u không nên dùng quá liều 90 mg trong 500 ml truyền hơn 4 giờ.

Nhằm hạn chế tối đa những phản ứng tại chỗ, cần đặt ống canun vào tĩnh mạch tương đối rộng. Dùng Aredia ở người lớn và người có tuổi.

Di căn xương có tiêu hủy xương chiếm ưu thế và bệnh đa u tủy :

Liều dùng Aredia trong điều trị di căn tiêu hủy xương và bệnh đa u tủy là 90 mg mỗi 4 tuần liều đơn.

Ở những bệnh nhân di căn xương điều trị bằng hóa chất 3 tuần một lần, có thể dùng liều Aredia 90 mg mỗi 3 tuần.

Tăng canxi huyết do bệnh khối u : bệnh nhân cần được bù điện giải bằng dịch muối đẳng trương trước hoặc trong khi điều trị.

Tổng số liều dùng Aredia cho một đợt điều trị tùy thuộc vào lượng canxi huyết thanh. Các hướng dẫn dưới đây được rút ra từ các tài liệu lâm sàng với lượng canxi chưa được điều chỉnh. Tuy vậy mức liều dùng được đề nghị dưới đây cũng có thể áp dụng đối với trường hợp các giá trị canxi đã điều chỉnh về protein hay albumine huyết thanh ở bệnh nhân đã được bù nước.

Lượng canxi ban đầu		Tổng số liều dùng
(mmol/L)	(mg%)	(mg)
lên tới 3,0	lên tới 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
4,0		90

Tổng liều Aredia có thể được dùng một lần hay truyền nhiều lần trong vòng 2-4 ngày liên tiếp. Liều dùng tối đa cho một đợt điều trị là 90 mg đối với đợt đầu cũng như cho các đợt sau. Lượng canxi huyết thanh giảm xuống đáng kể thường trong vòng 24-48 giờ sau khi dùng thuốc ; và cân bằng thường đạt được trong vòng 3-7 ngày. Nếu lượng canxi trung bình không đạt được trong thời gian trên, có thể tăng thêm liều thuốc. Thời gian đáp ứng có thể thay đổi trên từng bệnh nhân, và cần điều trị nhắc lại khi tăng canxi tái hiện. Một số kinh nghiệm lâm sàng cho thấy có thể đạt hiệu quả kém hơn nếu tăng nhiều số lần điều trị.

#### **Bệnh Paget xương :**

Tổng liều Aredia được đề nghị cho một đợt điều trị là 180-210 mg. Thuốc có thể được chia làm 6 liều 30 mg một lần/tuần (tổng liều 180 mg) ; hoặc chia làm 3 liều 60 mg dùng cách tuần. Nếu dùng thuốc hàm lượng 60 mg, có thể bắt đầu điều trị với liều 30 mg (tổng liều 210 mg).

Phác đồ điều trị này, không tính tới liều ban đầu, có thể được nhắc lại sau 6 tháng cho tới khi lui bệnh, và khi bệnh tái phát.

#### **Bệnh nhân suy thận :**

Các nghiên cứu về dược động học cho thấy việc điều chỉnh liều là không cần thiết cho bệnh nhân suy thận ở bất cứ mức độ nào. Tuy vậy, không nên vượt quá tốc độ truyền là 20 mg/giờ ở bệnh nhân suy thận.

#### **Trẻ em :**

Hiện chưa có kinh nghiệm lâm sàng trong việc sử dụng Aredia cho trẻ em.

#### **Hướng dẫn sử dụng :**

Pamidronate sẽ kết hợp với các cation hóa trị hai và không được cho vào các dung dịch truyền tĩnh mạch có chứa canxi.

Bột thuốc tinh chế trong lọ trước hết được hòa tan trong nước vô trùng, ví dụ 15 mg trong 5 ml ; và 30 mg, 60 mg, 90 mg trong 10 ml. Nước vô khuẩn để pha chế dung dịch tiêm được cung cấp cùng lọ thuốc. Môi trường pH của dịch hòa tan ở mức 6,0-7,4. Dịch thuốc đã hòa tan cần được pha loãng hơn với dung dịch truyền không có canxi (NaCl 0,9% hay glucose 5%) trước khi sử dụng. Điều quan trọng là bột thuốc phải được hòa tan hết trước khi hút dịch hòa tan để pha loãng hơn.

Dịch thuốc trong ống tiêm cần được pha loãng với dung dịch không chứa calci (NaCl 0,9% hoặc glucose 5%) trước khi sử dụng.

#### **QUÁ LIỀU**

Những bệnh nhân được điều trị với liều cao hơn mức đề nghị ở trên cần được theo dõi cẩn thận. Trường hợp có dấu hiệu lâm sàng giảm canxi máu dẫn đến dị cảm, tetany và hạ huyết áp, sự phục hồi có thể đạt được khi truyền dịch calci gluconate.

#### **BẢO QUẢN**

Tránh không để thuốc ở môi trường nóng. Aredia được hòa tan trong nước vô khuẩn ở nhiệt độ 8°C ổn định tới 24 giờ. Dịch thuốc hòa tan đã pha loãng với một trong các dịch truyền được

đề nghị ở trên ở nhiệt độ trong phòng cần được dùng trong vòng 24 giờ tính từ khi bắt đầu hòa tan thuốc. Loại bỏ phần dịch thuốc không dùng.

Bảo quản ống tiêm trong tủ lạnh với nhiệt độ 2-8° C. Không nên lưu trữ dịch thuốc pha trước khi truyền. Dịch thuốc pha cần được sử dụng ngay.

## 38. ARGININE VEYRON

VEYRON FROMENT

c/o MARKETING SANPROMEX

Dung dịch uống : ống 5 ml, hộp 20 ống ; chai 125 ml, 250 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Arginine chlorhydrate	1 g
ứng với : L (+) arginine	0,827 g
(Saccharose)	(0,8 g)
cho 1 muỗng café	
Arginine chlorhydrate	0,918 g
ứng với : L (+) arginine	0,759 g
(Saccharose)	(0,75 g)

### DƯỢC LỰC

Thuốc có tác động hướng gan.

Hạ amoniac trong máu.

Trong trường hợp sự tạo urê bị suy giảm do di truyền, dùng arginine sẽ làm tăng sự giải độc và đào thải amoniac dưới dạng citrulline hoặc acide argino-succinique.

### CHỈ ĐỊNH

Được sử dụng trong các rối loạn chức năng gan.

Điều trị hỗ trợ các rối loạn khó tiêu.

Tăng amoniac huyết bẩm sinh hoặc do suy giảm chu trình urê.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong trường hợp bệnh tiểu đường hay ăn chế độ ít đường, lưu ý đến lượng đường trong thuốc (0,8 g mỗi ống và 0,75 g mỗi muỗng café).

Trong trường hợp tiêu chảy hay cho con bú, nên ngưng sử dụng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây tiêu chảy khi dùng liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Các rối loạn ở gan, khó tiêu :

- Người lớn : 3 đến 6 g/ngày, tương ứng mỗi lần uống 1 đến 2 ống thuốc hoặc 1 đến 2 muỗng café, trước 3 bữa ăn chính (hoặc 1 muỗng canh vào buổi trưa và buổi tối) ;

- Trẻ em : mỗi lần 1 ống thuốc hoặc 1 muỗng café, 2 đến 3 lần/ngày.

Tăng amoniac huyết bẩm sinh : 250 đến 500 mg/kg/ngày, tương ứng :

- nữ nhi : 1 đến 5 ống thuốc hoặc 1 đến 5 muỗng café/ngày, pha loãng với nước hoặc trong bình sữa ;

- trẻ em : 5 đến 10 ống thuốc hoặc 5 đến 10 muỗng café/ngày.

Uống thuốc với một ít nước.

## **39. ARTHRODONT**

VEYRON FROMENT

c/o MARKETING SANPROMEX

Kem bôi nướu răng : tuýp 5 g, 40 g, 80 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Enoxolone	1 g
Tá dược : calcium carbonate, glycerol, sodium laurylsulfate, sodium alginate, carrhagenates, sodium silicate ngâm nước, tinh dầu bạc hà, tinh dầu hồi, levomenthol, saccharine, eugenol, mùi thơm dâu, nước tinh khiết. Chất bảo quản	

: formaldehyde.	
-----------------	--

### **DƯỢC LỰC**

Các bệnh ở nướu răng.

Enoxolone : kháng viêm không steroid.

### **CHỈ ĐỊNH**

Chống sung huyết và giảm đau trong các bệnh ở nướu và tổn thương do dùng răng giả.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.
- Nhũ nhi và trẻ em dưới 3 tuổi (do trong thành phần có menthol có thể gây các ảnh hưởng trên thần kinh như co giật khi dùng liều cao).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thoa thuốc lên nướu và chải răng trong vài phút sau mỗi bữa ăn, sau đó súc miệng lại với nước.

## **40. ASCORTONYL**

GERDA

c/o KENI - OCA

Dung dịch uống : ống 5 ml, hộp 24 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ống	
Acide ascorbique	450 mg
Aspartate magnesium và potassium	400 mg
(Saccharose)	(2 g)
Lượng magnesium : 14,5 mg/ống ; potassium : 46,9 mg/ống.	

### **DƯỢC LỰC**

Chống suy nhược (A : bộ máy tiêu hóa và chuyển hóa).

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ trong suy nhược chức năng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- Sỏi thận khi dùng liều cao vitamine C, trên 1 g.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do có vitamine C, thuốc có thể gây khó ngủ, do đó không nên uống thuốc sau 4 giờ chiều.

Trong trường hợp bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn kiêng ít chất đường hay bệnh nhân bị tiểu đường, cần lưu ý đến lượng saccharose trong khẩu phần ăn hàng ngày.

Lưu ý đến sự hiện diện của magnesium và potassium trong dung dịch thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Không có nghiên cứu về độc tính gây quái thai trên thú vật. Trên lâm sàng, không có tác dụng gây dị dạng hay độc phôi nào được ghi nhận cho đến nay. Tuy nhiên, hiện chưa đủ số liệu dịch tễ học để loại hẳn nguy cơ.

Do đó, nên thận trọng không dùng thuốc trong thời gian mang thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Do thiếu dữ kiện về sự vận chuyển của thuốc qua sữa mẹ, nên tránh dùng thuốc này trong thời gian cho con bú mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng liều cao vitamine C (trên 1 g) có thể gây sỏi thận ở một số người và có thể làm tăng sự tán huyết ở những người bị thiếu men G6PD trong các dạng tán huyết mạn tính.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Mỗi ngày uống 2 ống, gồm 1 ống buổi sáng và 1 ống buổi trưa.

Do trong thành phần có vitamine C, tránh uống thuốc sau 4 giờ chiều. Thời gian điều trị được giới hạn trong 4 tuần.

## **41. ASPÉGIC**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Bột pha dung dịch uống 100 mg : hộp 20 gói.

Bột pha dung dịch uống 250 mg : hộp 20 gói.

Bột pha dung dịch uống 500 mg : hộp 20 gói.

Bột pha dung dịch uống 1000 mg : hộp 20 gói.

bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 0,5 g : hộp 6 lọ bột + 6 ống dung môi 5 ml.



bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 1 g : hộp 6 lọ bột + 6 ống dung môi 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Acétylsalicylate de lysine	180 mg
tương ứng : Acide acétylsalicylique	100 mg
cho 1 gói	
Acétylsalicylate de lysine	450 mg
tương ứng : Acide acétylsalicylique	250 mg
cho 1 gói	
Acétylsalicylate de lysine	900 mg
tương ứng : Acide acétylsalicylique	500 mg
cho 1 gói	
Acétylsalicylate de lysine	1800 mg
tương ứng : Acide acétylsalicylique	1000 mg
cho 1 đơn vị tiêm	
Acétylsalicylate de lysine	900 mg
tương ứng : Acide acétylsalicylique	500 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	5 ml
cho 1 đơn vị tiêm	

Acétylsalicylate de lysine	1,8 g
tương ứng : Acide acétylsalicylique	1 g
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	5 ml

### **DƯỢC LỰC**

- Giảm đau ngoại biên.
- Hạ sốt.
- Kháng viêm ở liều cao.
- Chống kết tập tiểu cầu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, acétylsalicylate de lysine tách thành acide acétylsalicylique và lysine. Acide acétylsalicylique được hấp thu nhanh chóng và thủy phân trong huyết tương thành acide salicylique. Một phần lớn chất này gắn với protéine huyết tương. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 đến 4 giờ. Sự đào thải của thuốc qua nước tiểu tăng theo pH nước tiểu. Thời gian bán hủy của acide salicylique từ 3 đến 9 giờ và tăng theo liều dùng.

Nồng độ acide salicylique trong máu tăng nhanh sau khi tiêm tĩnh mạch (220 mg/l, 15 phút sau khi tiêm 1 g aspirine) và tiêm bắp (110 mg/l, 15 phút sau khi tiêm 1 g aspirine). Sau 6 giờ, nồng độ trong máu vẫn còn là 120 mg/l.

### **CHỈ ĐỊNH**

Đau ở cấp độ từ nhẹ đến nặng và/hoặc tình trạng sốt.

Bệnh thấp khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng đã biết với dẫn xuất salicylate và các chất cùng nhóm, nhất là các kháng viêm không stéroide.
- Loét dạ dày - tá tràng tiến triển.
- Bệnh chảy máu do thể tạng hoặc mắc phải.
- Nguy cơ xuất huyết.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Aspirine có tác động chống kết tập tiểu cầu, ngay cả với liều rất thấp, tác động này kéo dài vài ngày, nên báo trước cho bệnh nhân biết về nguy cơ chảy máu có thể gặp trong khi phẫu thuật, kể cả tiểu phẫu thuật (ví dụ : nhổ răng).

Các dạng có hàm lượng trên 500 mg không thích hợp cho trẻ em (trọng lượng dưới 35 kg).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp có tiền sử bị loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết tiêu hóa, suy thận, hen phế quản (trường hợp bị dị ứng với thuốc kháng viêm không stéroide hay aspirine, có thể gây ra cơn hen phế quản), rong huyết / băng huyết, bệnh do virus ở trẻ em dưới 12 tuổi (có thể gây hội chứng Reye).

Không nên dùng trong bệnh thống phong.

Khi dùng liều cao trong các bệnh thấp khớp, cần theo dõi các dấu hiệu như ù tai, giảm thính lực hay chóng mặt : nếu xảy ra các triệu chứng này, phải lập tức giảm liều.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật : aspirine đã được ghi nhận có tác dụng gây quái thai.

Ở người nữ : dựa trên rất nhiều khảo sát, người ta thấy rằng không có một tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận nếu dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Ở 3 tháng cuối của thai kỳ, acide acétylsalicylique cũng như tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandine khác, có thể gây độc tính trên thận và tim phổi của thai nhi (tăng áp lực phổi với sự đóng sớm ống động mạch) và nếu dùng thuốc ở cuối thai kỳ sẽ có nguy cơ kéo dài thời gian máu chảy ở mẹ và trẻ. Do đó, một điều trị ngắn hạn bằng acide acétylsalicylique với liều < 150 mg/ngày trong 5 tháng đầu của thai kỳ dường như không có ảnh hưởng gì cả. Ngược lại, chống chỉ định tuyệt đối thuốc kể từ tháng thứ 6 của thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Aspirine hiện diện trong sữa mẹ, do đó không nên cho con bú khi đang dùng aspirine.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Méthotrexate ở liều  $\geq$  15 mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate (do thuốc kháng viêm làm giảm thanh thải của méthotrexate ở thận, ngoài ra nhóm salicylate còn cắt liên kết của méthotrexate với protéine huyết tương).

- Salicylate liều cao ( $\geq$  3 g/ngày ở người lớn) với các thuốc uống chống đông máu : tăng nguy cơ xuất huyết do ức chế chức năng của tiểu cầu, tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng và cắt liên kết của thuốc uống chống đông máu với protéine huyết tương.

Không nên phối hợp :

- Héparine dạng tiêm : tăng nguy cơ xuất huyết do dẫn xuất salicylate gây ức chế chức năng tiểu cầu và tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng.

Thay bằng một thuốc giảm đau hạ sốt khác (như paracétamol).

- Các thuốc kháng viêm không stéroide với salicylate liều cao : tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết đường tiêu hóa do hiệp đồng tác dụng.

- Các thuốc chống đông máu với salicylate liều thấp : tăng nguy cơ xuất huyết do dẫn xuất salicylate gây ức chế chức năng của tiểu cầu và tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng.

Cần đặc biệt kiểm tra thời gian máu chảy.

- Ticlopidine : tăng nguy cơ xuất huyết do hiệp đồng tác dụng chống kết tập tiểu cầu cộng với

tác dụng tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng của dẫn xuất salicylate. Nếu bắt buộc phải phối hợp thuốc, nên tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt là thời gian máu chảy.

- Các thuốc thải acide urique niệu như benzbromarone, probénécide : giảm tác dụng thải acide urique do cạnh tranh sự đào thải acide urique ở ống thận.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị tiểu đường (insuline, chlorpropamide) : tăng tác dụng hạ đường huyết với acide acétylsalicylique liều cao (acide acétylsalicylique có tác dụng hạ đường huyết và cắt sulfamide ra khỏi liên kết với protéine huyết tương).

Báo cho bệnh nhân biết điều này và tăng cường tự theo dõi đường huyết.

- Glucocorticoide đường toàn thân : giảm nồng độ salicylate trong máu trong thời gian điều trị bằng corticoide với nguy cơ quá liều salicylate sau ngưng phối hợp do corticoide làm tăng đào thải salicylate.

Điều chỉnh liều salicylate trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng phối hợp với glucocorticoide.

- Interféron a : nguy cơ gây ức chế tác dụng của thuốc này. Nên thay bằng một thuốc giảm đau hạ sốt khác không thuộc nhóm salicylate.

- Méthotrexate liều thấp, dưới 15 mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate (do thuốc kháng viêm làm giảm thanh thải của méthotrexate ở thận, ngoài ra nhóm salicylate còn cắt liên kết của méthotrexate với protéine huyết tương).

Kiểm tra huyết đồ hàng tuần trong các tuần lễ đầu điều trị phối hợp.

Tăng cường theo dõi trường hợp chức năng thận của bệnh nhân bị hư hại, dù nhẹ, cũng như tăng cường theo dõi ở người già.

- Pentoxifylline : tăng nguy cơ xuất huyết.

Tăng cường theo dõi lâm sàng và kiểm tra thường hơn thời gian máu chảy.

- Salicylate liều cao với thuốc lợi tiểu : gây suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước do giảm độ thanh lọc ở tiểu cầu tiếp theo sau sự giảm tổng hợp prostaglandine ở thận.

Bù nước cho bệnh nhân và theo dõi chức năng thận trong thời gian đầu phối hợp.

Lưu ý khi phối hợp :

- Dụng cụ đặt trong tử cung : nguy cơ (còn đang tranh luận) giảm hiệu lực tránh thai.

- Thuốc làm tan huyết khối : tăng nguy cơ xuất huyết.

- Thuốc băng niêm mạc dạ dày-ruột (muối, oxyde và hydroxyde của Mg, Al và Ca) : tăng bài tiết salicylate ở thận do kiềm hóa nước tiểu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Ù tai, giảm thính lực, nhức đầu, thường là dấu hiệu của sự quá liều.

- Loét dạ dày.

- Xuất huyết tiêu hóa rõ ràng (nôn ra máu, đi cầu ra máu...) hoặc tiềm ẩn đưa đến tình trạng thiếu máu do thiếu sắt.

- Hội chứng xuất huyết (chảy máu cam, chảy máu lợi, ban xuất huyết), với sự gia tăng thời gian máu chảy. Tác động này còn kéo dài đến 4 hoặc 8 ngày sau khi ngưng dùng aspirine. Có thể gây nguy cơ xuất huyết trong phẫu thuật.

- Tai biến do mẫn cảm (phù Quincke, nổi mào đay, hen suyễn, tai biến phản vệ).

- Đau bụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng uống :

**Trẻ em** : 25-50 mg/kg/ngày aspirine chia làm nhiều lần trong ngày. Không cho > 80 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 30 tháng tuổi và > 100 mg/kg/ngày đối với trẻ từ 30 tháng tuổi đến 15 tuổi.

**Người lớn** : 500-1000 mg mỗi lần, tối đa 3 g/ngày.

**Người lớn tuổi** : 500-1000 mg mỗi lần, tối đa 2 g/ngày.

Bệnh thấp khớp :

**Người lớn** : 4-6 g/ngày, chia làm 3 đến 4 lần.

**Trẻ em** : 50-100 mg/kg/ngày, chia làm 4 đến 6 lần.

Dạng tiêm :

Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch, có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc pha trong dung môi tương hợp để tiêm truyền (dung dịch NaCl, glucose hoặc sorbitol). Không nên pha Aspégic với một loại thuốc tiêm khác trong cùng một ống tiêm. Các lần dùng thuốc cách nhau ít nhất 4 giờ.

**Dùng cho người lớn :**

Đau ở cấp độ nặng :

**Người lớn** : 0,5-1 g mỗi lần, 2-3 lần nếu thấy cần thiết, tối đa 4 g aspirine/ngày.

**Người lớn tuổi** : 0,5-1 g mỗi lần, tối đa 2 g aspirine/ngày.

Bệnh thấp khớp : tối đa 6 g/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Không được lơ là khi thấy có dấu hiệu ngộ độc aspirine nhất là ở người lớn tuổi và trẻ nhỏ do thường có tính chất trầm trọng và có thể dẫn đến tử vong.

Dấu hiệu lâm sàng :

- Ngộ độc vừa phải : ù tai, giảm thính lực, nhức đầu, chóng mặt, nôn : đây là những dấu hiệu cho thấy quá liều, cần phải giảm liều.

- Ngộ độc nặng : sốt, thở gấp, tích cétone, nhiễm kiềm đường hô hấp, nhiễm acide chuyển hóa, hôn mê, trụy tim mạch, suy hô hấp, hạ đường huyết nhiều.

Điều trị :

- Chuyển lập tức đến bệnh viện chuyên khoa.

- Rửa dạ dày để loại chất nuốt vào bao tử.

- Kiểm tra cân bằng acide-kiềm ; tăng bài niệu ; có thể làm thẩm phân lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc nếu cần thiết.

- Điều trị triệu chứng.

## 42. ASPIRINE PH8

3M SANTÉ

c/o KENI - OCA

Viên bao tan trong ruột 500 mg : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide acétylsalicylique	500 mg

### DƯỢC LỰC

- Giảm đau ngoại biên.
- Hạ sốt.
- Kháng viêm ở liều cao.
- Chống kết tập tiểu cầu.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Với dạng bào chế đặc biệt viên bao tan trong ruột, hoạt chất là acide acétylsalicylique được giải phóng và hấp thu vào cơ thể tại đoạn thứ hai của tá tràng. Acide acétylsalicylique được thủy phân trong huyết tương thành chất chuyển hóa có hoạt tính là acide salicylique. Chất này phần lớn liên kết với protéine huyết tương. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 6 đến 7 giờ. Đào thải qua nước tiểu tăng theo pH nước tiểu. Thời gian bán hủy của acide salicylique là từ 3 đến 9 giờ và tăng theo liều sử dụng.

### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng các chứng đau và/hoặc sốt.
- Bệnh thấp khớp.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng đã biết với dẫn xuất salicylate và các chất cùng nhóm, nhất là các kháng viêm không stéroïde.
- Loét dạ dày-tá tràng tiến triển.
- Bệnh chảy máu do thể tạng hoặc mắc phải.
- Nguy cơ xuất huyết.
- Phụ nữ có thai (3 tháng cuối) : xem Lúc có thai và cho con bú.
- Méthotrexate với liều  $\geq 15$  mg/tuần : xem Tương tác thuốc.

- Các thuốc uống chống đông máu khi dẫn xuất salicylate được dùng ở liều cao trong các bệnh thấp khớp : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên chỉ định viên 500 mg cho trẻ em, ở lứa tuổi này nên dùng những dạng có hàm lượng thấp hơn.

Không nên chỉ định aspirine trong bệnh thống phong (goutte).

Aspirine phải được sử dụng thận trọng trong những trường hợp :

- có tiền sử loét dạ dày tá tràng và xuất huyết tiêu hóa ;
- suy thận ;
- suyễn : ở một vài bệnh nhân có thể xuất hiện cơn suyễn có liên quan đến dị ứng aspirine hoặc thuốc kháng viêm không stéroide ; chống chỉ định trong những trường hợp này ;
- băng huyết và/hoặc rong kinh vì dùng aspirine có nguy cơ làm tăng lượng huyết và kéo dài chu kỳ kinh nguyệt.

Do aspirine có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, ngay cả khi dùng ở liều thấp và duy trì trong nhiều ngày, cần thông báo cho bệnh nhân biết về nguy cơ xuất huyết có thể xảy ra khi cần phải phẫu thuật, ngay cả khi làm những tiểu phẫu (như nhổ răng).

Ở liều cao được chỉ định trong bệnh thấp khớp, cần theo dõi các dấu hiệu ù tai, giảm thính lực và chóng mặt. Nếu xảy ra các dấu hiệu này, cần giảm liều ngay.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật : aspirine đã được ghi nhận có tác dụng gây quái thai.

Ở người nữ : dựa trên rất nhiều khảo sát, người ta thấy rằng không có một tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận nếu dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Ở 3 tháng cuối của thai kỳ, acide acétylsalicylique cũng như tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandine khác, có thể gây độc tính trên thận và tim phổi của thai nhi (tăng áp lực phổi với sự đóng sớm ống động mạch) và nếu dùng thuốc ở cuối thai kỳ sẽ có nguy cơ kéo dài thời gian máu chảy ở mẹ và trẻ. Do đó, một điều trị ngắn hạn bằng acide acétylsalicylique trong 6 tháng đầu của thai kỳ dường như không có ảnh hưởng gì cả. Ngược lại, chống chỉ định tuyệt đối thuốc này trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định sử dụng nhiều lần : do nồng độ của salicylate cao trong sữa có thể gây nhiễm độc cho trẻ sơ sinh (toan huyết, hội chứng xuất huyết).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Méthotrexate ở liều  $\geq$  15 mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate (do thuốc kháng viêm làm giảm thanh thải của méthotrexate ở thận, ngoài ra nhóm salicylate còn cắt liên kết của méthotrexate với protéine huyết tương).
- Salicylate liều cao với các thuốc uống chống đông máu : tăng nguy cơ xuất huyết do ức chế

chức năng của tiểu cầu, tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng và cắt liên kết của thuốc uống chống đông máu với protéine huyết tương.

Không nên phối hợp :

- Héparine dạng tiêm : tăng nguy cơ xuất huyết do dẫn xuất salicylate gây ức chế chức năng tiểu cầu và tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng.

Thay bằng một thuốc giảm đau hạ sốt khác (chủ yếu là paracétamol).

- Salicylate liều cao với các thuốc kháng viêm không stéroide khác : tăng nguy cơ gây loét tá tràng và xuất huyết đường tiêu hóa do hiệp đồng tác dụng.

- Salicylate liều thấp với các thuốc uống chống đông máu : tăng nguy cơ xuất huyết do dẫn xuất salicylate gây ức chế chức năng của tiểu cầu và tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng.

Cần đặc biệt kiểm tra thời gian máu chảy.

- Ticlopidine : tăng nguy cơ xuất huyết do hiệp đồng tác dụng chống kết tập tiểu cầu cộng với tác dụng tấn công lên niêm mạc dạ dày-tá tràng của dẫn xuất salicylate. Nếu bắt buộc phải phối hợp thuốc, nên tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt là thời gian máu chảy.

- Các thuốc thải acide urique niệu như benzbromarone, probénécide : giảm tác dụng thải acide urique do cạnh tranh sự đào thải acide urique ở ống thận.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị tiểu đường (insuline, chlorpropamide) : tăng tác dụng hạ đường huyết với acide acétylsalicylique liều cao (acide acétylsalicylique có tác dụng hạ đường huyết và cắt sulfamide ra khỏi liên kết với protéine huyết tương).

Báo cho bệnh nhân biết điều này và tăng cường tự theo dõi đường huyết.

- Glucocorticoide đường toàn thân : giảm nồng độ salicylate trong máu trong thời gian điều trị bằng corticoide với nguy cơ quá liều salicylate sau ngưng phối hợp do corticoide làm tăng đào thải salicylate.

Điều chỉnh liều salicylate trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng phối hợp với glucocorticoide.

- Interféron a : nguy cơ gây ức chế tác dụng của thuốc này. Nên thay bằng một thuốc giảm đau hạ sốt khác không thuộc nhóm salicylate.

- Méthotrexate liều thấp, dưới 15 mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate (do thuốc kháng viêm làm giảm thanh thải của méthotrexate ở thận, ngoài ra nhóm salicylate còn cắt liên kết của méthotrexate với protéine huyết tương).

Kiểm tra huyết đồ hàng tuần trong các tuần lễ đầu điều trị phối hợp.

Tăng cường theo dõi trường hợp chức năng thận của bệnh nhân bị hư hại, dù nhẹ, cũng như tăng cường theo dõi ở người già.

- Pentoxifylline : tăng nguy cơ xuất huyết.

Tăng cường theo dõi lâm sàng và kiểm tra thường hơn thời gian máu chảy.

- Salicylate liều cao với thuốc lợi tiểu : gây suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước do giảm độ



thanh lọc ở tiểu cầu tiếp theo sau sự giảm tổng hợp prostaglandine ở thận.

Bù nước cho bệnh nhân và theo dõi chức năng thận trong thời gian đầu phối hợp.

Lưu ý khi phối hợp :

- Dụng cụ đặt trong tử cung : nguy cơ (còn đang tranh luận) giảm hiệu lực tránh thai.
- Thuốc làm tan huyết khối : tăng nguy cơ xuất huyết.
- Thuốc băng niêm mạc dạ dày-ruột (muối, oxyde và hydroxyde của Mg, Al và Ca) : tăng bài tiết salicylate ở thận do kiềm hóa nước tiểu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- ù tai, cảm giác giảm thính lực, nhức đầu, thường là dấu hiệu của sự quá liều.
- Loét dạ dày.
- Xuất huyết tiêu hóa rõ ràng (ói máu, đi cầu ra máu...) hoặc tiềm ẩn đưa đến tình trạng thiếu máu do thiếu sắt.
- Hội chứng xuất huyết (chảy máu cam, chảy máu lợi, ban xuất huyết), với sự gia tăng thời gian máu chảy. Tác động này còn kéo dài đến 4 hoặc 8 ngày sau khi ngưng dùng aspirine. Có thể gây nguy cơ xuất huyết trong phẫu thuật.
- Tai biến do mẫn cảm (phù Quincke, nổi mào đay, hen suyễn, tai biến phản vệ).
- Đau bụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

Viên thuốc được uống không nhai với nhiều nước.

Trong các chỉ định giảm đau/hạ sốt :

- Người lớn :
  - liều tối đa hàng ngày là 3 g.
  - với mục đích điều trị : uống mỗi lần 1 viên 500 mg, nếu cần lặp lại sau mỗi 4 giờ, không quá 6 viên/ngày.
- Người già :
  - liều tối đa hàng ngày là 2 g.
  - với mục đích điều trị : uống mỗi lần 1 viên 500 mg, nếu cần lặp lại sau mỗi 4 giờ, không quá 4 viên/ngày.

Trong bệnh thấp khớp :

- liều hàng ngày từ 4 đến 6 viên chia ra làm 3 đến 4 lần.
- với mục đích điều trị : uống mỗi lần 2 viên 500 mg, lặp lại sau mỗi 6 giờ.

### **QUÁ LIỀU**

Việc ngộ độc là rất đáng ngại đối với người lớn tuổi và nhất là ở trẻ nhỏ (do điều trị quá liều hoặc ngẫu nhiên), đôi khi trầm trọng có thể gây tử vong.

Dấu hiệu lâm sàng :

- Ngộ độc vừa phải : ù tai, cảm giác giảm thính lực, nhức đầu, chóng mặt, nôn : đây là những

dấu hiệu cho thấy quá liều, cần phải giảm liều.

- Ngộ độc nặng : sốt, thở gấp, tích cétone, nhiễm kiềm đường hô hấp, nhiễm acide chuyển hóa, hôn mê, trụy tim mạch, suy hô hấp, hạ đường huyết trầm trọng.

Điều trị :

- Chuyển ngay lập tức đến bệnh viện chuyên khoa.
- Rửa dạ dày để loại chất nuốt vào bao tử.
- Kiểm tra cân bằng kiềm-toan.
- Tăng bài niệu ; có thể làm thẩm phân lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc nếu cần thiết.
- Điều trị triệu chứng.

### 43. ATARAX

UCB PHARMA

viên bao dễ bẻ 25 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

viên bao dễ bẻ 100 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

xirô : chai 200 ml - Bảng B.

dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch 100 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 6 ống - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Hydroxyzine dichlorhydrate	25 mg
(Lactose)	
cho 1 viên	
Hydroxyzine dichlorhydrate	100 mg
(Lactose)	
cho 1 muỗng café	
Hydroxyzine	10 mg

dichlorhydrate	
(Menthol)	
(Ethanol 95deg)	
(Saccharose)	
cho 1 ống thuốc	
Hydroxyzine dichlorhydrate	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Hydroxyzine là một dẫn xuất của pipérazine không thuộc nhóm hóa học với các phénothiazine. Các thí nghiệm và khảo sát lâm sàng khác nhau đã cho thấy rằng : hydroxyzine không có tác dụng gây ức chế vỏ não, mà chỉ ức chế một vài vùng dưới vỏ não. Điều này làm cho thuốc có tác động làm dịu cường độ xúc cảm và lo âu, và như thế giúp cho việc kiểm soát cảm xúc và một vài phản ứng thần kinh thực vật.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dạng uống :

- Sau khi được hấp thu nhanh qua ống tiêu hóa, hydroxyzine được chuyển hóa hoàn toàn.
- Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 2 giờ đến 2 giờ 30 phút.
- Thuốc có tác động sau khi uống từ 15 đến 30 phút.
- Thời gian tác động từ 6 đến 8 giờ.

Dạng tiêm :

- Thời gian tác động từ 6 đến 8 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Y khoa tổng quát : các biểu hiện nhẹ của chứng lo âu.
- Khoa thần kinh-tâm thần : lo âu nhẹ.
- Khoa gây mê : tiền mê trong gây mê tổng quát (dạng uống), đặc biệt trong một vài thăm dò chức năng hoặc thăm dò quang tuyến gây đau (dạng tiêm).
- Điều trị triệu chứng các biểu hiện dị ứng khác nhau : viêm mũi vậ mạch (theo mùa hoặc không theo mùa), viêm kết mạc, nổi mề đay.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với hydroxyzine.
- Liên quan đến tác động kháng cholinergique : nguy cơ bị glaucome khép góc và nguy cơ bị bí tiểu có liên quan đến các rối loạn niệu đạo-tuyến tiền liệt.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Khuyên bệnh nhân không nên uống rượu trong thời gian điều trị.

Atarax gây buồn ngủ. Nên lưu ý người lái xe và vận hành máy móc về điều này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dạng tiêm :

Trường hợp tiêm tĩnh mạch, cần pha loãng 1 ống thuốc trong 10 ml huyết thanh sinh lý. Khi tiêm, nên rút ra 1 ml máu và tiêm trở lại cùng với thuốc thật chậm, chỉ dùng đường tĩnh mạch, để tránh huyết giải. Không bao giờ dùng đường động mạch.

Phần thuốc chứa trong ống thuốc Atarax không tương hợp với thiopental sodique, cũng như với các dung dịch tiêm có pH trên 7.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật, kinh nghiệm cho thấy thuốc có khả năng gây quái thai.

Không kê toa Atarax trong 3 tháng đầu của thai kỳ, mặc dầu cho đến nay chưa có ghi nhận nào về khả năng gây quái thai ở người.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Tăng tác dụng của các thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương (thuốc ngủ, thuốc vô cảm).
- Tác dụng loại atropine có thể tăng lên nếu có phối hợp với các thuốc kháng cholinergique khác (thuốc kháng histamine, thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine...).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thường chỉ thoáng qua : kích động, táo bón.

Gây buồn ngủ.

Tác dụng kháng cholinergique có thể gây khô miệng, bí tiểu, rối loạn điều tiết, lú lẫn ở người già.

Các tác dụng gây ức chế hô hấp không được ghi nhận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Dạng viên : Thay đổi tùy theo chỉ định.

p Y khoa tổng quát : 50-100 mg/24 giờ.

p Khoa thần kinh-tâm thần : 100-300 mg/24 giờ.

p Khoa gây mê : 100-200 mg/24 giờ.

p Khoa da liễu : 50-100 mg/24 giờ.

p Nhi khoa (trẻ từ 30 tháng đến 15 tuổi) : 1 mg/kg/ngày.

Dạng 100 mg không thích hợp cho trẻ em.

Các liều khuyến cáo trên đây có thể được tăng hay giảm tùy theo yêu cầu.

n Dạng xirô :

**Người lớn** : liều trung bình từ 1 đến 4 muỗng canh/ngày (30-120 mg/ngày).

**Trẻ em** : liều trung bình là 1 mg/kg/ngày.

n Dạng tiêm :

**Người lớn** : 1-3 ống thuốc/ngày.

Nên tiêm bắp.

Tiêm tĩnh mạch nghiêm ngặt sau khi pha trong 10 ml huyết thanh sinh lý.

**Trẻ em** : 1 mg/kg/ngày.

Chỉ được tiêm bắp.

#### **QUÁ LIỀU**

Khi có quá liều, tăng trầm dịu là biểu hiện thường gặp nhất, tuy nhiên, cũng phải nghĩ đến khả năng bị ngộ độc với nhiều loại thuốc khác.

Gây nôn khi phát hiện bị quá liều, có thể tiến hành rửa ruột.

Trong những trường hợp nặng, có thể sử dụng các biện pháp hồi sức kinh điển. Không được dùng épinéphrine. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

## **44. ATUSSIN**

UNITED LABORATORIES

Sirô : chai 30 ml.

Sirô : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml (1 muỗng cà phê)	
Dextromethorphane bromhydrate	5 mg
Chlorphéniramine maléate	1,33 mg
Phénylpropanolamine chlorhydrate	8,3 mg
Sodium citrate	133 mg
Ammonium chlorure	50 mg
Glycéril guaiacolate	50 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Thuốc trị ho phối hợp với 3 chất long đàm.

Xirô Atussin là một thuốc không gây nghiện làm long đàm, trị ho và làm giãn phế quản. Thuốc điều trị long đàm theo 3 hướng : ho khan - ho dị ứng - ho có đàm.

Atussin làm gia tăng đáng kể dịch tiết trong đường hô hấp, từ đó làm lỏng một cách có hiệu quả chất đờm quẹo dính và các chất tiết khác của phế quản khiến chúng dễ bị tống xuất. Sự gia tăng lượng dịch ít nhầy hơn không những làm cho dễ tống xuất mà còn có tác dụng làm dịu những hành lang hô hấp đang bị kích ứng.

Xirô Atussin cho tác dụng trị ho tương đương với codéine, nhưng không gây nghiện. Nó kiểm soát được tần số và mức độ trầm trọng của cơn ho, đồng thời phục hồi khả năng tự làm sạch của hai lá phổi.

Xirô Atussin còn giúp kiềm chế cơn ho hiệu quả hơn. Tác dụng làm giãn phế quản, chống sung huyết rất cần thiết cho việc giảm ho. Xirô Atussin cũng là loại kháng histamine rất có ích với ho do dị ứng. Xirô có vị dễ chịu rất thích hợp cho trẻ sơ sinh và trẻ em.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng kiểm soát các cơn ho do cảm lạnh, cúm, lao, viêm phế quản, hen phế quản, ho gà, sởi, viêm phổi, viêm phế quản phổi, viêm họng, viêm thanh quản, viêm khí quản, viêm khí phế quản, màng phổi bị kích ứng, hút thuốc quá độ, hít phải các chất kích ứng, ho có nguồn gốc tâm sinh.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Thuốc có thể làm buồn ngủ, mất nhanh nhẹn. Các bệnh nhân dùng thuốc này không nên lái xe hoặc các phương tiện vận chuyển khác mà nếu thiếu tập trung có thể bị tai nạn.

Atussin có thể làm tăng tác dụng an thần của các chất gây ức chế hệ thần kinh trung ương bao gồm : rượu, barbiturate, thuốc ngủ, thuốc giảm đau gây nghiện, thuốc an thần. Tác dụng của các chất kháng choline như atropine và thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng lên.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc giống giao cảm cho các bệnh nhân tim mạch, cao huyết áp, tiểu đường và cường giáp.

### **LÚC CÓ THAI**

Atussin đã được bệnh nhân mang thai sử dụng mà không thấy xuất hiện các biểu hiện có hại. Trong lúc đó có những báo cáo đề nghị khả năng gây dị thai do việc sử dụng các loại thuốc chống dị ứng khác. Quan hệ nhân quả đã bị bác bỏ một cách rộng rãi.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng làm dịu, thay đổi từ lơ mơ cho đến ngủ li bì có thể xảy ra nhưng sẽ giảm bớt sau vài ngày. Các tác dụng phụ khác bao gồm một số rối loạn đường tiêu hóa và thần kinh trung ương.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Cho mỗi 6-8 giờ :

**Trẻ sơ sinh** : 1,25 - 2,5 ml (1/4 - 1/2 muỗng cà phê) ;

**Trẻ từ 2 đến 6 tuổi** : 5 ml (1 muỗng cà phê) ;

**Trẻ từ 7 đến 12 tuổi** : 10 ml (2 muỗng cà phê) ;

**Người lớn :** 15 ml (3 muỗng cà phê hay 1 muỗng canh).

Hay theo sự chỉ dẫn của bác sĩ.

### **QUÁ LIỀU**

Ở trẻ sơ sinh và trẻ em : hội chứng quá liều có thể là co giật hoặc sốt cao.

Ở người lớn : hội chứng kích thích như là buồn ngủ, kích động, nhịp tim nhanh, run rẩy, giật cơ và co giật với các cơn động kinh.

## **45. AUGMENTIN inj**

SMITHKLINE BEECHAM

bột pha tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch dùng cho người lớn (1 g, 200 mg) : hộp 1 lọ bột hoặc 10 lọ.

bột pha tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch dùng cho Trẻ em/Nhũ nhi (500 mg, 50 mg) : hộp 10 lọ bột.

THÀNH PHẦN

Lọ 1 g/200 mg :

cho 1 lọ	
Amoxicilline sodium	1 g
Clavulanate potassium	200 mg
(Na)	(62,9 mg)
(K)	(39,2 mg)

Lọ 500 mg/50 mg :

cho 1 lọ	
Amoxicilline sodium	500 mg
Clavulanate potassium	50 mg

(Na)	(31,5 mg)
(K)	(9,8 mg)

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới (bao gồm cả Tai-Mũi-Họng), đường niệu dục, da và mô mềm, xương và khớp và các nhiễm khuẩn khác như sảy thai nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn sản khoa, nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn huyết, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật.

Augmentin tiêm tĩnh mạch cũng được chỉ định dự phòng nhiễm khuẩn ở các phẫu thuật lớn như phẫu thuật trên đường tiêu hóa, phẫu thuật vùng chậu, phẫu thuật đầu và cổ, phẫu thuật tim, phẫu thuật thận, thay khớp và phẫu thuật đường mật. Augmentin có tính diệt khuẩn đối với nhiều loại vi khuẩn kể cả các dòng tiết b-lactamase đề kháng với ampicillin và amoxycillin (tham khảo thông tin kê toa đầy đủ về các vi khuẩn nhạy cảm).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với penicillin ; có tiền sử vàng da/suy gan khi dùng Augmentin hay penicillin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cẩn thận khi sử dụng cho bệnh nhân có bằng chứng suy gan do có khả năng vàng da ứ mật. Các phản ứng quá mẫn trầm trọng và đôi khi có thể dẫn đến tử vong (dạng phản vệ) đã được báo cáo xảy ra trên bệnh nhân dùng các kháng sinh penicillin. Đã có xuất hiện ban đỏ (da dạng) đi kèm với sốt nổi hạch (tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn) ở những bệnh nhân dùng amoxycillin. Nên tránh sử dụng Augmentin nếu nghi ngờ có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Khi cần thiết dùng liều cao theo đường tiêm, phải lưu ý đến thành phần sodium của thuốc ở bệnh nhân đang tuân theo chế độ ăn uống giới hạn sodium.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cũng như đối với tất cả các thuốc, nên tránh dùng trong thai kỳ trừ phi có ý kiến của bác sĩ cho là cần thiết. Có thể dùng Augmentin trong thời kỳ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên sử dụng đồng thời với probenecid. Sử dụng Augmentin đồng thời có thể làm gia tăng và kéo dài nồng độ amoxycillin trong máu nhưng không có tác dụng này đối với acid clavulanic.

Nên thận trọng khi sử dụng Augmentin ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu, và cũng giống như các kháng sinh phổ rộng khác, Augmentin có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc tránh thai uống, do đó nên cảnh báo cho bệnh nhân biết điều này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý thường ít gặp và hầu hết có tính chất nhẹ và thoáng qua. Tiêu chảy, khó tiêu,



buồn nôn, nôn mửa, viêm kết tràng khi sử dụng kháng sinh và bệnh nấm Candida đã được báo cáo. Đã ghi nhận được hiện tượng gia tăng vừa phải AST và/hoặc ALT. Viêm gan và vàng da ứ mật đã được báo cáo dù hiếm gặp nhưng có thể trầm trọng và kéo dài khoảng vài tháng. Các phản ứng trên gan thường được báo cáo gặp ở nam giới và người lớn tuổi và có thể xảy ra khi liệu trình điều trị kéo dài. Các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hay một thời gian ngắn sau khi điều trị nhưng trong một vài trường hợp có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị. Các phản ứng này thường là có hồi phục. Các phản ứng trên gan có thể trầm trọng và rất hiếm khi gây tử vong.

Mề đay và ban đỏ đôi khi xảy ra. Hiếm khi có báo cáo về chứng ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da nhiễm độc, viêm da bóng nước tróc vảy và mụn mủ ngoài da toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu xảy ra một trong những rối loạn kể trên thì không nên tiếp tục điều trị. Giảm bạch cầu thoáng qua, giảm tiểu cầu và thiếu máu huyết tán. Cũng như các kháng sinh nhóm b-lactam khác, đã có báo cáo về chứng phù mạch (phù Quincke), hội chứng phản vệ (quá mẫn) dạng bệnh huyết thanh và viêm mạch quá mẫn. Hiếm khi có viêm thận kẽ. Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu trung tính hay mất bạch cầu hạt), giảm tiểu cầu có hồi phục và thiếu máu huyết tán đã được báo cáo. Chứng tăng hoạt động, chóng mặt, nhức đầu và co giật có hồi phục đã được báo cáo hiếm khi xuất hiện. Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hay những người đang sử dụng liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ sử dụng tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch ngắt quãng (thuốc không thích hợp cho tiêm bắp). Tham khảo thông tin kê toa đầy đủ về các chi tiết như cách pha thuốc, độ ổn định và phương pháp sử dụng. Khoảng cách giữa các liều tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn và nằm trong các giới hạn sau :

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1,2 g, mỗi sáu đến tám giờ ;

Trẻ em 3 tháng đến 12 tuổi : 30 mg/kg, mỗi sáu đến tám giờ ;

Trẻ em từ 0 đến 3 tháng : 30 mg/kg, mỗi mười hai giờ ở trẻ sinh non và trẻ sinh đủ tháng trong giai đoạn chu sinh, tăng đến mỗi tám giờ sau đó ;

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận (xem thông tin kê toa đầy đủ).

Đối với bệnh nhân suy gan : kê liều cẩn thận và kiểm tra chức năng gan định kỳ. Điều trị không nên kéo dài quá 14 ngày mà không đánh giá lại.

### **QUÁ LIỀU**

Các trường hợp quá liều Augmentin thường là không biểu hiện triệu chứng. Có thể thấy rõ sự rối loạn cân bằng nước và chất điện giải. Các rối loạn này có thể được điều trị theo triệu chứng. Augmentin có thể được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc máu. Trong quá trình dùng liều cao Augmentin, nên duy trì thỏa đáng lượng nước thu nhận vào và lượng nước tiểu thải ra để giảm thiểu khả năng tạo thành tinh thể niệu amoxicyclin.

## 46. AUGMENTIN oral

SMITHKLINE BEECHAM

Viên bao 1000 mg : hộp 14 viên.

Viên bao 500 mg : hộp 12 viên.

Viên bao 375 mg : hộp 10 viên.

Bột uống dạng gói 250 mg cho trẻ em : hộp 12 gói.

Bột uống dạng gói 500 mg cho trẻ em : hộp 12 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên bao	
Amoxicilline trihydrate	875 mg
Clavulanate potassium	125 mg
cho 1 viên bao	
Amoxicilline trihydrate	500 mg
Clavulanate potassium	125 mg
cho 1 viên bao	
Amoxicilline trihydrate	250 mg
Clavulanate potassium	125 mg
cho 1 gói 250 mg	

Amoxicilline trihydrate	250 mg
Clavulanate potassium	62,5 mg
cho 1 gói 500 mg	
Amoxicilline trihydrate	500 mg
Clavulanate potassium	125 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới (bao gồm cả Tai-Mũi-Họng), đường niệu dục, da và mô mềm, xương và khớp và các nhiễm khuẩn khác như sảy thai nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn sản khoa, nhiễm khuẩn ổ bụng.

Augmentin có tính diệt khuẩn đối với nhiều loại vi khuẩn kể cả các dòng tiết b-lactamase đề kháng với ampicillin và amoxycillin (tham khảo thông tin kê toa đầy đủ về các vi khuẩn nhạy cảm).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với penicillin ; có tiền sử vàng da/suy gan khi dùng Augmentin hay penicillin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận khi sử dụng cho bệnh nhân có bằng chứng suy gan do có khả năng vàng da ứ mật. Các phản ứng quá mẫn trầm trọng và đôi khi có thể dẫn đến tử vong (dạng phản vệ) đã được báo cáo xảy ra trên bệnh nhân dùng các kháng sinh penicillin. Đã có xuất hiện ban đỏ (da dạng) đi kèm với sốt nổi hạch (tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn) ở những bệnh nhân dùng amoxycillin. Nên tránh sử dụng Augmentin nếu nghi ngờ có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Augmentin dạng hỗn dịch chứa 12,5 mg aspartam trong mỗi liều 5 ml và do đó nên thận trọng trong trường hợp phenylketon niệu. Dùng thận trọng ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu. Augmentin có thể làm giảm hiệu lực của thuốc tránh thai loại uống và do đó nên cảnh báo bệnh nhân trước về điều này.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cũng như đối với tất cả các thuốc, nên tránh dùng trong thai kỳ trừ phi có ý kiến của bác sĩ cho là cần thiết. Có thể dùng Augmentin trong thời kỳ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên sử dụng đồng thời với probenecid. Sử dụng Augmentin đồng thời có thể làm gia tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không có tác dụng này đối với acid clavulanic.

Nên thận trọng khi sử dụng Augmentin ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu, và cũng giống như các kháng sinh phổ rộng khác, Augmentin có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc tránh thai uống, do đó nên cảnh báo cho bệnh nhân biết điều này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý thường ít gặp và hầu hết có tính chất nhẹ và thoáng qua. Tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn mửa, viêm kết tràng khi sử dụng kháng sinh và bệnh nấm Candida đã được báo cáo. Đã ghi nhận được hiện tượng gia tăng vừa phải AST và/hoặc ALT. Viêm gan và vàng da ứ mật đã được báo cáo dù hiếm gặp nhưng có thể trầm trọng và kéo dài khoảng vài tháng. Các phản ứng trên gan thường được báo cáo gặp ở nam giới và người lớn tuổi và có thể xảy ra khi liệu trình điều trị kéo dài. Các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra trong hay một thời gian ngắn sau khi điều trị nhưng trong một vài trường hợp có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngưng điều trị. Các phản ứng này thường là có hồi phục. Các phản ứng trên gan có thể trầm trọng và rất hiếm khi gây tử vong.

Mề đay và ban đỏ đôi khi xảy ra. Hiếm khi có báo cáo về chứng ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử da nhiễm độc, viêm da bóng nước tróc vảy và mụn mủ ngoài da toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu xảy ra một trong những rối loạn kể trên thì không nên tiếp tục điều trị. Giảm bạch cầu thoáng qua, giảm tiểu cầu và thiếu máu huyết tán. Cũng như các kháng sinh nhóm b-lactam khác, đã có báo cáo về chứng phù mạch (phù Quincke), hội chứng phản vệ (quá mẫn) dạng bệnh huyết thanh và viêm mạch quá mẫn. Hiếm khi có viêm thận kẽ. Giảm bạch cầu có hồi phục (bao gồm giảm bạch cầu trung tính hay mất bạch cầu hạt), giảm tiểu cầu có hồi phục và thiếu máu huyết tán đã được báo cáo. Chứng tăng hoạt động, chóng mặt, nhức đầu và co giật có hồi phục đã được báo cáo hiếm gặp. Co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận hay những người đang sử dụng liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :

- Nhiễm trùng nhẹ đến trung bình : một viên 375 mg x 3 lần/ngày ;
- Nhiễm trùng nặng : một viên 1 g x 2 lần/ngày hoặc một viên (hay gói) 625 mg x 3 lần/ngày hoặc hai viên 375 mg x 3 lần/ngày ;

Trẻ em dưới 12 tuổi : tùy theo mức độ nhiễm trùng, 25-50 mg/kg/ngày chia làm các liều dùng mỗi tám giờ, chỉ dùng dạng xirô. Augmentin 1 g không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Giảm liều cho những bệnh nhân suy thận (xem thông tin kê toa đầy đủ).

Đối với Augmentin 1 g : không cần chỉnh liều ở trẻ có GFR > 30 ml/phút.

Không dùng Augmentin viên 1 g ở người suy thận trung bình.

Đối với bệnh nhân suy gan : kê liều cẩn trọng và theo dõi chức năng gan đều đặn.

Để giảm thiểu khả năng không dung nạp ở đường tiêu hóa và tạo điều kiện giúp Augmentin được hấp thu tốt nhất, hãy dùng thuốc vào đầu bữa ăn. Không điều trị quá 14 ngày mà không đánh giá lại.

### **QUÁ LIỀU**

Các trường hợp quá liều Augmentin thường không biểu hiện triệu chứng. Có thể thấy rõ sự rối loạn cân bằng nước và chất điện giải. Các rối loạn này có thể được điều trị theo triệu chứng. Augmentin có thể được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc máu. Trong quá trình dùng liều cao Augmentin, nên duy trì thỏa đáng lượng nước thu nhận vào và lượng nước tiểu thải ra để giảm thiểu khả năng tạo thành tinh thể niệu amoxicillin.

## **47. AVELOX**

BAYER PHARMA

Viên bao phim 400 mg : hộp 5 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Moxifloxacin hydrochloride	436,8 mg
Tương đương : Moxifloxacin	400 mg

### **DƯỢC LỰC**

Moxifloxacin là thuốc kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone hoạt phổ rộng và có tác dụng diệt khuẩn. Tác dụng diệt khuẩn do cản trở men topoisomerase II và IV. Topoisomerase là những men chủ yếu kiểm soát về định khu (topology) của DNA và giúp sự tái tạo, sửa chữa và sao chép DNA.

### **Vi sinh học :**

In vitro, moxifloxacin có tác dụng chống lại đa số các vi khuẩn gram dương và gram âm. Moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn nhờ ức chế men topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV rất cần thiết cho việc tái tạo, sao chép, sửa chữa và tái kết hợp DNA của vi khuẩn. Nhờ có nửa C8-methoxy góp phần gia tăng tác dụng diệt khuẩn và giảm sự chọn lọc các đột biến gây đề kháng thuốc của vi khuẩn gram dương so với nửa C8-H.

Cơ chế tác dụng của quinolones, bao gồm cả moxifloxacin, khác với cơ chế tác dụng của

macrolides, b-lactam, aminoglycosides hoặc tetracyclines ; do đó, các vi khuẩn đề kháng với các thuốc này có thể vẫn nhạy cảm với moxifloxacin và các quinolones khác. Không có đề kháng chéo giữa moxifloxacin và những kháng sinh thuộc các nhóm khác.

Người ta thấy có đề kháng chéo giữa moxifloxacin và các fluoroquinolones khác chống lại vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên, vi khuẩn gram dương kháng với các fluoroquinolones khác có thể vẫn nhạy cảm với moxifloxacin.

Moxifloxacin có hoạt tính lên đa số các dòng vi khuẩn sau trong cả in vitro và nhiễm khuẩn trên lâm sàng được đề cập trong phần Chỉ định :

Vi khuẩn gram dương hiếu khí : *Staphylococcus aureus* (chỉ những chủng nhạy cảm methicillin), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ những chủng nhạy cảm penicillin).

Vi khuẩn gram âm hiếu khí : *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*.

Những vi sinh vật không điển hình : *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Một số dữ liệu in vitro khác cũng đã được thực hiện, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

Theo những nghiên cứu in vitro này, moxifloxacin cho thấy với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) 2 mg/ml hoặc thấp hơn có tác dụng chống lại đa số ( $\geq 90\%$ ) các dòng vi khuẩn sau, tuy nhiên, độ an toàn và tính hiệu quả của moxifloxacin trong điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn trên lâm sàng do những vi khuẩn này chưa được xác định trong những nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng tốt và đầy đủ :

Vi khuẩn gram dương hiếu khí : *Streptococcus pneumoniae* (chủng đề kháng penicillin), *Streptococcus pyogenes*.

Vi khuẩn gram âm hiếu khí : *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Proteus mirabilis*.

Vi khuẩn kỵ khí : *Fusobacterium species*, *Peptostreptococcus species*, *Prevotella species*.

#### **Thử nghiệm độ nhạy cảm :**

Kỹ thuật pha loãng : Dùng các phương pháp định lượng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu có tác dụng diệt khuẩn (MIC). Nồng độ ức chế tối thiểu này giúp ước lượng độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với các hoạt chất kháng khuẩn. Nên xác định MIC bằng cách dùng các xét nghiệm tiêu chuẩn. Các xét nghiệm này dựa vào phương pháp pha loãng<sup>1</sup> (thạch hoặc nước canh cấy) hoặc tính tương đương với nồng độ cấy tiêu chuẩn và nồng độ bột thuốc moxifloxacin tiêu chuẩn.

Các giá trị MIC sẽ được đánh giá theo các tiêu chuẩn sau :

Đối với thử nghiệm chủng Enterobacteriaceae và *Staphylococcus* :

MIC (mg/ml)	Đánh giá
$\leq 2,0$	Nhạy cảm (S)

4,0	Trung gian (I)
$\geq 8,0$	Đề kháng (R)

Đối với thử nghiệm chủng *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae*<sup>a</sup>.

MIC (mg/ml)	Đánh giá
$\leq 1,0$	Nhạy cảm (S)

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng với thử nghiệm nhạy cảm vi pha loãng nước canh cấy với *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* bằng môi trường thử nghiệm *Haemophilus*<sup>1</sup>.

Hiện tại chưa có dữ liệu nào nói về những dòng đề kháng, điều này loại bỏ bất cứ kết quả đánh giá nào khác với "Nhạy cảm". Những dòng có kết quả MIC nghi ngờ "không nhạy cảm" nên gửi đến phòng xét nghiệm tham khảo để thực hiện thêm các thử nghiệm khác.

Đối với thử nghiệm *Streptococcus pneumoniae*<sup>b</sup> :

MIC (mg/ml)	Đánh giá
$\leq 1,0$	Nhạy cảm (S)
2,0	Trung gian (I)
$\geq 4,0$	Đề kháng (R)

<sup>b</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng cho thử nghiệm nhạy cảm vi pha loãng nước canh cấy Mueller-Hinton có điều chỉnh cation với máu ngựa ly giải 2-5%.

Một kết quả "Nhạy cảm" chứng tỏ tác nhân gây bệnh có thể bị ức chế nếu hợp chất kháng sinh trong máu đạt đến nồng độ trong máu đến nồng độ cho phép. Kết quả "Trung gian" cho thấy kết quả chưa được rõ rệt, và nếu vi khuẩn không đủ nhạy cảm một cách rõ ràng, và đối với các thuốc được xem là nhạy cảm trên lâm sàng, nên lặp lại thử nghiệm. Sự phân loại này cũng ngụ ý thuốc vẫn có thể được sử dụng trong lâm sàng nếu vị trí cơ thể có nồng độ phân bố thuốc cao hoặc trường hợp có thể sử dụng thuốc liều cao. Phân loại này cũng để lại một vùng đệm (buffer zone) nhằm loại trừ những yếu tố sai sót về kỹ thuật nhỏ nhặt có thể dẫn đến sự khác biệt đáng kể khi đánh giá. Kết quả "Đề kháng" khi tác nhân gây bệnh không bị ức chế bởi hợp chất kháng sinh trong máu đã đạt đến nồng độ cho phép, lúc này nên chọn lựa thuốc khác để điều trị. Các xét nghiệm thử nghiệm độ nhạy cảm tiêu chuẩn cần dùng vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm để kiểm chứng khía cạnh kỹ thuật của phòng xét nghiệm. Bột moxifloxacin tiêu chuẩn sẽ có giá trị MIC như sau :

Vi khuẩn		MIC (mg/ml)
Enterococcus faecalis	ATCC 29212	0,06-0,5
Escherichia coli	ATCC 25922	0,008-0,06
Haemophilus influenzae	ATCC 49247 <sup>c</sup>	0,008-0,03
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	0,015-0,06
Streptococcus pneumonia	ATCC 49619 <sup>d</sup>	0,06-0,25

<sup>c</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho H. influenzae ATCC 49247 được thử bằng xét nghiệm vi pha loãng nước canh cấy với môi trường thử nghiệm Haemophilus (HTM)<sup>1d</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho S. pneumonia ATCC 49619 được thử bằng xét nghiệm vi pha loãng nước canh cấy với môi trường canh cấy Mueller-Hinton có điều chỉnh cation với 2-5% máu ngựa ly giải.

**Phương pháp khuếch tán :** Các phương pháp định lượng đòi hỏi đo đường kính vùng cũng giúp ước lượng mô phỏng độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với hợp chất kháng sinh. Một xét nghiệm tiêu chuẩn như vậy cần sử dụng nồng độ cấy tiêu chuẩn. Xét nghiệm này dùng que nhúng có tấm 5mg moxifloxacin để thử nghiệm độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với moxifloxacin. Những báo cáo từ phòng xét nghiệm đã cung cấp kết quả của thử nghiệm nhạy cảm đĩa kháng sinh đơn tiêu chuẩn với đĩa moxifloxacin 5 mg nên đánh giá theo các tiêu chuẩn sau đây : Tiêu chuẩn đánh giá đường kính vùng sau đây nên sử dụng đối với thử nghiệm chủng Enterobacteriaceae và Staphylococcus :

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 19	Nhạy cảm (S)
16-18	Trung gian (I)
<= 15	Đề kháng (R)

Đối với thử nghiệm chủng Haemophilus influenzae và Haemophilus parainfluenzae<sup>e</sup>.

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 18	Nhạy cảm (S)



<sup>e</sup> Tiêu chuẩn đường kính vùng này chỉ áp dụng cho thử nghiệm với *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* bằng môi trường thử nghiệm *Haemophilus* (HTM)<sup>2</sup>.

Hiện tại chưa có dữ liệu nào nói về những dòng đề kháng, điều này loại bỏ bất cứ kết quả đánh giá nào khác với "Nhạy cảm". Những dòng có kết quả đường kính vùng nghi ngờ "không nhạy cảm" nên gửi đến phòng xét nghiệm tham khảo để thực hiện thêm các thử nghiệm khác.

Đối với thử nghiệm *Streptococcus pneumoniae*<sup>f</sup> :

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 18	Nhạy cảm (S)
15-17	Trung gian (I)
<= 14	Đề kháng (R)

<sup>f</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng cho thử nghiệm khuếch tán đĩa bằng thạch Mueller-Hinton có bổ sung máu cừu 5% ủ trong CO<sub>2</sub>.

Các đánh giá như đã nêu trên nên dành cho những kết quả dùng kỹ thuật pha loãng. Đánh giá này có liên quan đến sự tương ứng về đường kính có được trong thử nghiệm đĩa kháng sinh với MIC của moxifloxacin.

Như trong kỹ thuật pha loãng tiêu chuẩn, kỹ thuật khuếch tán cần dùng vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm để kiểm chứng phương diện kỹ thuật của phòng xét nghiệm. Đối với kỹ thuật khuếch tán, đĩa moxifloxacin 5 mg sẽ có đường kính vùng trong những dòng vi khuẩn có kiểm chứng định tính ở phòng xét nghiệm như sau :

Vi khuẩn		Đường kính vùng (mm)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	28-35
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>g</sup>	31-39
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	28-35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>h</sup>	25-31

<sup>g</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho thử nghiệm *H. influenzae* ATCC 49247 bằng môi trường thử nghiệm *Haemophilus* (HTM)<sup>2</sup>

<sup>h</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho những thử nghiệm với *S. pneumoniae* ATCC 49619 được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa với môi trường thạch Mueller-Hinton có bổ sung 5% máu cừu đã loại bỏ fibrin.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu :

Viên moxifloxacin được hấp thu tốt và nhanh chóng ở đường tiêu hóa. Khả dụng sinh học tuyệt đối khoảng 90% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và các sản phẩm sữa.

Phân bố :

Với liều 400 mg uống mỗi ngày một lần, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương ở giai đoạn ổn định khoảng 3,2 mg/l, có được sau khi uống thuốc từ 0,5 đến 4 giờ. Nồng độ đáy trung bình là 0,6 mg/l. Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng tỉ lệ với liều lượng lên đến liều cao nhất đã thử nghiệm là 800 mg. Giai đoạn ổn định có được trong vòng 3 ngày với liều 400 mg uống mỗi ngày một lần.

Tỉ lệ gắn kết với protein trong máu trung bình khoảng 50% và không phụ thuộc nồng độ.

Moxifloxacin phân bố rộng khắp cơ thể, với nồng độ trong mô thường vượt quá nồng độ trong máu (xem bảng dưới).

**Nồng độ moxifloxacin tối đa (đỉnh trung bình) ở máu và mô đo được sau khi uống liều 400 mg**

Mô	Nồng độ		Tỉ lệ mô cơ thể/ huyết tương
Huyết tương	3,1	mg/l	-
Nước bọt	3,6	mg/l	0,75-1,3
Dịch nốt phỏng	1,6 <sup>1</sup>		1,7 <sup>1</sup>
Niêm mạc phế quản	5,4	mg/kg	1,7-2,1
Đại thực bào phế nang	56,7	mg/kg	18,6-70,0
Dịch lót lớp biểu mô	20,7	mg/l	5-7
Xoang hàm	7,5	mg/kg	2,0
Xoang bướm	8,2	mg/kg	2,1
Polyp mũi	9,1	mg/kg	2,6
Dịch mô kẽ	1,0 <sup>2</sup>	mg/l	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 10 giờ sau khi uống, do biểu đồ mẫu thừa thớt

<sup>2</sup> Nồng độ không giới hạn

<sup>3</sup> Từ 3-36 giờ sau uống

Chuyển hóa : Moxifloxacin được chuyển hóa bằng cách kết hợp. Hệ thống cytochrome P450 không liên quan đến chuyển hóa moxifloxacin. dạng kết hợp với sulfat (M1) chiếm khoảng 38% liều, được bài tiết chủ yếu trong phân. Khoảng 14% liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch biến đổi thành dạng kết hợp glucuronide (M2), được bài tiết hoàn toàn trong nước tiểu.

Bài tiết : Thời gian bán hủy thuốc trong huyết tương khoảng 12 giờ. Khoảng 45% liều moxifloxacin uống hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không đổi (khoảng 20% trong nước tiểu và khoảng 25% trong phân).

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở người lớn ( $\geq 18$  tuổi) do những dòng vi khuẩn nhạy cảm :

Viêm xoang cấp do vi khuẩn gây bởi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Đợt cấp của viêm phế quản mãn do vi khuẩn gây bởi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng (với mức độ từ nhẹ đến trung bình) gây bởi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào trong viên thuốc hay với các quinolones khác.

Chống chỉ định dùng viên Avelox ở trẻ em, thiếu niên đang tăng trưởng và phụ nữ có thai.

Quinolones cũng phân bố tốt qua sữa ở các phụ nữ đang cho con bú. Những bằng chứng tiền lâm sàng cho thấy một lượng nhỏ moxifloxacin có thể được tiết qua sữa mẹ. Chưa có dữ kiện về sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú. Do đó, chống chỉ định sử dụng moxifloxacin ở phụ nữ có thai và cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Động kinh có thể xảy ra khi điều trị bằng quinolones. Moxifloxacin nên được sử dụng một cách thận trọng trên những bệnh nhân đã có hay đang nghi ngờ có những bệnh lý hệ thần kinh trung ương có thể làm khởi phát động kinh hay hạ thấp ngưỡng động kinh.

Vì không có dữ kiện về dược động học trong những trường hợp suy gan nặng, nên sử dụng moxifloxacin một cách thận trọng trong nhóm bệnh nhân này.

Moxifloxacin, cũng như vài loại quinolones khác và macrolides, có thể làm kéo dài khoảng QTc. Mặc dù mức độ kéo dài QTc nhỏ (1,2%), moxifloxacin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân có hội chứng QTc dài bẩm sinh hay mắc phải hoặc trên những bệnh nhân đang dùng những thuốc có khả năng kéo dài khoảng QTc (thí dụ như những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III).

Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra khi điều trị bằng quinolones, đặc biệt trên bệnh nhân già và

những người đang điều trị với corticosteroids. Khi có những dấu hiệu đầu tiên của đau hay viêm, bệnh nhân phải được ngưng thuốc và bất động chi bị ảnh hưởng. Chưa thấy báo cáo về đứt gân trong những nghiên cứu lâm sàng với moxifloxacin.

Viêm đại tràng có giả mạc đã được báo cáo khi sử dụng những kháng sinh phổ rộng ; do đó, điều quan trọng là phải nghĩ tới chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trầm trọng khi dùng kháng sinh. Trong tình huống này, nên tiến hành các biện pháp điều trị phù hợp. Không ghi nhận trường hợp nào bị viêm đại tràng có giả mạc trong những chương trình nghiên cứu lâm sàng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Thực phẩm và các sản phẩm sữa : Sự hấp thu moxifloxacin không bị thay đổi khi sử dụng chung với thức ăn. Do đó, có thể dùng moxifloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn.
- Ranitidine : Sử dụng đồng thời với ranitidine không làm thay đổi đáng kể khả năng hấp thu của moxifloxacin. Các thông số về hấp thu ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC) rất giống nhau, điều này cho thấy pH dạ dày không ảnh hưởng lên sự hấp thu moxifloxacin ở đường tiêu hóa.
- Thuốc kháng acid, chất khoáng và đa sinh tố : Sử dụng chung moxifloxacin với thuốc kháng acid, chất khoáng và đa sinh tố có thể làm giảm hấp thu thuốc do sự hình thành những phức hợp chelate hóa với những cation đa hóa trị có trong những chế phẩm này. Điều này có thể làm cho nồng độ trong huyết tương thấp hơn đáng kể so với mong muốn. Do đó, thuốc kháng acid, các thuốc chống retrovirus và những chế phẩm khác chứa magnesium, nhôm và những chất khoáng khác như sắt nên được sử dụng ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống moxifloxacin.
- Warfarin : Không ghi nhận có tương tác thuốc khi điều trị đồng thời với warfarin trên thời gian prothrombin và các thông số về đông máu khác.
- Digoxin : Dược động học của digoxin không bị ảnh hưởng đáng kể bởi moxifloxacin (và ngược lại).
- Theophylline : Moxifloxacin không ảnh hưởng lên dược động học của theophylline ở giai đoạn ổn định (và ngược lại), cho thấy moxifloxacin không ảnh hưởng phân nhóm 1A2 của các men cytochrome P450 ; nồng độ theophylline không tăng ở giai đoạn ổn định khi điều trị phối hợp moxifloxacin ( $C_{max}$  10,5 so với 10,1 mg/l, không có và có theophylline). Do đó, không cần chỉnh liều theophylline.
- Probenecid : Trong một nghiên cứu lâm sàng khảo sát tác dụng của probenecid lên sự bài tiết qua thận cho thấy không có ảnh hưởng đáng kể trên độ thanh thải toàn cơ thể và qua thận của moxifloxacin. Do đó, không cần chỉnh liều khi sử dụng đồng thời hai thuốc.
- Thuốc tiểu đường : Không có tương tác thuốc quan trọng về lâm sàng giữa glibenclamide và moxifloxacin.
- Nhạy cảm với ánh sáng : Gây độc với ánh sáng đã được báo cáo với những quinolones khác. Tuy nhiên, một nghiên cứu trên người tình nguyện đã kết luận moxifloxacin không có tiềm năng

gây độc với ánh sáng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong những thử nghiệm lâm sàng với moxifloxacin, đa số các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến trung bình. Tỷ lệ ngưng thuốc moxifloxacin do tác dụng phụ là 3,8%. Tác dụng phụ thường gặp nhất (tùy theo mức độ có thể, có khả năng hay không thể đánh giá được) dựa trên những thử nghiệm lâm sàng với moxifloxacin được liệt kê dưới đây :

Tần suất  $\geq 1\% < 10\%$  :

Toàn thân : đau bụng, nhức đầu.

- Hệ tiêu hóa : buồn nôn, tiêu chảy, nôn, khó tiêu, bất thường trên các xét nghiệm chức năng gan.

- Giác quan : rối loạn vị giác.

- Hệ thần kinh : chóng mặt.

Tần suất  $\geq 0,1\% < 1\%$  :

- Toàn thân : suy nhược, nhiễm nấm Candida, đau, đau lưng, mệt mỏi, bất thường về xét nghiệm, đau ngực, phản ứng dị ứng, đau chân.

- Hệ tim mạch : tim nhanh, phù ngoại biên, cao huyết áp, hồi hộp.

- Hệ tiêu hóa : khô miệng, buồn nôn và nôn, đầy hơi, táo bón, nhiễm nấm Candida ở miệng, biếng ăn, viêm miệng, rối loạn dạ dày ruột, viêm lưỡi, tăng g-GT.

- Hệ máu và bạch huyết : giảm bạch cầu, giảm prothrombin, tăng bạch cầu ái toan, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

- Chuyển hóa và dinh dưỡng : tăng amylase.

- Hệ cơ xương : đau khớp, đau cơ.

- Hệ thần kinh : mất ngủ, chóng mặt, bứt rứt, buồn ngủ, lo âu, run, dị cảm, lẫn lộn, trầm cảm.

- Da và phần phụ : nổi ban, ngứa, đổ mồ hôi, mề đay.

- Ngũ quan : quáng gà.

- Hệ niệu sinh dục : nhiễm nấm Candida ở âm đạo, viêm âm đạo.

Tần suất  $\geq 0,01\% < 0,1\%$  :

- Toàn thân : đau vùng chậu, phù mắt.

- Hệ tim mạch : hạ huyết áp, giãn mạch.

- Hệ tiêu hóa : viêm dạ dày, đổi màu lưỡi, khó nuốt, vàng da, tiêu chảy (gây bởi Clostridium difficile).

- Hệ máu và bạch huyết : giảm thromboplastin, tăng prothrombin.

- Chuyển hóa và dinh dưỡng : tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng uric máu.

- Hệ cơ xương : viêm khớp, rối loạn về gân.

- Hệ thần kinh : ảo giác, rối loạn nhân cách, tăng trương lực, mất điều hợp, kích động, điếc ngôn từ, mất ngôn ngữ, bất ổn về cảm xúc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn phát âm, bất thường về tư duy, giảm cảm giác, giấc mơ bất thường, co giật.

- Hệ hô hấp : hen phế quản, khó thở.
- Da và phần phụ : nổi ban (dát sần, ban xuất huyết, mụn mủ).
- Ngủ quan : ù tai, bất thường về thị giác, mất vị giác, loạn khứu.
- Hệ niệu sinh dục : bất thường chức năng thận.

Những thay đổi xét nghiệm thường gặp nhất không liên quan với việc sử dụng thuốc và không được xem như là tác dụng phụ của moxifloxacin, gồm : tăng và giảm hematocrit, tăng bạch cầu, tăng và giảm hồng cầu, giảm đường huyết, giảm hemoglobulin, tăng alkaline phosphatase, tăng SGOT/AST, tăng SGPT/ALT, tăng bilirubin, tăng urea, tăng creatinin, tăng BUN.

Hiện chưa kết luận được những bất thường này gây ra do thuốc hoặc do những bệnh lý gốc đang được điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong tất cả các chỉ định, liều được khuyến cáo đối với moxifloxacin là 1 viên (400 mg) uống mỗi ngày một lần.

Nên uống trọn viên thuốc với một ly nước. Có thể uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

Thời gian điều trị :

Nên xác định thời gian điều trị tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh hay đáp ứng lâm sàng.

Khuyến cáo chung sau đây dành cho điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới :

Đợt cấp của viêm phế quản mãn : 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng : 10 ngày.

Viêm xoang cấp : 7 ngày.

Viên Avelox 400 mg đã được nghiên cứu trong những thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 14 ngày điều trị.

Người già : Không cần chỉnh liều.

Trẻ em : Không sử dụng moxifloxacin ở trẻ em và thiếu niên trong giai đoạn tăng trưởng.

Suy gan : Không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không có dữ kiện về dược động học trên bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận : Không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận ở bất kỳ mức độ nào (gồm cả thanh thải creatinine  $\leq 30$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>). Không có dữ kiện về dược động học trên bệnh nhân đang điều trị lọc máu ngoài cơ thể.

Sự khác biệt theo chủng tộc : Không cần chỉnh liều trong các nhóm chủng tộc.

### **QUÁ LIỀU**

Chỉ có một số giới hạn những dữ kiện về quá liều. Liều duy nhất dưới 800 mg và những liều liên tục 600 mg trên 10 ngày đã được sử dụng trên người khỏe mạnh mà không có tác dụng phụ đáng kể nào. Trong trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị nâng đỡ thích hợp tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

## 48. AVELOX

BAYER PHARMA

Viêm bao phim 400 mg : hộp 5 Viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 Viên	
Moxifloxacin hydrochloride	436,8 mg
Tương đương : Moxifloxacin	400 mg

### DƯỢC LỰC

Moxifloxacin là thuốc kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone hoạt phổ rộng và có tác dụng diệt khuẩn. Tác dụng diệt khuẩn do cản trở men topoisomerase II và IV. Topoisomerase là những men chủ yếu kiểm soát về định khu (topology) của DNA và giúp sự tái tạo, sửa chữa và sao chép DNA.

### Vi sinh học :

In vitro, moxifloxacin có tác dụng chống lại đa số các vi khuẩn gram dương và gram âm.

Moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn nhờ ức chế men topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV rất cần thiết cho việc tái tạo, sao chép, sửa chữa và tái kết hợp DNA của vi khuẩn. Nhờ có nửa C8-methoxy giúp phần gia tăng tác dụng diệt khuẩn và giảm sự chọn lọc các đột biến gây đề kháng thuốc của vi khuẩn gram dương so với nửa C8-H.

Cơ chế tác dụng của quinolones, bao gồm cả moxifloxacin, khác với cơ chế tác dụng của macrolides, b-lactam, aminoglycosides hoặc tetracyclines ; do đó, các vi khuẩn đề kháng với các thuốc này có thể vẫn nhạy cảm với moxifloxacin và các quinolones khác. Không có đề kháng chéo giữa moxifloxacin và những kháng sinh thuộc các nhóm khác.

Người ta thấy có đề kháng chéo giữa moxifloxacin và các fluoroquinolones khác chống lại vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên, vi khuẩn gram dương kháng với các fluoroquinolones khác có thể vẫn nhạy cảm với moxifloxacin.

Moxifloxacin có hoạt tính lên đa số các dòng vi khuẩn sau trong cả in vitro và nhiễm khuẩn trên lâm sàng được đề cập trong phần Chỉ định :

Vi khuẩn gram dương hiếu khí : Staphylococcus aureus (chỉ những chủng nhạy cảm methicillin), Streptococcus pneumoniae (chỉ những chủng nhạy cảm penicillin).

Vi khuẩn gram âm hiếu khí : Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella

pneumoniae, Moraxella catarrhalis.

Những vi sinh vật Không điển hình : Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.

Một số dữ liệu in vitro khác cũng đã được thực hiện, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

Theo những nghiên cứu in vitro này, moxifloxacin cho thấy với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) 2 mg/ml hoặc thấp hơn có tác dụng chống lại đa số ( $\geq 90\%$ ) các dòng vi khuẩn sau, tuy nhiên, độ an toàn và tính hiệu quả của moxifloxacin trong điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn trên lâm sàng do những vi khuẩn này chưa được xác định trong những nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng tốt và đầy đủ :

Vi khuẩn gram dương hiếu khí : Streptococcus pneumoniae (chủng đề kháng penicillin), Streptococcus pyogenes.

Vi khuẩn gram âm hiếu khí : Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Legionella pneumophila, Proteus mirabilis.

Vi khuẩn kỵ khí : Fusobacterium species, Peptostreptococcus species, Prevotella species.

#### **Thử nghiệm độ nhạy cảm :**

Kỹ thuật pha loãng : Dùng các phương pháp định lượng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu có tác dụng diệt khuẩn (MIC). Nồng độ ức chế tối thiểu này giúp ước lượng độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với các hoạt chất kháng khuẩn. Nên xác định MIC bằng cách dùng các xét nghiệm tiêu chuẩn. Các xét nghiệm này dựa vào phương pháp pha loãng<sup>1</sup> (thạch hoặc nước canh cấy) hoặc tính tương đương với nồng độ cấy tiêu chuẩn và nồng độ bột thuốc moxifloxacin tiêu chuẩn. Các giá trị MIC sẽ được đánh giá theo các tiêu chuẩn sau :

Đối với thử nghiệm chủng Enterobacteriaceae và Staphylococcus :

MIC (mg/ml)	Đánh giá
$\leq 2,0$	Nhạy cảm (S)
4,0	Trung gian (I)
$\geq 8,0$	Đề kháng (R)

Đối với thử nghiệm chủng Haemophilus influenzae và Haemophilus parainfluenzae<sup>a</sup>.

MIC (mg/ml)	Đánh giá
$\leq 1,0$	Nhạy cảm (S)

<sup>a</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng với thử nghiệm nhạy cảm vi pha loãng nước canh cấy với Haemophilus influenzae và Haemophilus parainfluenzae bằng môi trường thử nghiệm Haemophilus<sup>1</sup>.



Hiện tại chưa có dữ liệu nào nói về những dòng đề kháng, điều này loại bỏ bất cứ kết quả đánh giá nào khác với "Nhạy cảm". Những dòng có kết quả MIC nghi ngờ "Không nhạy cảm" nên gửi đến phòng xét nghiệm tham khảo để thực hiện thêm các thử nghiệm khác.

Đối với thử nghiệm *Streptococcus pneumoniae*<sup>b</sup> :

MIC (mg/ml)	Đánh giá
<= 1,0	Nhạy cảm (S)
2,0	Trung gian (I)
>= 4,0	Đề kháng (R)

<sup>b</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng cho thử nghiệm nhạy cảm vi pha lỏng nước canh cấy Mueller-Hinton có điều chỉnh cation với máu ngựa ly giải 2-5%.

Một kết quả "Nhạy cảm" chứng tỏ tác nhân gây bệnh có thể bị ức chế nếu hợp chất kháng sinh trong máu đạt đến nồng độ trong máu đến nồng độ cho phép. Kết quả "Trung gian" cho thấy kết quả chưa được rì rệt, và nếu vi khuẩn Không đủ nhạy cảm một cách rì rệt, và đối với các thuốc được xem là nhạy cảm trên lâm sàng, nên lặp lại thử nghiệm. Sự phân loại này cũng ngụ ý thuốc vẫn có thể được sử dụng trong lâm sàng nếu vị trí cơ thể có nồng độ phân bố thuốc cao hoặc trường hợp có thể sử dụng thuốc liều cao. Phân loại này cũng để lại một vùng đệm (buffer zone) nhằm loại trừ những yếu tố sai sót về kỹ thuật nhỏ nhất có thể dẫn đến sự khác biệt đáng kể khi đánh giá. Kết quả "Đề kháng" khi tác nhân gây bệnh Không bị ức chế bởi hợp chất kháng sinh trong máu đã đạt đến nồng độ cho phép, lực này nên chọn lựa thuốc khác để điều trị. Các xét nghiệm thử nghiệm độ nhạy cảm tiêu chuẩn cần dùng vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm để kiểm chứng khía cạnh kỹ thuật của phòng xét nghiệm. Bột moxifloxacin tiêu chuẩn sẽ có giá trị MIC như sau :

Vi khuẩn		MIC (mg/ml)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,06-0,5
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,008-0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>c</sup>	0,008-0,03
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,015-0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>d</sup>	0,06-0,25

<sup>c</sup> Giới hạn chứng định tính nhạy chỉ áp dụng cho *H. influenzae* ATCC 49247 được thử bằng xét nghiệm vi pha lỏng nước canh cấy với môi trường thử nghiệm Haemophilus (HTM)<sup>1d</sup> Giới hạn chứng định tính nhạy chỉ áp dụng cho *S. pneumoniae* ATCC 49619 được thử bằng xét nghiệm vi pha lỏng nước canh cấy với môi trường canh cấy Mueller-Hinton có điều chỉnh cation với 2-5% máu ngựa ly giải.

**Phương pháp khuếch tán :** Các phương pháp định lượng đòi hỏi đo đường kính vùng cũng giới ước lượng mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với hợp chất kháng sinh. Một xét nghiệm tiêu chuẩn như vậy cần sử dụng nồng độ cấy tiêu chuẩn. Xét nghiệm nhạy bằng que nhưng có tẩm 5mg moxifloxacin để thử nghiệm độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với moxifloxacin.

Những báo cáo từ phòng xét nghiệm đã cung cấp kết quả của thử nghiệm nhạy cảm đĩa kháng sinh đơn tiêu chuẩn với đĩa moxifloxacin 5 mg nên đánh giá theo các tiêu chuẩn sau đây :  
Tiêu chuẩn đánh giá đường kính vùng sau đây nên sử dụng đối với thử nghiệm chủng Enterobacteriaceae và Staphylococcus :

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 19	Nhạy cảm (S)
16-18	Trung gian (I)
<= 15	Đề kháng (R)

Đối với thử nghiệm chủng *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae*<sup>e</sup>.

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 18	Nhạy cảm (S)

<sup>e</sup> Tiêu chuẩn đường kính vùng nhạy chỉ áp dụng cho thử nghiệm với *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* bằng môi trường thử nghiệm Haemophilus (HTM)<sup>2</sup>.

Hiện tại chưa có dữ liệu nào nói về những dòng đề kháng, điều này loại bỏ bất cứ kết quả đánh giá nào khác với "Nhạy cảm". Những dòng có kết quả đường kính vùng nghi ngờ "Không nhạy cảm" nên gửi đến phòng xét nghiệm tham khảo để thực hiện thêm các thử nghiệm khác.

Đối với thử nghiệm *Streptococcus pneumoniae*<sup>f</sup> :

Đường kính vùng (mm)	Đánh giá
>= 18	Nhạy cảm (S)
15-17	Trung gian (I)

<= 14	Đề kháng (R)
-------	--------------

<sup>f</sup> Tiêu chuẩn đánh giá này chỉ áp dụng cho thử nghiệm khuếch tán đĩa bằng thạch Mueller-Hinton có bổ sung máu cừu 5% ủ trong CO<sub>2</sub>.

Các đánh giá như đã nêu trên nên dành cho những kết quả đăng ký thuật pha lỏng. Đánh giá này có liên quan đến sự tương ứng về đường kính có được trong thử nghiệm đĩa kháng sinh với MIC của moxifloxacin.

Như trong kỹ thuật pha lỏng tiêu chuẩn, kỹ thuật khuếch tán cần dùng vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm để kiểm chứng phương diện kỹ thuật của phòng xét nghiệm. Đối với kỹ thuật khuếch tán, đĩa moxifloxacin 5 mg sẽ có đường kính vắng trong những đòng vi khuẩn có kiểm chứng định tính ở phòng xét nghiệm như sau :

Vi khuẩn		Đường kính vắng (mm)
Escherichia coli	ATCC 25922	28-35
Haemophilus influenzae	ATCC 49247 <sup>g</sup>	31-39
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	28-35
Streptococcus pneumonia	ATCC 49619 <sup>h</sup>	25-31

<sup>g</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho thử nghiệm H. influenzae ATCC 49247 bằng môi trường thử nghiệm Haemophilus (HTM)<sup>2</sup>

<sup>h</sup> Giới hạn chứng định tính này chỉ áp dụng cho những thử nghiệm với S. pneumonia ATCC 49619 được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa với môi trường thạch Mueller-Hinton có bổ sung 5% máu cừu đã loại bỏ fibrin.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu :

Viêm moxifloxacin được hấp thu tốt và nhanh chóng ở đường tiêu hóa. Khả dụng sinh học tuyệt đối khoảng 90% và Không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và các sản phẩm sữa.

Phân bố :

Với liều 400 mg uống mỗi ngày một lần, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương ở giai đoạn ổn định khoảng 3,2 mg/l, có được sau khi uống thuốc từ 0,5 đến 4 giờ. Nồng độ đáy trung bình là 0,6 mg/l. Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng tỉ lệ với liều lượng lên đến liều cao nhất đã thử nghiệm là 800 mg. Giai đoạn ổn định có được trong vòng 3 ngày với liều 400 mg uống mỗi ngày một lần.

Tỉ lệ gắn kết với protein trong máu trung bình khoảng 50% và Không phụ thuộc nồng độ.

Moxifloxacin phân bố rộng khắp cơ thể, với nồng độ trong mô thường vượt quá nồng độ trong

máu (xem bảng dưới).

**Nồng độ moxifloxacin tối đa (đỉnh trung bình) ở máu và mĩ đo được sau khi uống liều 400 mg**

Mĩ	Nồng độ		Tỉ lệ mĩ cơ thể/ huyết tương
Huyết tương	3,1	mg/l	-
Nước bọt	3,6	mg/l	0,75-1,3
Dịch nốt phỏng	1,6 <sup>1</sup>		1,7 <sup>1</sup>
Niêm mạc phế quản	5,4	mg/kg	1,7-2,1
Đại thực bào phế nang	56,7	mg/kg	18,6-70,0
Dịch lót lớp biểu mĩ	20,7	mg/l	5-7
Xoang hĩm	7,5	mg/kg	2,0
Xoang bướm	8,2	mg/kg	2,1
Polyp mũi	9,1	mg/kg	2,6
Dịch mĩ kẽ	1,0 <sup>2</sup>	mg/l	0,8-1,4 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 10 giờ sau khi uống, do biểu đồ mẫu thừa thớt

<sup>2</sup> Nồng độ Không giới hạn

<sup>3</sup> Từ 3-36 giờ sau uống

Chuyển hóa : Moxifloxacin được chuyển hóa bằng cách kết hợp. Hệ thống cytochrome P450 Không liên quan đến chuyển hóa moxifloxacin. dạng kết hợp với sulfat (M1) chiếm khoảng 38% liều, được bài tiết chủ yếu trong phân. Khoảng 14% liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch biến đổi thành dạng kết hợp glucuronide (M2), được bài tiết hoàn toàn trong nước tiểu.

Bài tiết : Thời gian bán hủy thuốc trong huyết tương khoảng 12 giờ. Khoảng 45% liều moxifloxacin uống hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng Không đổi (khoảng 20% trong nước tiểu và khoảng 25% trong phân).

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở người lớn (>= 18 tuổi) do những đing vi khuẩn nhạy cảm :

Viêm xoang cấp do vi khuẩn gây bởi Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae hoặc Moraxella catarrhalis.

Đợt cấp của Viêm phế quản mãn do vi khuẩn gây bởi Streptococcus pneumoniae, Haemophilus

influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus hoặc Moraxella catarrhalis.

Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng (với mức độ từ nhẹ đến trung bình) gây bởi Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae hoặc Moraxella catarrhalis.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào trong Viêm thuốc hay với các quinolones khác.

Chống chỉ định dùng Viêm Avelox ở trẻ em, thiếu niên đang tăng trưởng và phụ nữ có thai.

Quinolones cũng phân bố tốt qua sữa ở các phụ nữ đang cho con bú. Những bằng chứng tiền lâm sàng cho thấy một lượng nhỏ moxifloxacin có thể được tiết qua sữa mẹ. Chưa có dữ kiện về sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú. Do đó, chống chỉ định sử dụng moxifloxacin ở phụ nữ có thai và cho con bú.

### **CHỖ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LỢC DẶNG**

Động kinh có thể xảy ra khi điều trị bằng quinolones. Moxifloxacin nên được sử dụng một cách thận trọng trên những bệnh nhân đã có hay đang nghi ngờ có những bệnh lý hệ thần kinh trung ương có thể khởi phát động kinh hay hạ thấp ngưỡng động kinh.

Vì Không có dữ kiện về dược động học trong những trường hợp suy gan nặng, nên sử dụng moxifloxacin một cách thận trọng trong nhóm bệnh nhân này.

Moxifloxacin, cũng như với loại quinolones khác và macrolides, có thể làm kéo dài khoảng QTc. Mặc dù mức độ kéo dài QTc nhỏ (1,2%), moxifloxacin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân có hội chứng QTc dài bẩm sinh hay mắc phải hoặc trên những bệnh nhân đang dùng những thuốc có khả năng kéo dài khoảng QTc (thí dụ như những thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và III).

Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra khi điều trị bằng quinolones, đặc biệt trên bệnh nhân già và những người đang điều trị với corticosteroids. Khi có những dấu hiệu đầu tiên của đau hay viêm, bệnh nhân phải được ngưng thuốc và bất động chi bị ảnh hưởng. Chưa thấy báo cáo về đứt gân trong những nghiên cứu lâm sàng với moxifloxacin.

Viêm đại tràng có giả mạc đã được báo cáo khi sử dụng những kháng sinh phổ rộng ; do đó, điều quan trọng là phải ngờ tới chẩn đoán này ở những bệnh nhân bị tiêu chảy trầm trọng khi dùng kháng sinh. Trong tình huống này, nên tiến hành các biện pháp điều trị phù hợp. Không ghi nhận trường hợp nào bị Viêm đại tràng có giả mạc trong những chương trình nghiên cứu lâm sàng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Thực phẩm và các sản phẩm sữa : Sự hấp thu moxifloxacin Không bị thay đổi khi sử dụng chung với thức ăn. Do đó, có thể dùng moxifloxacin Không phụ thuộc vào bữa ăn.

- Ranitidine : Sử dụng đồng thời với ranitidine Không làm thay đổi đáng kể khả năng hấp thu của moxifloxacin. Các thống số về hấp thu ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC) rất giống nhau, điều này cho thấy pH

dạ dày Không ảnh hưởng lên sự hấp thu moxifloxacin ở đường tiêu hóa.

- Thuốc kháng acid, chất không và đa sinh tố : Sử dụng chung moxifloxacin với thuốc kháng acid, chất không và đa sinh tố có thể làm giảm hấp thu thuốc do sự hình thành những phức hợp chelate của với những cation đa hóa trị có trong những chế phẩm này. Điều này có thể làm cho nồng độ trong huyết tương thấp hơn đáng kể so với mong muốn. Do đó, thuốc kháng acid, các thuốc chống retrovirus và những chế phẩm khác chứa magnesium, nhôm và những chất không khác như sắt nên được sử dụng ít nhất 4 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống moxifloxacin.

- Warfarin : Không ghi nhận có tương tác thuốc khi điều trị đồng thời với warfarin trên thời gian prothrombin và các chỉ số về đông máu khác.

- Digoxin : Dược động học của digoxin Không bị ảnh hưởng đáng kể bởi moxifloxacin (và ngược lại).

- Theophylline : Moxifloxacin Không ảnh hưởng lên dược động học của theophylline ở giai đoạn ổn định (và ngược lại), cho thấy moxifloxacin Không ảnh hưởng phân nhóm 1A2 của các men cytochrome P450 ; nồng độ theophylline Không tăng ở giai đoạn ổn định khi điều trị phối hợp moxifloxacin ( $C_{max}$  10,5 so với 10,1 mg/l, Không có và có theophylline). Do đó, Không cần chỉnh liều theophylline.

- Probenecid : Trong một nghiên cứu lâm sàng khảo sát tác dụng của probenecid lên sự bài tiết qua thận cho thấy Không có ảnh hưởng đáng kể trên độ thanh thải toan cơ thể và qua thận của moxifloxacin. Do đó, Không cần chỉnh liều khi sử dụng đồng thời hai thuốc.

- Thuốc tiểu đường : Không có tương tác thuốc quan trọng về lâm sàng giữa glibenclamide và moxifloxacin.

- Nhạy cảm với ánh sáng : Gây độc với ánh sáng đã được báo cáo với những quinolones khác. Tuy nhiên, một nghiên cứu trên người tình nguyện đã kết luận moxifloxacin Không có tiềm năng gây độc với ánh sáng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong những thử nghiệm lâm sàng với moxifloxacin, đa số các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến trung bình. Tỷ lệ ngưng thuốc moxifloxacin do tác dụng phụ là 3,8%. Tác dụng phụ thường gặp nhất (tùy theo mức độ có thể, có khả năng hay Không thể đánh giá được) dựa trên những thử nghiệm lâm sàng với moxifloxacin được liệt kê dưới đây :

Tần suất  $\geq 1\% < 10\%$  :

Toán thân : đau bụng, nhức đầu.

- Hệ tiêu hóa : buồn nôn, tiêu chảy, ỉn, khí tiêu, bất thường trên các xét nghiệm chức năng gan.

- Giác quan : rối loạn vị giác.

- Hệ thần kinh : chóng mặt.

Tần suất  $\geq 0,1\% < 1\%$  :

- Toán thân : suy nhược, nhiễm nấm Candida, đau, đau lưng, mệt mỏi, bất thường về xét nghiệm, đau ngực, phản ứng dị ứng, đau chân.

- Hệ tim mạch : tim nhanh, phả ngoại biên, cao huyết áp, hồi hộp.
- Hệ tiêu hóa : khô miệng, buồn nôn và ỉn, đầy hơi, táo bñ, nhiễm nấm Candida ở miệng, biếng ăn, Viêm miệng, rối loạn dạ dầy ruột, Viêm lưỡi, tăng g-GT.
- Hệ máu và bạch huyết : giảm bạch cầu, giảm prothrombin, tăng bạch cầu ái toan, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng : tăng amylase.
- Hệ cơ xương : đau khớp, đau cơ.
- Hệ thần kinh : mất ngủ, chóng mặt, bứt rứt, buồn ngủ, lo âu, run, dị cảm, lẫn lộn, trầm cảm.
- Da và phần phụ : nổi ban, ngứa, đổ mồ hĩ, mề đay.
- Ngũ quan : qúng gđ.
- Hệ niệu sinh dục : nhiễm nấm Candida ở âm đạo, Viêm âm đạo.

Tần suất  $\geq 0,01\% < 0,1\%$  :

- Tođn thân : đau vãng chậu, phả mặt.
- Hệ tim mạch : hạ huyết áp, giãn mạch.
- Hệ tiêu hóa : Viêm dạ dầy, đỏi mđđu lưỡi, khĩ nuốt, vđng da, tiêu chậ (gây bởi Clostridium difficile).
- Hệ máu và bạch huyết : giảm thromboplastin, tăng prothrombin.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng : tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng uric máu.
- Hệ cơ xương : Viêm khớp, rối loạn về gân.
- Hệ thần kinh : ảo giác, rối loạn nhân cách, tăng trương lực, mất điều hợp, kích động, điếc ngĩn từ, mất ngĩn ngữ, bất ổn về cảm xúc, rối loạn giấc ngủ, rối loạn phát âm, bất thường về tư duy, giảm cảm giác, giấc mơ bất thường, co giật.
- Hệ hô hấp : hen phế quản, khĩ thở.
- Da và phần phụ : nổi ban (dát sẩn, ban xuất huyết, mụn mủ).
- Ngũ quan : ả tai, bất thường về thị giác, mất vị giác, loạn khứu.
- Hệ niệu sinh dục : bất thường chức năng thận.

Những thay đỏi xét nghiệm thường gặp nhất Không liên quan với việc sử dụng thuốc và Không được xem như là tác dụng phụ của moxifloxacin, gồm : tăng và giảm hematocrit, tăng bạch cầu, tăng và giảm hồng cầu, giảm đường huyết, giảm hemoglobulin, tăng alkaline phosphatase, tăng SGOT/AST, tăng SGPT/ALT, tăng bilirubin, tăng urea, tăng creatinin, tăng BUN.

Hiện chưa kết luận được những bất thường nđy gây ra do thuốc hoặc do những bệnh lý gốc được được điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DẶNG**

Trong tất cả các chỉ định, liều được khuyến cáo đỏi với moxifloxacin là 1 Viên (400 mg) uống mỗi ngày một lần.

Nên uống trọn Viên thuốc với một ly nước. Có thể uống thuốc Không phụ thuộc vào bữa ăn.

Thời gian điều trị :

Nên xác định thời gian điều trị tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh hay đáp ứng lâm sàng.

Khuyến cáo chung sau đây dành cho điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới :

Đợt cấp của Viêm phế quản mãn : 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng : 10 ngày.

Viêm xoang cấp : 7 ngày.

Viêm Avelox 400 mg đã được nghiên cứu trong những thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 14 ngày điều trị.

Người già : Không cần chỉnh liều.

Trẻ em : Không sử dụng moxifloxacin ở trẻ em và thiếu niên trong giai đoạn tăng trưởng.

Suy gan : Không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không có dữ kiện về dược động học trên bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận : Không cần phải chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận ở bất kỳ mức độ nào (gồm cả thanh thải creatinine  $\leq 30$  ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>). Không có dữ kiện về dược động học trên bệnh nhân đang điều trị lọc máu ngoài cơ thể.

Sự khác biệt theo chủng tộc : Không cần chỉnh liều trong các nhóm chủng tộc.

## 49. AXEPIM

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Bột pha tiêm 1 g : hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Cefepime dichlorhydrate monohydrate, tính theo cefepime	1 g
Tá dược : L-Arginine vừa đủ pH 4,7 sau khi pha.	

### DƯỢC LỰC

Cefepime là một kháng sinh thuộc họ bêtalactamin, nhóm cephalosporin thế hệ thứ tư.

Hoạt tính kháng khuẩn :

- Các loài thường nhạy cảm (CMI  $\leq 4$  mg/l) :

Trên 90% các chủng của loài nhạy cảm với kháng sinh (S).

*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* ;

*Providencia*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*\*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia*

*enterobacter* ; streptocoques, *Streptococcus pneumoniae* nhạy với penicillin ; *Haemophilus*

*influenzae*, *Neisseria*, *Branhamella catarrhalis* ; *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens* ;



staphylocoques nhạy với méticilline.

- Các loài nhạy cảm trung bình :

Kháng sinh có tác động trung bình in vitro. Có thể thấy các kết quả lâm sàng tốt khi nồng độ kháng sinh tại nơi bị nhiễm trùng cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu CMI (xem phần Dược động học).

*Pseudomonas aeruginosa*.

- Các loài đề kháng (CMI > 32 mg/l) :

Ít nhất 50% các chủng của loài đề kháng với kháng sinh (R).

Entérocoques, *Listeria*, staphylocoques kháng méticilline ; *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* ; *Clostridium difficile*, vi khuẩn kỵ khí Gram (-).

- Các loài nhạy cảm không ổn định :

Tỷ lệ các chủng nhạy cảm với kháng sinh không ổn định. Do đó cần làm kháng sinh đồ để kết luận tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh.

*Klebsiella pneumoniae* ; *Streptococcus pneumoniae* giảm nhạy cảm hoặc đề kháng với penicillin ; *Acinetobacter baumannii*.

Ghi chú : một vài loài vi khuẩn không được liệt kê trong phổ kháng khuẩn ở trên do không có chỉ định lâm sàng.

Ở Pháp, năm 1995 có 30-40% pneumocoques giảm nhạy cảm với penicillin (CMI > 0,12 mg/lít).

Việc giảm nhạy cảm này có thể ảnh hưởng đến tất cả các beta-lactamin ở những mức độ khác nhau và cần phải được lưu ý khi điều trị viêm màng não do tầm quan trọng của bệnh và trong điều trị viêm tai giữa cấp do trong trường hợp này tần suất các chủng giảm nhạy cảm có thể vượt quá 50%.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dược động học của cefepime theo tuyến tính khi liều dùng trong khoảng 250 mg-2 g (đường tĩnh mạch), và 500 mg-2 g (tiêm bắp), và không dao động trong thời gian điều trị.

Hấp thu :

Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn.

Phân phối :

Các nồng độ trung bình trong huyết tương của cefepime được quan sát ở đàn ông sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút liều duy nhất 250 mg, 500 mg, 1 g và 2 g hoặc sau khi tiêm bắp liều duy nhất 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g được tóm tắt trong bảng sau :

Nồng độ trung bình trong huyết tương của céfépime							
---	--	--	--	--	--	--	--

(mg/ml)						
Liều cefépime	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
250 mg IV	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Các nồng độ của cefepime trong mô và các dịch sinh lý được mô tả trong bảng sau :

Nồng độ trung bình của cefepime trong mô và các dịch sinh lý				
Mô hoặc dịch	Liều/Đường sử dụng	Lấy mẫu : khoảng cách trung bình (giờ)	Nồng độ trung bình : - mô (mg/g) - dịch sinh-lý (mg/ml)	Nồng độ trung bình trong huyết tương (mg/ml)
Nước tiểu	500 mg IV	0-4*	292	4,9**
	1 g IV	0-4*	926	10,5**
	2 g IV	0-4*	3120	20,1**

Mật	2 g IV	9	11,2	9,2
Dịch phúc mạc	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Dịch mô kẽ	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Niêm mạc phế quản	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Ruột thừa	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Túi mật	2 g IV	9,6	8,1	8,5

\* nước tiểu được lấy trong khoảng 0-4 giờ sau khi tiêm.

\*\* huyết tương được lấy sau khi tiêm 4 giờ.

Sự phân phối đến mô của cefepime không biến đổi khi liều dùng trong khoảng 250 mg-2 g. Thể tích phân phối trung bình ở tình trạng cân bằng là 18 lít. Thời gian bán hủy của cefepime trung bình là 2 giờ. Không ghi nhận có hiện tượng tích lũy thuốc khi dùng liều 2 g IV mỗi 8 giờ trong vòng 9 ngày. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương dưới 19% và không phụ thuộc vào nồng độ trong huyết thanh của cefepime.

Chuyển hóa :

Cefepime ít bị chuyển hóa. Thuốc được chuyển hóa thành M-methylpyrrolidine N-oxyl; chất này được bài tiết qua nước tiểu, tương ứng với 7% liều dùng.

Đào thải :

Thanh thải toàn phần trung bình là 120 ml/phút. Thanh thải trung bình ở thận của cefepime là 110 ml/phút, thuốc được đào thải chủ yếu qua thận, chủ yếu do quá trình lọc ở cầu thận. 85% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sau khi dùng liều 500 mg đường tĩnh mạch, nồng độ cefepime không còn phát hiện được trong huyết tương sau 12 giờ và không còn phát hiện được trong nước tiểu sau 16 giờ.

Nồng độ trung bình trong nước tiểu, trong khoảng 12-16 giờ sau khi tiêm, là 17,8 mg/ml. Sau khi dùng 1 hoặc 2 g đường tĩnh mạch, các nồng độ trung bình trong nước tiểu tương ứng là 26,5 và 28,8 mg/ml trong khoảng 12-24 giờ.

Không thể phát hiện được các nồng độ trong huyết tương sau 24 giờ.

Người lớn tuổi :

Sự phân phối của cefepime ở người lớn tuổi (> 65 tuổi) đã được nghiên cứu. Ở người có chức năng thận bình thường thì không cần phải chỉnh liều.

Người bị suy gan :

Động học của cefepime không bị thay đổi ở người bị suy gan được cho dùng liều duy nhất 1 g. Do đó không cần thiết phải chỉnh liều.

Người bị suy thận :

Các nghiên cứu được thực hiện ở những người có các mức độ suy thận khác nhau cho thấy thời gian bán hủy của thuốc kéo dài đáng kể. Có một mối liên quan tuyến tính giữa sự thanh thải cá nhân với sự thanh thải creatinine ở những người giảm chức năng thận (xem phần Liều lượng và Cách dùng). Thời gian bán hủy trung bình ở những bệnh nhân được thẩm phân (lọc máu hay thẩm phân phúc mạc lưu động liên tục) là 13-17 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các chỉ định điều trị của thuốc dựa trên hoạt tính kháng khuẩn và các tính chất dược động của cefepime, bao gồm các nhiễm khuẩn ở người lớn do vi khuẩn nhạy cảm với cefepime, đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết và tụ khuẩn huyết, các nhiễm trùng đường hô hấp dưới mắc phải tại cộng đồng và viêm phổi nặng, các nhiễm trùng đường tiểu phức tạp và không phức tạp, các đợt sốt ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính và nhiễm trùng đường mật.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin hay với L-Arginine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu xảy ra các biểu hiện dị ứng phải ngưng ngay việc điều trị.

Phải hỏi thăm bệnh sử trước khi kê toa cephalosporin. Có từ 5 đến 10% trường hợp xảy ra dị ứng chéo giữa nhóm penicillin và nhóm cephalosporin :

- phải thật thận trọng khi dùng cephalosporin cho bệnh nhân bị nhạy cảm với penicillin ; cần theo dõi y khoa chặt chẽ ngay trong lần sử dụng đầu tiên ;
- tuyệt đối không chỉ định cephalosporin cho bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với cephalosporin kiểu phản ứng tức thì. Trong trường hợp có nghi ngờ, thầy thuốc cần phải túc trực bên cạnh bệnh nhân trong lần dùng thuốc đầu tiên để xử lý tai biến phản vệ nếu có.

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy thì có thể là triệu chứng, tuy nhiên hiếm khi xảy ra, của viêm đại tràng có giả mạc, cần phải được chẩn đoán bằng soi đại tràng. Tai biến này hiếm xảy ra với cephalosporin, tuy nhiên nếu đã xảy ra thì phải ngưng ngay thuốc và cho dùng liệu pháp kháng sinh chuyên biệt thích hợp (vancomycin). Trong trường hợp này, tuyệt đối tránh dùng những thuốc làm ứ đọng phân.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Sự dung nạp của cefepime chưa được nghiên cứu trên phụ nữ có thai.

Trong các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, đã ghi nhận rằng khi cho dùng liều hàng ngày cao gấp 8-10 lần liều dùng cho người vẫn không gây tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp cho sự sinh sản, sự phát triển của phôi hay của bào thai, thời gian mang thai, sự phát triển của thai nhi trong và sau khi sinh.

Chỉ sử dụng cefepime trong thời gian mang thai khi mà lợi ích điều trị cao hơn những nguy cơ có thể xảy ra.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Cefepime được bài tiết một lượng rất nhỏ qua sữa mẹ. Do đó cần phải thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

##### **Các xét nghiệm cận lâm sàng :**

Test Coombs cho kết quả dương tính không rõ có tán huyết hay không đã được mô tả ở những bệnh nhân được điều trị bằng cefepime hai lần mỗi ngày.

Phản ứng dương tính giả có thể xảy ra khi làm xét nghiệm tìm đường niệu, nên dùng phương pháp định lượng sử dụng glucose-oxydase.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thường gặp nhất : tiêu chảy, phát ban.

Hiếm gặp hơn :

- dị ứng : ngứa, mề đay, sốt ;

- đường tiêu hóa : buồn nôn, nôn ;

- tại chỗ : viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch ; đau và viêm tại điểm tiêm ;

- thần kinh cảm giác : nhức đầu, dị cảm.

Rất hiếm gặp : phản vệ, hạ huyết áp, giãn mạch, đau bụng, viêm đại tràng, viêm đại tràng có giả mạc, loét ở miệng, phù, đau khớp, lú lẫn, cảm giác chóng mặt, co giật, thay đổi vị giác, ù tai, viêm âm đạo.

Các bất thường sinh lý, mức độ trung bình và thoáng qua, đã được ghi nhận : tăng cao bạch cầu ưa éosine, tăng transaminase (ASAT-ALAT), tăng thời gian prothrombine và thời gian céphaline được kích hoạt và giảm phosphore huyết. Một vài trường hợp rất hiếm giảm bạch cầu hạt cũng được ghi nhận.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

##### **Liều lượng :**

Người lớn :

Liều thường dùng qua đường tĩnh mạch hay đường tiêm bắp được khuyến cáo trong đơn liệu pháp như sau :

Loại nhiễm trùng	Liều đơn vị	Số lần/ngày
Nhiễm trùng đường hô hấp cộng đồng	1 g IV hay IM	2 lần/ngày
Viêm thận-bể thận không có biến chứng		

Nhiễm trùng nặng :	2 g IV	2 lần/ngày
Nhiễm khuẩn huyết/Du khuẩn huyết		
Viêm phổi		
Nhiễm trùng đường tiểu có biến chứng		
Nhiễm trùng mật		
Bệnh nhân bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính	2 g IV	2 đến 3 lần/ngày
Nhiễm trùng nặng do Pseudomonas	2 g IV	3 lần/ngày

\* Cách dùng : 2 g x 3 lần/ngày chỉ được dùng duy nhất trong đơn trị liệu.

Bệnh nhân bị suy thận :

Cefepime được đào thải qua thận hoàn toàn, do quá trình lọc ở vi cầu thận. Do đó, ở những bệnh nhân bị suy thận (lọc ở vi cầu thận < 30 ml/phút), cần phải chỉnh liều cho phù hợp với mức độ lọc ở thận. Cần căn cứ trên mức độ lọc ở cầu thận để quyết định liều duy trì.

Phác đồ chỉnh liều theo mức độ suy thận được mô tả trong bảng sau :

Liều thông thường	Thanh thải creatinin (ml/phút)		
	30-50	11-29	< 10
1 g x 2 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày	250 mg x 1 lần/ngày
2 g x 2 lần/ngày	2 g x 1 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày	500 mg x 1 lần/ngày
2 g x 3 lần/ngày	1 g x 3 lần/ngày	1 g x 2 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày

Nếu chỉ xác định được creatinin huyết (P-creat) theo mg/l, có thể dùng biểu thức Cockcroft để ước lượng mức độ thanh thải creatinin :

Clcr (ml/phút) =

$(\text{Trọng lượng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})) / (7,2 \times \text{P-creat tính theo mg/l})$

Biểu thức này được áp dụng cho nam giới, đối với nữ phải lấy kết quả trên nhân cho 0,85.

Ở những bệnh nhân được lọc máu, khoảng 68% lượng cefepime có trong cơ thể được đào thải sau 3 giờ làm thẩm phân. Sau mỗi lần làm thẩm phân, phải dùng thêm một liều tương đương với liều được khuyến cáo.

Ở những bệnh nhân được làm thẩm phân phúc mạc lưu động liên tục, cefepime có thể được dùng một cách bình thường ở liều khuyến cáo mỗi 48 giờ.

#### **Cách dùng :**

Axépipim 1 g có thể được dùng bằng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu.

Đường tĩnh mạch :

Céfépim có thể được pha trong nước cất pha tiêm hay trong các dung môi pha tiêm tương hợp khác (xem phần Tương hợp ở phía dưới).

Thể tích cần phải pha trước khi sử dụng :

Lọ	Thể tích dung môi cần thêm vào	Thể tích xấp xỉ sau khi pha	Nồng độ xấp xỉ
1 g IM	3 ml	4,4 ml	240 mg/ml
1 g IV	10 ml	11,4 ml	90 mg/ml
1 g IV	50-100 ml	50-100 ml	20-10 mg/ml

Các dung dịch sau khi pha mục đích để tiêm tĩnh mạch có thể được dùng trực tiếp bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm (3-5 phút) hoặc tiêm vào bộ ống của dịch truyền hoặc tiêm trực tiếp vào dịch truyền.

Đường tiêm bắp :

Pha Axépipim 1 g trong nước cất pha tiêm hoặc trong dung dịch lidocain chlorhydrate 0,5% hoặc 1%.

Tương hợp :

Cefepime có thể pha với các dung môi và dung dịch sau : chlorur natri 0,9% (có hoặc không có phối hợp với glucose 5%), glucose 5% hoặc 10%, dung dịch Ringer (có hoặc không có phối hợp với glucose 5%), sodium lactate M/6.

Cefepime có thể được sử dụng đồng thời với các kháng sinh khác với điều kiện là không được pha chung trong cùng ống tiêm, trong cùng một dịch truyền hay tiêm cùng một vị trí.

Như với các cephalosporin khác, dung dịch sau khi pha có thể có màu vàng hổ phách, điều này không có nghĩa là thuốc mất hoạt tính.

#### **QUÁ LIỀU**

Nồng độ của cefepime trong huyết tương có thể được giảm bằng cách lọc máu hay thẩm phân phúc mạc.

#### **TƯƠNG KỶ**

Do không có các nghiên cứu chuyên biệt, không được trộn chung với các thuốc khác trong cùng ống tiêm hay dịch truyền.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha : dung dịch được bảo quản trong vòng 18 giờ ở nhiệt độ phòng và trong vòng 7 ngày ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C (trong tủ lạnh).

## **50. AXID**

ELI LILLY

Viên nang 150 mg : hộp 28 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên nang	
Nizatidine	150 mg

### **MÔ TẢ**

Nizatidine USP là chất đối kháng với histamine tại receptor H<sub>2</sub>. Công thức hóa học là N-[2-[[[2-[(dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine. Công thức phân tử của nizatidine là C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> ; phân tử lượng là 331,45. Là tinh thể rắn, màu trắng ngà đến vàng, tan trong nước. Nizatidine có vị đắng, mùi gần giống sulfid. Mỗi viên nang dạng uống chứa 150 mg (0,45 mmol) hoặc 300 mg (0,91 mmol) nizatidine.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Nizatidine đối kháng có cạnh tranh thuận nghịch với histamine ở receptor H<sub>2</sub>, nhất là tại các receptor H<sub>2</sub> ở tế bào thành của dạ dày.

Tác dụng ức chế sự bài tiết

#### **1. Tác dụng trên sự tiết acid**

Nizatidine ức chế sự tiết acid của dạ dày, rõ rệt nhất vào ban đêm, tác dụng này kéo dài trong 12 giờ. Nizatidine cũng ức chế rõ sự tiết acid ở dạ dày bị kích thích bởi thức ăn, cà phê, betazole và pentagastrin (Bảng 1).

**Bảng 1 Hiệu quả của uống nizatidine trên sự tiết acid ở dạ dày**

	<b>Thời gian sau khi uống (giờ)</b>	<b>% lượng</b>				
--	-------------------------------------	----------------	--	--	--	--



		acid ở dạ dày bị ức chế so với liều nizatidine uống (mg)				
		20-25	75	100	150	300
<b>Ban đêm</b>	sau 10 giờ	57		73		90
<b>Bentazole</b>	- 3 -		93		100	99
<b>Pentagastrin</b>	- 6 -		25		64	67
<b>Trong bữa ăn</b>	- 4 -	41	64		98	97
<b>Cafein</b>	- 3 -		73		85	96

## 2. Tác dụng lên các sự bài tiết khác của hệ tiêu hóa

Pepsin : Liều uống nizatidine từ 75 đến 300 mg không ảnh hưởng đến tác dụng của pepsin trong dịch tiết của dạ dày. Lượng pepsin toàn phần tiết ra cũng giảm tương ứng với giảm thể tích dịch tiết của dạ dày.

Yếu tố nội tại : Uống nizatidine liều 75-300 mg làm tăng tiết yếu tố nội tại được kích thích bởi betazole.

Gastrin trong huyết thanh : Nizatidine không có tác động trên nồng độ cơ bản gastrin trong huyết thanh. Không có sự tiết gastrin trở lại, khi thức ăn đã tiêu hóa trong 12 giờ sau khi dùng nizatidine.

## 3. Các tác dụng dược lý khác

a. Hormone : Nizatidine không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết thanh của những chất sau : gonadotropin, prolactin, hormone tăng trưởng, hormone chống bài niệu, cortisol, triiodothyronine, thyroxin, testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, estradiol hoặc androstenedione.

b. Nizatidine không có tác dụng đối kháng androgen.

## 4. Dược động học

Sinh khả dụng tuyệt đối của nizatidine khi uống là > 70%. Nồng độ tối đa trong huyết tương (700-1.800 mg/L khi uống liều 150 mg nizatidine và 1.400-3.600 mg/L khi uống liều 300mg) đạt được sau khi uống từ 1/2 giờ đến 3 giờ. Nồng độ 1.000 mg/L tương đương với 3 mmol/L ; liều 300 mg tương đương với 905 mmol. Nồng độ trong huyết tương 12 giờ sau khi uống thấp hơn 10 mg/L. Thời gian bán thải từ 1 đến 2 giờ, độ thanh thải trong huyết tương từ 40 tới 60 L/giờ và thể tích phân phối từ 0,8 tới 1,5 L/kg. Vì thời gian bán thải ngắn và độ thanh thải nhanh, nên không có tích lũy thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường khi dùng liều 300 mg một lần duy nhất mỗi ngày vào buổi tối hoặc 150 mg mỗi lần, dùng 2 lần trong 24 giờ. Liều dùng nizatidine nên tỷ lệ theo liều đã khuyến cáo.

Sinh khả dụng của nizatidine khi uống không bị ảnh hưởng khi dùng chung với propantheline. Các chất kháng acid bao gồm hydroxide nhôm, magnesi hydroxide và simethicone làm giảm sự hấp thu nizatidine khoảng 10%. Khi dùng chung với thức ăn, diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ tối đa tăng lên khoảng 10%.

Ở người, dưới 7% liều uống nizatidine được chuyển hóa thành N<sub>2</sub>-monodesmethyl-nizatidine, cũng là một chất đối kháng với histamine ở receptor H<sub>2</sub> và là chất chuyển hóa chính được thải trừ theo nước tiểu. Các chất chuyển hóa khác là N<sub>2</sub>-oxide (dưới 5% liều uống nizatidine), và S-oxide (dưới 6% liều uống nizatidine).

Hơn 90% liều nizatidine uống vào được thải trừ theo nước tiểu trong vòng 12 giờ. Khoảng 60% được thải trừ dưới dạng chất mẹ nguyên vẹn. Độ thanh thải thận khoảng 500 mL/phút cho thấy thuốc được thải trừ tích cực qua ống thận. Dưới 6% liều dùng nizatidine thải theo đường tiêu hóa.

Suy thận mức độ trung bình đến nặng sẽ kéo dài thời gian bán thải của thuốc và làm giảm độ thanh thải nizatidine. Ở những người bị thận kém chức năng, thời gian bán thải từ 3,5 giờ đến 11 giờ, và độ thanh thải huyết tương từ 7 đến 14 L/giờ. Trên lâm sàng, để tránh tích lũy thuốc ở người bệnh suy thận nặng, nên giảm số lượng và/hoặc số lần dùng nizatidine thích hợp với độ trầm trọng của bệnh lý chức năng thận (xin đọc phần Liều lượng và Cách dùng).

Khoảng 35% nizatidine kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là với α<sub>1</sub>-acid glycoprotein. In vitro, warfarin, diazepam, acetaminophen, propantheline, phenobarbital và propranolol không có ảnh hưởng tới sự gắn kết nizatidine vào protein huyết tương.

#### Các Thử Nghiệm Lâm Sàng

##### 1. Loét tá tràng tiến triển :

Trong các nghiên cứu mù đôi có dùng placebo kiểm chứng ở nhiều trung tâm tại Hoa Kỳ, nội soi chẩn đoán thấy so với placebo thì vết loét tá tràng được chữa lành nhanh hơn sau khi dùng nizatidine 300 mg mỗi ngày một lần duy nhất lúc đi ngủ tối hoặc 150 mg mỗi lần, dùng 2 lần/24 giờ (Bảng 2). Các liều thấp hơn, như 100 mg dùng mỗi ngày một lần, sẽ cho hiệu quả thấp hơn.

**Bảng 2 Chữa lành các vết loét bằng nizatidine**

	<b>Nizatidine 300 mg dùng ngày 1 lần lúc đi ngủ</b>		<b>Nizatidine 150 mg mỗi lần, dùng ngày 2 lần</b>		<b>Placebo</b>	
	Số bệnh nhân	Chữa lành/Có thể đánh giá được	Số bệnh nhân	Chữa lành/Có thể đánh giá được	Số bệnh nhân	Chữa lành/Có thể đánh giá được
<b>Nghiên cứu 1</b>						

<b>tuần 2</b>			276	93/265 (35%)*	279	55/260 (21%)
<b>tuần 4</b>				198/259 (76%)*		95/243 (39%)
<b>Nghiên cứu 2</b>						
<b>tuần 2</b>	108	24/103 (23%)*	106	27/101 (27%)*	101	9/93 (10%)
<b>tuần 4</b>		65/97 (67%)*		66/97 (68%)*		24/84 (29%)
<b>Nghiên cứu 3</b>						
<b>tuần 2</b>	92	22/90 (24%)**			98	13/92 (14%)
<b>tuần 4</b>		52/85 (61%)*				29/88 (33%)
<b>tuần 8</b>		68/83 (82%)*				39/79 (49%)

\* P < 0,01 so với placebo

\*\* P < 0,05 so với placebo

Tại Châu Âu, trong các nghiên cứu mù đôi có kiểm chứng, so sánh ở nhiều trung tâm, thấy tỷ lệ lành vết loét sau khi uống nizatidine (N=388) là 81% trong vòng 4 tuần lễ và 92% trong vòng 8 tuần lễ.

## 2. Điều trị duy trì các ổ loét tá tràng đã lành :

Giảm liều nizatidine đã chứng tỏ có hiệu quả như một phương pháp điều trị duy trì sau khi các ổ loét tá tràng tiến triển đã lành. Tại Hoa Kỳ, trong các thử nghiệm mù đôi có placebo kiểm chứng ở nhiều trung tâm, thấy khi uống 150 mg nizatidine vào mỗi buổi tối có làm giảm rõ ràng mức độ tái phát vết loét tá tràng ở những người bệnh điều trị trong suốt một năm (Bảng 3).

**Bảng 3 Tỷ lệ phần trăm các vết loét tá tràng tái phát sau 3 - 6 và 12 tháng trong các thử nghiệm mù đôi thực hiện ở Hoa Kỳ**

Tháng	Nizatidine 150 mg một lần lúc đi ngủ tối	Placebo
3	13% (28/208)*	40% (82/204)
6	24% (45/188) *	57% (106/187)
12	34% (57/166) *	64% (112/175)

\* P < 0,001 so với placebo

### 3. Loét dạ dày lành tính tiến triển :

Tại Châu Âu, trong các nghiên cứu mù đôi có so sánh kiểm chứng tại nhiều trung tâm, người bệnh được chọn ngẫu nhiên và uống 150 mg nizatidine mỗi lần, dùng 2 lần trong 24 giờ, hoặc 300 mg nizatidine vào mỗi buổi tối, thấy kết quả như sau (Bảng 4) :

**Bảng 4 Hiệu quả chữa lành vết loét dạ dày lành tính**

Tuần	Nizatidine 150 mg, ngày 2 lần	Nizatidine 300 mg vào mỗi buổi tối
	(Số bệnh nhân = 80)	(Số bệnh nhân = 89)
4	66%	65%
8	90%	87%

Tỷ lệ chữa lành vết loét ở cả hai nhóm sau khi uống nizatidine không khác nhau về mặt thống kê. Có 68 -76% bệnh nhân hết triệu chứng sau 4 tuần điều trị trong các nghiên cứu mù đôi có kiểm chứng ở nhiều trung tâm tiến hành tại Hoa Kỳ và Canada. Nội soi chẩn đoán các vết loét dạ dày lành tính đã lành đáng kể (p < 0,05) ở người bệnh dùng nizatidine (300 mg mỗi tối ; hoặc 150 mg mỗi lần, ngày 2 lần) nhanh hơn nhiều so với người dùng placebo. Số người bệnh được điều trị với placebo đã phải ngừng lại do không có hiệu quả nhiều hơn là ở nhóm điều trị bằng nizatidine (p <= 0,01).

### 4. Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) :

Trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có placebo kiểm chứng, thấy nizatidine có hiệu quả hơn placebo trong bệnh viêm thực quản được chẩn đoán qua nội soi và trong điều trị viêm thực quản có loét và viêm xước niêm mạc (Bảng 5). Ngoài ra, nizatidine làm bớt chứng ợ nóng nhiều hơn. Người bệnh dùng nizatidine ít phải dùng các chất chống acid hơn là người bệnh điều trị với placebo.

**Bảng 5 Đáp ứng lành bệnh viêm thực quản có loét và viêm xước niêm mạc do nizatidine**

Nghiên	Nizatidine 150 mg mỗi lần, 2 lần/24 giờ		Nizatidine 300 mg mỗi lần, 2 lần/24 giờ		Placebo*	
	Số bệnh nhân	Lành vết loét/Có thể đánh giá được	Số bệnh nhân	Lành vết loét/Có thể đánh giá được	Số bệnh nhân	Lành vết loét/Có thể đánh giá được

<b>cứu 1</b>						
<b>tuần 6</b>	82	14 (17%)**	88	12 (14%)	88	7 (8%)
<b>tuần 3</b>	80	28 (35%)**	82	28 (34%)**	77	16 (21%)
<b>Nghiên cứu 2</b>						
<b>tuần 6</b>	91	21 (23%***)			75	10 (13%)
<b>tuần 12</b>	82	29 (35%)**			59	12 (20%)
<b>Nghiên cứu 3</b>						
<b>tuần 6</b>			33	9 (27%)	28	5 (18%)
<b>tuần 12</b>			33	12 (36%)	28	6 (21%)

\* Tất cả các so sánh đối với placebo đều là nghiên cứu một chiều

\*\* P < 0,05 so với placebo

\*\*\* P = 0,056 so với placebo

### CHỈ ĐỊNH

Nizatidine dùng trong thời gian 8 tuần để chữa vết loét tá tràng tiến triển. Hầu hết vết loét đều lành trong vòng 4 tuần.

Nizatidine dùng để điều trị duy trì với liều thấp 150 mg hàng ngày lúc đi ngủ tối ở người bệnh có vết loét tá tràng tiến triển đã lành. Việc dùng nizatidine liên tục hơn 1 năm, kết quả hiện nay chưa biết rõ.

Nizatidine được dùng chữa bệnh loét dạ dày lành tính tiến triển thời gian là 8 tuần. Trước khi dùng thuốc, nên cẩn thận loại trừ khả năng bệnh loét dạ dày ác tính.

Nizatidine còn được dùng trong 12 tuần để chữa bệnh viêm thực quản được chẩn đoán qua nội soi, bao gồm cả viêm thực quản do loét và xước, có kèm triệu chứng ợ hơi nóng do trào ngược dạ dày-thực quản. Chứng ợ hơi nóng được cải thiện sau một ngày điều trị.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cấm dùng nizatidine ở người bệnh quá mẫn cảm với thuốc. Vì có nhạy cảm chéo giữa các hợp chất thuộc nhóm đối kháng với histamine ở receptor H<sub>2</sub>, kể cả nizatidine, vì vậy không dùng cho người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các chất khác cũng đối kháng với histamine ở receptor H<sub>2</sub>.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Tổng quát

- Đáp ứng tốt về triệu chứng do dùng nizatidine không loại trừ được bệnh lý dạ dày ác tính.
- Nizatidine được thải trừ chủ yếu qua thận, do đó cần phải giảm liều đối với người bị suy thận từ mức độ trung bình đến nặng (xin đọc phần Liều lượng và Cách dùng).
- Chưa nghiên cứu được dược động học ở những người bị hội chứng gan thận. Một phần nizatidine chuyển hóa ở gan. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, và có rối loạn chức

năng gan không biến chứng, thì sự thải trừ nizatidine tương tự như ở những người bình thường.

Các thử nghiệm tại phòng xét nghiệm :

Thử nghiệm urobilinogen có thể dương tính giả với Multistix trong khi điều trị bằng nizatidine.

Tương tác thuốc :

Không có tương tác giữa nizatidine với theophylline, chlordiazepoxide, lorazepam, lidocaine, phenytoin, warfarin, aminophylline, diazepam và metoprolol. Nizatidine không ức chế hệ thống enzym chuyển hóa thuốc gắn với cytochrome P-450, cho nên các tương tác thuốc qua trung gian ức chế enzym chuyển hóa ở gan không thể xảy ra. Ở người bệnh dùng aspirin liều cao (3.900 mg) hàng ngày, khi dùng chung với nizatidine 150 mg hai lần/ngày, thấy nồng độ salicylate trong huyết thanh tăng cao.

Tính gây ung thư, đột biến gen, sự vô sinh :

Một nghiên cứu về tính gây ung thư ở chuột cống trong 2 năm, uống nizatidine liều cao 500 mg/kg/ngày (gấp 80 lần liều điều trị khuyến dùng hàng ngày cho người), đã chứng tỏ không có dấu hiệu gây ung thư. Có thấy mật độ tế bào giống tế bào ruột ưa crôm (ECL) tăng lên ở niêm mạc tiết acid ở dạ dày, sự gia tăng bất thường này tỷ lệ thuận liều dùng. Nghiên cứu trên chuột nhắt trắng trong 2 năm. không thấy có dấu hiệu gây ung thư ở chuột nhắt đực, mặc dầu các hạch tăng sản ở gan gia tăng nhiều hơn ở nhóm dùng placebo. Chuột nhắt cái dùng liều nizatidine rất cao (2.000 mg/kg/24 giờ, gấp 330 lần liều dùng cho người) cho thấy gia tăng có ý nghĩa thống kê về tăng sản dạng nốt ở gan và ung thư tế bào gan, mà không thấy gia tăng ở nhóm dùng liều khác. Tỷ lệ ung thư gan ở nhóm súc vật dùng nizatidine liều cao được hạn chế ở thử nghiệm có kiểm soát thực hiện ở loài chuột nhắt trắng. Ở nhóm chuột nhắt cái dùng liều cao hơn liều dung nạp tối đa, thấy có giảm thể trọng (30%) khi so sánh với các chuột chứng, và có tổn thương nhẹ ở gan (tăng transaminase). Trạng thái bệnh lý trên chỉ gặp ở những động vật được dùng liều quá cao, ngang với liều gây độc cho gan và không có dấu hiệu gây ung thư ở chuột cống, chuột nhắt đực và cái (dùng đến 360 mg/kg/ngày), gấp 60 lần liều dành cho người), và không có chủng đột biến gen ; vì vậy, coi như nizatidine không có khả năng gây ung thư.

Nizatidine không gây đột biến gen ở các chủng thử nghiệm qua những nghiên cứu thực hiện để đánh giá khả năng gây độc cho gen, bao gồm các thử nghiệm đột biến ở vi khuẩn, xáo trộn tổng hợp DNA, trao đổi nhiễm sắc thể chị em, khảo sát u bạch huyết ở chuột lang, thử nghiệm làm sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể và các thử nghiệm vi nhân.

Trong một nghiên cứu qua hai thế hệ chuột cống về khả năng sinh sản trước và sau khi sinh, với liều 650 mg/kg/24 giờ không gặp các biến chứng trên tính sinh sản của chuột đời cha mẹ hay đời con của chúng.

Tác dụng khi mang thai - Sinh quái thai

Những nghiên cứu trên chuột cống đang mang thai, dùng đến liều gần gấp 300 lần liều cho người và trên thỏ Hà Lan dùng liều gấp 55 lần cho người, đã chứng tỏ không có ảnh hưởng gây

vô sinh hoặc sinh quái thai, nhưng ở một thử nghiệm khác với liều tương đương gấp 300 lần liều cho người, thấy thỏ bị sẩy thai, số bào thai sống sót giảm, và trọng lượng bào thai giảm. Nếu tiêm tĩnh mạch cho thỏ trắng Tân Tây Lan đang mang thai, với liều nizatidine 20 mg/kg làm cho tim to hơn, hẹp cung động mạch chủ, và phù nề dưới da ở một bào thai, và với liều 50 mg/kg gây biến dạng tâm thất, chướng bụng, gai đuôi cột sống, não ứ nước và tim to lên ở một bào thai khác. Tuy nhiên, không có các nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ ở người đang mang thai. Chưa biết nizatidine có gây độc cho thai nhi khi dùng cho người mang thai, hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Nizatidine chỉ nên dùng lúc có thai, một khi đã cân nhắc lợi ích mang đến cho người mẹ hơn tai biến có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú :

Trên người cho con bú, thấy 0,1% liều dùng nizatidine được bài tiết theo sữa mẹ, tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc trong huyết tương. Ở chuột cống con được nuôi bằng sữa của chuột mẹ dùng nizatidine có sự giảm tăng trưởng, do đó để quyết định ngừng cho con bú hay là ngừng thuốc, thì cần phải cân nhắc đến tầm quan trọng của việc dùng nizatidine đối với người mẹ.

Dùng cho trẻ em :

Tính an toàn và hiệu quả trên trẻ em chưa được xác định.

Với người cao tuổi :

Tỷ lệ lành ổ loét ở người cao tuổi tương tự như ở nhóm người trẻ. Tỷ lệ các biến chứng và những bất thường về xét nghiệm tương tự như ở các nhóm tuổi khác. Yếu tố tuổi tác có thể không quan trọng trong chỉ định dùng nizatidine. Người cao tuổi có thể bị giảm chức năng thận (xin đọc phần Liều lượng và Cách dùng).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng của nizatidine trên 6.000 người bệnh dùng nizatidine tại nhiều nơi, trong những khoảng thời gian khác nhau. Các thử nghiệm có placebo kiểm chứng tại Hoa Kỳ và Canada, trên 2.600 người bệnh dùng nizatidine và trên 1.700 người dùng placebo. Trong số những phản ứng có hại của các thử nghiệm có placebo kiểm chứng này, bệnh thiếu máu (0,2% so với 0%) và nổi mề đay (0,5% so với 0,1%) thường xảy ra đáng kể ở các nhóm dùng nizatidine.

Tỷ lệ xảy ra những tai biến trong các thử nghiệm có placebo kiểm chứng ở Hoa Kỳ và Canada : Bảng 6 liệt kê các phản ứng có hại thường xảy ra với tần suất 1% hoặc lớn hơn ở những người bệnh dùng nizatidine. Những số liệu này coi như là cơ sở dữ liệu để ước tính vai trò của thuốc và của những yếu tố không liên quan thuốc, ảnh hưởng đến tỷ lệ xảy ra các phản ứng có hại.

**Bảng 6 Tần suất xảy ra các phản ứng có hại cần phải được điều trị theo thử nghiệm lâm sàng có placebo kiểm chứng thực hiện tại Hoa Kỳ và Canada**

<b>Hệ thống cơ quan/ Phản ứng có hại*</b>	<b>Tỷ lệ % người bệnh ghi nhận có phản ứng có hại</b>	
---	---	--

	Nizatidine (N= 2.694)	Placebo (N=1.729)
<b>Toàn thân</b>		
Nhức đầu	16,6	15,6
Đau bụng	7,5	12,5
Đau nhức	4,2	3,8
Suy nhược	3,1	2,9
Đau lưng	2,4	2,6
Đau ngực	2,3	2,1
Nhiễm khuẩn	1,7	1,1
Sốt	1,6	2,3
Xử trí ngoại khoa	1,4	1,5
Chấn thương do tai nạn	1,2	0,9
<b>Hệ tiêu hoá</b>		
Tiêu chảy	7,2	6,9
Buồn nôn	5,4	7,4
Đầy hơi	4,9	5,4
Nôn mửa	3,6	5,6
Ăn không tiêu	3,6	4,4
Táo bón	2,5	3,8
Khô miệng	1,4	1,3
Buồn nôn và nôn mửa	1,2	1,9
Chán ăn	1,2	1,6
Rối loạn tiêu hoá	1,1	1,2
Rối loạn răng	1,0	0,8
<b>Hệ cơ xương</b>		
Chứng đau cơ	1,7	1,5
<b>Thần kinh</b>		
Chóng mặt	4,6	3,8
Mất ngủ	2,7	3,4
Dị mộng	1,9	1,9
Ngủ mơ màng	1,9	1,6
Lo lắng	1,6	1,4
Căng thẳng	1,1	0,8
<b>Hô hấp</b>		
Viêm mũi	9,8	9,6
Viêm họng	3,3	3,1
Viêm xoang	2,4	2,1
Ho nhiều	2,0	2,0
<b>Da và các phần phụ của da</b>		
Ban đỏ	1,9	2,1
Ngứa	1,7	1,3



<b>Những giác quan đặc biệt</b>		
<b>Giảm thị lực</b>	1,0	0,9

\* Bao gồm các phản ứng có hại xảy ra với tỷ lệ tối thiểu là 1% ở người bệnh được chữa bằng nizatidine

Những phản ứng khác ít xảy ra cũng được ghi nhận ; không thể xác định có phải do nizatidine gây ra hay không.

Gan : Tổn thương tế bào gan, dựa vào kết quả thử nghiệm tăng các enzym gan [SGOT (AST), SGPT (ALT)], hoặc phosphatase kiềm, xảy ra ở vài người bệnh và có lẽ có khả năng liên quan đến nizatidine. Trong vài trường hợp, enzym SGOT, SGPT tăng cao rõ rệt (> 500 IU/L), và ở một trường hợp, SGPT tăng quá 2.000 IU/L. Dù tỷ lệ bệnh nhân có enzym gan tăng và tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, thì cũng không có sự khác nhau rõ rệt về bất thường của enzym gan so với nhóm dùng placebo. Tất cả những bất thường này trở lại bình thường sau khi ngừng dùng nizatidine. Từ khi đưa nizatidine ra thị trường, có ghi nhận chứng viêm gan và vàng da. Trong một số trường hợp, chứng ứ mật hoặc tổn thương tế bào gan kèm ứ mật cùng với chứng vàng da cũng đã phục hồi tốt sau khi ngừng nizatidine.

Hệ tim mạch : Trong các thử nghiệm về dược lý lâm sàng, có thấy những đợt ngắn nhịp nhanh thất không triệu chứng ở hai người dùng nizatidine, và ở ba người không dùng nizatidine.

Hệ thần kinh trung ương : Cũng gặp chứng lú lẫn tâm thần thoáng qua (hiếm xảy ra).

Hệ nội tiết : Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng và các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng, thấy nizatidine không có tác dụng kháng androgen. Bất lực và giảm ham muốn tình dục cũng gặp với tần suất tương tự như ở người bệnh uống placebo. Hiếm có trường hợp vú to ở đàn ông.

Hệ huyết học : Chứng thiếu máu thường gặp ở người dùng nizatidine hơn ở người dùng placebo. Chứng giảm tiểu cầu gây tử vong có gặp ở một người bệnh dùng nizatidine phối hợp với một chất đối kháng histamine H<sub>2</sub> khác ; người bệnh này cũng đã từng bị giảm tiểu cầu khi dùng những thuốc khác. Cũng gặp một số hiếm trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu sau khi dùng nizatidine.

Da : Chứng đỏ mề hôi và nổi mề đay thường gặp ở người dùng nizatidine hơn là ở nhóm dùng placebo. Đỏ da và viêm da bong vảy cũng được ghi nhận.

Quá mẫn cảm : Cũng như các thuốc đối kháng khác ở receptor H<sub>2</sub>, một số hiếm trường hợp bị phản ứng phản vệ sau khi dùng nizatidine. Các phản ứng quá mẫn hiếm xảy ra (như co thắt phế quản, phù thanh quản, đỏ da, tăng bạch cầu ưa eosin) cũng được ghi nhận.

Các phản ứng phụ khác : Có gặp tăng acid uric/máu không do bệnh gút hoặc bệnh sỏi thận.

Chứng tăng bạch cầu ưa eosin, sốt và buồn nôn có liên quan đến nizatidine cũng được ghi nhận.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Loét tá tràng tiến triển : Liều khuyên dùng cho người lớn là 300 mg, uống một lần vào buổi tối, hoặc 150 mg mỗi lần, uống hai lần trong 24 giờ.

Phòng ngừa (liều duy trì phòng ngừa tái phát) : Liều khuyên dùng cho người lớn là uống 150 mg một lần duy nhất trong 24 giờ, uống vào buổi tối.

Loét dạ dày lành tính tiến triển : Liều khuyên dùng cho người lớn là uống 300 mg, dùng một lần trước khi đi ngủ tối, hoặc chia làm hai lần trong 24 giờ, mỗi lần 150 mg. Trước khi khởi đầu trị liệu, nên cẩn thận loại trừ khả năng loét dạ dày ác tính.

Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản : Liều uống cho người lớn để trị các viêm xước niêm mạc, loét dạ dày kèm theo cảm giác ợ hơi nóng là mỗi lần 150 mg, dùng 2 lần trong 24 giờ, hoặc có thể dùng đến 300 mg mỗi lần, 2 lần trong 24 giờ.

#### **Điều chỉnh liều với người bị suy thận mức độ trung bình hay nặng**

Liều dùng của người suy thận nên giảm như sau :

Loét tá tràng và loét dạ dày lành tính tiến triển hoặc bệnh trào ngược dạ dày-thực quản

Độ thanh thải creatinine	Liều dùng
20-50 mL/phút	150 mg mỗi ngày
< 20 mL/phút	150 mg cách ngày

Người bệnh bị trào ngược dạ dày-thực quản cần chọn liều cao hơn

Độ thanh thải creatinine	Liều dùng
20-50 mL/phút	mỗi lần 150 mg, dùng hai lần trong 24 giờ
< 20 mL/phút	150 mg/24 giờ

Liều duy trì

Độ thanh thải creatinine	Liều dùng
20-50 mL/phút	150 mg cách ngày
20 mL/phút	150 mg cách mỗi 3 ngày

Dựa trên các dữ liệu dược động học đối với người bệnh suy thận, nên giảm liều cho một số người bệnh cao tuổi có độ thanh thải creatinine dưới 50 mL/phút. Hiệu quả lâm sàng khi giảm liều cho người suy thận chưa được đánh giá. Đối với người bệnh khó nuốt cả viên nang, có thể mở viên nang nizatidine và trộn ngay các thành phần trong viên thuốc vào chất lỏng để uống. Chế phẩm lỏng này được ghi ở bảng sau kèm cách bảo quản thích hợp.

#### **Bảng 7 Sự ổn định của nizatidine trong chế phẩm uống pha sẵn để ở tủ lạnh và nhiệt độ phòng**

Dung môi (120mL)	Điều kiện bảo quản	Số giờ ổn định (giờ)
Gatorade	Tủ lạnh	48
	Nhiệt độ phòng	48
Nước táo ép	Tủ lạnh	48

	Nhiệt độ phòng	48
<b>Nước nho ép</b>	Tủ lạnh	48
<b>Cran-Grape</b>	Nhiệt độ phòng	8
<b>Nước</b>	Tủ lạnh	48
	Nhiệt độ phòng	48

## QUÁ LIỀU

Hiếm gặp dùng quá liều nizatidine. Sau đây là cách xử trí khi dùng quá liều :

Các dấu hiệu và triệu chứng : Ít có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều nizatidine ở người. Loài vật dùng liều cao nizatidine có biểu hiện kiểu cholinergic, như chảy nước mắt, tiết nước bọt, nôn, co đồng tử và tiêu chảy. Dùng liều uống duy nhất 800 mg/kg ở chó và 1.200 mg/kg ở khỉ không gây tử vong. Liều gây chết 50% khi tiêm tĩnh mạch ở chuột cống là 301 mg/kg và ở chuột nhắt trắng là 232 mg/kg.

Xử trí : Khi xử trí việc dùng quá liều, cần xét khả năng quá liều nhiều loại thuốc, sự tương tác giữa các thuốc, và dược động học bất thường của thuốc đối với người bệnh.

Nếu quá liều xảy ra, nên dùng than hoạt, gây nôn hoặc rửa ruột cùng với theo dõi trên lâm sàng, và điều trị hỗ trợ. Khả năng thẩm phân lọc máu để loại nizatidine ra khỏi cơ thể chưa được xác minh rõ ràng ; tuy nhiên, do thể tích phân phối lớn, nên không hy vọng loại trừ nizatidine ra khỏi cơ thể bằng phương pháp này.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, 59°F đến 86°F (15°C đến 30°C).

## THUỐC VẦN B

### 51. BABYGAZ

AMERIPHARM  
c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Dung dịch uống : chai 30 ml + ống đếm giọt.

#### THÀNH PHẦN

cho 0,3 ml	
Simethicone	20 mg
Tá dược : citric acid, hydroxypropyl methylcellulose, maltitol, hương vị thiên nhiên, nước tinh chế, Red 22, Red 288, sodium benzoate, sodium citrate, gồm xanthan. Không chứa hương liệu nhân tạo. Không chứa đường hóa học. Không chứa cồn.	

#### TÍNH CHẤT

Tác động nhẹ nhàng làm vỡ các bóng khí trong vòng vài phút.

Tác động an toàn vì simethicone không hấp thu vào máu.

#### CHỈ ĐỊNH

Làm giảm các triệu chứng đau do đầy hơi.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Không nên dùng quá 12 liều mỗi ngày trừ phi có chỉ định của bác sĩ.
- Giữ thuốc tránh xa trẻ em.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Lắc kỹ trước khi dùng.

Liều dùng cho mỗi lần uống :

Tuổi	Cân nặng	Liều dùng cho mỗi lần uống
1 tháng - 2 tuổi	Dưới 12 kg	0,3 ml
Trên 2 tuổi	Trên 12 kg	0,6 ml

Các liều có thể lập lại khi cần, nên dùng sau bữa ăn và buổi tối trước khi đi ngủ hoặc theo chỉ dẫn của bác sĩ. Không nên dùng quá 12 liều mỗi ngày.

Có thể hòa thuốc với nước, sữa bột trẻ em hoặc với các dung dịch thích hợp khác.

#### Hướng dẫn sử dụng :

- Hút thuốc vào ống đếm giọt, tới mức chỉ định.
- Đưa ống đếm giọt vào bên trong má em bé rồi thả ra từ từ mà không cần pha với nước.
- Sau đó rửa sạch ống đếm giọt, lau khô cho vào chai, vặn chặt nắp. Giữ chai thuốc ở ngăn thường trong tủ lạnh.

#### BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ phòng 15-30°C.

## 52. BACTROBAN

SMITHKLINE BEECHAM

Thuốc mỡ bôi ngoài da 2 % : ống 5 g và 15 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Mupirocine	2 g

### DƯỢC LỰC

Bactroban là một thuốc kháng khuẩn tại chỗ, có hoạt tính trên hầu hết các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn da như *Staphylococcus aureus*, bao gồm những chủng đề kháng với methicilline, những loại *Staphylococcus* và *Streptococcus* khác. Nó cũng có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh Gram âm như *Escherichia coli* và *Haemophilus influenzae*.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người, Bactroban thấm qua da còn nguyên vẹn nhưng tỉ lệ hấp thu toàn thân là rất thấp. Bactroban đã hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa không có hoạt tính là acid monic và được bài tiết nhanh chóng qua thận.

### CHỈ ĐỊNH

Các nhiễm khuẩn da do vi khuẩn như : chốc, viêm nang lông, nhọt.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với Bactroban hoặc các loại thuốc mỡ chứa polyethylene glycol và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Dạng Bactroban này không thích hợp để sử dụng cho mắt và bên trong mũi. Khi dùng bôi trên mặt, nên thận trọng tránh vẩy vào mắt. Polyethylene glycol có thể được hấp thu qua các vết thương hở và da bị tổn thương và được bài tiết qua thận.

Cũng giống như các dạng thuốc mỡ khác có chất nền là polyethylene glycol, Bactroban nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có biểu hiện suy thận vừa hay nặng.

### LÚC CÓ THAI

Những nghiên cứu trên động vật cho thấy mupirocine không gây ra quái thai. Tuy nhiên chưa có bằng chứng đầy đủ về tính an toàn cho phép sử dụng Bactroban trong thai kỳ. Không có dữ liệu đánh giá đầy đủ về sự sử dụng thuốc lúc nuôi con bú ở người và thú vật.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy có vài tác dụng ngoại ý nhẹ khu trú tại nơi thoa thuốc như cảm giác nóng, châm chích và ngứa. Các phản ứng nhạy cảm trên da được báo cáo hiếm gặp. Phản ứng mẫn cảm toàn thân được ghi nhận với Bactroban mỡ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Đối với người lớn và trẻ em** : Nên thoa Bactroban ở vùng da bị tổn thương tối đa 3 lần mỗi ngày, dùng tối đa trong 10 ngày. Vùng thương tổn có thể băng kín nếu muốn.

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng Bactroban dài ngày ở người.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

Lượng thuốc còn lại vào cuối liệu trình điều trị nên được hủy bỏ.

## **53.        BASDENE**

DOMS-RECORDATI

c/o MARKETING SANPROMEX

Viên nén 0,025 g : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Benzylthio-uracile	0,025 g
(Amidon lúa mì, lactose, bột talc, stéarate de magnésium, érythrosine)	
cho 1 hộp	
Benzylthio-uracile	1,25 g
(Amidon lúa mì, lactose, bột talc, stéarate de magnésium, érythrosine)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng giáp tổng hợp, có hoạt tính qua đường tiêu hóa. Basdène điều hòa sự tiết của tuyến giáp. Thuốc ngăn trở sự tổng hợp hormone tuyến giáp chủ yếu bằng cách ức chế hữu cơ hóa Iode. Thuốc gây tăng tiết TSH.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu nhanh, thuốc qua khỏi đường tiêu hóa trong khoảng 2 giờ. Đào thải nhanh, chủ yếu

qua thận : 12 đến 24 giờ. Benzylthio-uracile cũng như các chất kháng giáp tổng hợp khác, đi qua nhau thai và vào sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cường giáp, bệnh Basedow, chuẩn bị cắt tuyến giáp, kết hợp với trị liệu bằng Iode phóng xạ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH.

Bệnh về máu trầm trọng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên dùng Basdène khi không có xác nhận về mặt sinh học của bệnh cường giáp. Theo dõi công thức máu trước khi điều trị và đều đặn mỗi tuần (nguy cơ mất bạch cầu hạt, tỷ lệ : 0,7%) trong 6 tuần đầu điều trị. Khi dùng thuốc, nếu bị sốt, đau họng, hoặc bị nhiễm trùng khác, phải lập tức làm công thức máu.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tuyến giáp của thai nhi chỉ bắt đầu phát triển vào tuần lễ thứ 11 của thai kỳ, có thể tiến hành điều trị không có vấn đề gì cho đến tháng thứ ba. Từ tháng thứ ba trở đi, do đã có ghi nhận tình trạng suy giáp ở trẻ sơ sinh có mẹ đã sử dụng thuốc với liều cao trong thời gian có thai, do đó không nên dùng thuốc vì nguy cơ suy giáp ở bào thai. Tuy nhiên, theo một số tác giả, có thể dùng thuốc ở liều thấp và hơn nữa tình trạng cường giáp thông thường có thể chịu đựng được trong thời gian có thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tăng tác dụng của các chất kháng giáp tổng hợp khi dùng chung với các Sulfamide hạ đường huyết, các Hydantoine, Iode, Iodure.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mọi sự gia tăng thể tích tuyến giáp, trước tiên phải nghĩ tới suy giáp do dùng thuốc quá liều.

Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt hay suy tủy đột ngột, phải ngưng thuốc.

Dị ứng (ngoài da, sốt, phát ban, đau khớp, đau cơ, nhức mỏi).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bắt đầu bằng liều tấn công trong khoảng 1 tháng, sau đó theo dõi lâm sàng, giảm liều dần để đạt được liều duy trì trong 3 hay 4 tháng và tiếp tục liều này trong 18 tháng.

Việc điều chỉnh liều điều trị rất quan trọng vì :

- nếu dùng không đủ liều lượng, các dấu hiệu cường giáp sẽ xuất hiện trở lại hoặc trầm trọng hơn lên ;

- nếu dùng quá liều : suy tuyến giáp, biểu hiện qua tăng TSH, tăng thể tích tuyến giáp.

Liều tấn công : 150 đến 200 mg (6 đến 8 viên)/ngày, trong vài tuần.

Liều duy trì (khi có cải thiện về lâm sàng và các thử nghiệm chức năng cho kết quả bình thường trở lại) : 100 mg/ngày (4 viên/ngày), trong nhiều tháng.

Dùng thuốc 3 đến 4 lần chia đều trong ngày, nên uống vào các bữa ăn.

**Thời gian ổn định** : 5 năm.

## 54. BASEN

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nén 0,2 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

Viên nén 0,3 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Voglibose	0,2 mg
cho 1 viên	
Voglibose	0,3 mg

### **TÍNH CHẤT**

Voglibose là chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase được cô lập từ *Streptomyces hygroscopicus* thuộc phân loài *limoneus*.

Với liều điều trị, voglibose không xâm nhập vào máu mà chỉ ức chế chọn lọc  $\alpha$ -glucosidase là men tác động ở giai đoạn cuối của quá trình tiêu hóa và hấp thu carbohydrate, do đó ức chế sự tăng vọt nồng độ glucose trong máu sau khi ăn. Voglibose là chất ức chế cạnh tranh trên các men thủy phân các disaccharide thành monosaccharide như maltase, isomaltase và sucrase tại niêm mạc ruột non ở chuột mạnh hơn so với arcabose. Tuy nhiên, nó có tác động ức chế cạnh tranh yếu hơn trên  $\alpha$ -amylase có nguồn gốc từ tụy.

Trong lâm sàng, voglibose làm trì hoãn sự hấp thu sucrose ở đoạn đầu và đoạn giữa của ruột non, cho phép sucrose đi đến phần cuối của ruột non và được dần dần thủy phân và hấp thu tại đây, do đó ức chế sự tăng vọt nồng độ glucose trong máu sau khi ăn.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng khi bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin có đường huyết không được kiểm soát tốt với sulfonylurea được điều trị bổ sung thêm với voglibose thì đường huyết lúc đói và sau khi ăn giảm đi mà không cần tăng liều sulfonylurea.

Khi bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin và tiểu đường phụ thuộc insulin có đường huyết không được kiểm soát tốt với điều trị insulin được kết hợp dùng thêm voglibose với liều



0,6 mg mỗi ngày, đường huyết sau khi ăn giảm đi đáng kể. Voglibose cũng có thể ngăn ngừa sự sử dụng quá độ insulin, làm giảm tỷ lệ hạ đường huyết.

Ở bệnh nhân sử dụng voglibose kéo dài hơn 1 năm, có sự cải thiện trên đường huyết lúc đói và sau khi ăn và trên nồng độ HbA<sub>1c</sub>.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tiểu đường không phụ thuộc insulin (NIDDM, type 2).

Tiểu đường phụ thuộc insulin (IDDM, type 1).

Dùng phối hợp với insulin trong trường hợp sử dụng đơn độc insulin không ức chế được đường huyết sau khi ăn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm cetone nặng, tình trạng hôn mê hay tiền hôn mê do tiểu đường.
- Nhiễm trùng nặng, trước hoặc sau phẫu thuật, hoặc chấn thương nặng.
- Có tiền sử mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Đối với tiểu đường type 1, không dùng Basen để điều trị đơn độc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tình trạng hạ đường huyết có thể xảy ra trong trường hợp sử dụng chung với các thuốc trị tiểu đường khác. Do đó, khi phối hợp nên khởi đầu với Basen liều thấp. Vì tác dụng làm chậm sự tiêu hóa và hấp thu đường đôi (disaccharide) nên khi triệu chứng hạ đường huyết xảy ra, cần cho bệnh nhân sử dụng glucose thay vì sucrose. Ngoài ra, cần giải thích cho bệnh nhân rõ các triệu chứng hạ đường huyết và biện pháp xử lý.

### **Nguyên tắc chung :**

- Chỉ dùng cho bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định.
- Đối với bệnh nhân tiểu đường type 2 được điều trị bằng tiết chế ăn uống và vận động, Basen chỉ nên dùng khi đường huyết đo được 2 giờ sau khi ăn  $\geq 200$  mg/l.
- Trong thời gian điều trị với Basen, cần theo dõi cẩn thận diễn biến cũng như quyết định tiếp tục điều trị.
- Sau 2 đến 3 tháng điều trị, nếu không kiểm soát được đường huyết 2 giờ sau khi ăn  $\leq 200$  mg/l, cần thay đổi biện pháp điều trị thích hợp hơn.
- Nếu kiểm soát được đường huyết 2 giờ sau khi ăn ở mức  $\leq 160$  mg/l và sự kiểm soát này có thể tiếp tục duy trì tốt với biện pháp tiết thực, vận động hoặc với một loại thuốc hạ đường huyết dạng uống hoặc insulin, có thể ngưng sử dụng Basen và tiếp tục theo dõi sau đó.

### **Thận trọng khi chỉ định trong các trường hợp sau :**

- Có tiền sử phẫu thuật mở bụng hoặc tắc ruột.
- Bệnh lý đường ruột mạn tính có kèm theo rối loạn tiêu hóa hoặc hấp thu.
- Bệnh nhân có triệu chứng tăng nặng do sự sinh hơi trong ruột (chẳng hạn như thoát vị nặng, hẹp và loét ruột già).
- Rối loạn chức năng gan, thận trầm trọng.

- Bệnh nhân lớn tuổi (xem thêm phần Sử dụng cho người lớn tuổi).

#### **Sử dụng cho trẻ em :**

Không dùng cho trẻ em vì chưa chứng minh được tính an toàn trên trẻ em.

#### **Sử dụng cho người lớn tuổi :**

Do sự suy giảm chức năng ở người lớn tuổi, cần thận trọng khởi đầu điều trị với Basen ở liều thấp như 0,1 mg mỗi lần. Cần theo dõi cẩn thận đường huyết và diễn tiến các triệu chứng về tiêu hóa.

#### **LÚC CÓ THAI**

Không sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai vì chưa chứng minh được tính an toàn cho bệnh nhân.

#### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc gây ra tác dụng ức chế tăng cân ở súc vật sơ sinh trong thực nghiệm, có thể do tác dụng ức chế sự tiết sữa vì ngăn hấp thu carbohydrate ở thú mẹ. Do đó, không nên dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Có thể xảy ra triệu chứng hạ đường huyết trong trường hợp dùng đồng thời với insulin.

Có thể xảy ra triệu chứng hạ đường huyết khi dùng phối hợp với các dẫn chất sulfonamide, sulfonyleurea hoặc biguanide, hoặc với insulin, do đó cần điều trị khởi đầu với liều thấp.

Cũng như các loại thuốc tiểu đường khác, cần lưu ý khi sử dụng Basen chung với các thuốc có thể làm tăng hay giảm tác dụng hạ đường huyết như các thuốc ức chế beta, các dẫn xuất salicylate, các chất ức chế monoamine oxidase.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tiêu hóa : Trướng bụng, đầy hơi ít xảy ra. Hiếm gặp triệu chứng giống tắc ruột do sự sinh hơi trong ruột. Nếu các triệu chứng này xảy ra, cần có biện pháp xử lý thích hợp kể cả việc ngưng dùng thuốc. Có thể gặp tiêu chảy, phân lỏng, sôi bụng, đau bụng, táo bón, chán ăn, buồn nôn hay nôn mửa.

Quá mẫn : Hiếm khi gặp nổi mẩn và ngứa. Ngưng thuốc khi xuất hiện các triệu chứng này.

Gan : Có thể có tăng GOT, GPT, LDH, g-GTP hay alkaline-P.

Tâm thần kinh : Nhức đầu hiếm khi xảy ra.

Phản ứng khác : Tăng kali huyết, tăng amylase huyết thanh, giảm HDL cholesterol nhưng ít gặp.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường cho người lớn : mỗi lần uống 1 viên 0,2 mg, 3 lần mỗi ngày ngay trước mỗi bữa ăn. Nếu chưa đạt tác dụng mong muốn, có thể tăng liều bằng cách chuyển qua viên 0,3 mg, mỗi lần uống 1 viên, 3 lần mỗi ngày.

#### **BẢO QUẢN**

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (dưới 30°C).

Nên sử dụng càng sớm càng tốt sau khi mở, dù đang còn trong hạn sử dụng.

## 55. BÉCILAN

DB PHARMA

c/o GALIEN

Viên nén để bẻ 250 mg : hộp 40 viên.

Dung dịch tiêm 250 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 5 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Pyridoxine chlorhydrate 250 mg

ho 1 ống thuốc tiêm 5  
ml

Pyridoxine chlorhydrate 250 mg

### DƯỢC LỰC

Vitamine B<sub>6</sub>.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Pyridoxine được hấp thu ở ruột non và được phosphoryl hóa thành các dẫn xuất có hoạt tính : pyridoxine-phosphate, kể đó là pyridoxal phosphate. Pyridoxine chủ yếu được tích trữ ở gan, sau đó được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Pyridoxine qua được nhau thai và sữa mẹ.

### CHỈ ĐỊNH

- Dạng viên : Điều trị thiếu vitamine B<sub>6</sub>.
- Dạng tiêm : Điều trị thiếu vitamine B<sub>6</sub>, khi không dùng được dạng uống.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với thành phần của thuốc.
- Lévodopa (xem Tương tác thuốc).

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trong thành phần của dung dịch tiêm có chứa sulfites, chất này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm các phản ứng dạng choáng phản vệ.

### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Lúc có thai :

Không có nghiên cứu về tác động gây quái thai của pyridoxine trên động vật. Trên lâm sàng, cho

đến nay chưa có trường hợp nào được ghi nhận bị dị tật hay độc phôi do dùng thuốc, tuy nhiên không thể loại hẳn mọi nguy cơ. Do thận trọng, không nên dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

**Lúc nuôi con bú :**

Vitamine B<sub>6</sub> qua được sữa mẹ, do đó tránh dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Lévodopa : ức chế hoạt tính của lévodopa khi dùng chất này mà không kèm theo chất ức chế men dopadécarboxylase ngoại biên. Tránh dùng phối hợp với pyridoxine mà không kèm theo chất ức chế dopadécarboxylase.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một số biểu hiện thần kinh, hiếm gặp và sẽ khỏi khi ngưng thuốc, có thể xảy ra sau khi dùng liều cao hay kéo dài vitamine B<sub>6</sub>.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

Dạng viên :

1-4 viên/ngày, uống với một ít nước.

Dạng tiêm :

1-2 ống/ngày, tiêm IM hay IV.

**BẢO QUẢN**

Dạng tiêm : Bảo quản tránh ánh sáng.

Dạng viên nén : Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

**56. BENADRYL**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Sirô : chai 60 ml, thùng 24 chai.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml	
Diphenhydramine HCl	12,5 mg

Ammonium chlorure	125 mg
Sodium citrate	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Diphenhydramine là thuốc kháng histamine, có tác dụng ức chế muscarinic và an thần. Ngoài hiệu lực trên các triệu chứng dị ứng thông thường, thuốc cũng được sử dụng để điều trị chứng ho do kích thích. Ngoài ra, diphenhydramine còn có tác dụng làm giảm buồn nôn, nôn, chóng mặt do say tàu xe.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thời điểm bắt đầu tác dụng sau khi uống thuốc là 15 đến 30 phút, và nồng độ đỉnh đạt được sau 2-4 giờ. Khoảng thời gian tác dụng từ 4-6 giờ. Tác dụng an thần cao nhất đạt được trong khoảng 1-3 giờ. Diphenhydramine có độ gắn kết cao với protein. Thuốc được phân phối rộng trong mô và dịch cơ thể. Thuốc qua được nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ.

Diphenhydramine được chuyển hóa ở gan, tạo thành diphenylmethoxyacetic acid, sau đó chuyển thành dạng liên hợp, ngoài ra còn tạo thêm một số dạng chuyển hóa khác. Thời gian bán hủy trong huyết tương là 2-8 giờ. Hầu hết phần thuốc chưa chuyển hóa và các sản phẩm đã chuyển hóa được bài tiết qua thận trong vòng 24-48 giờ khi dùng một liều.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị dứt cơn ho, chống phù nề hắt hơi do những kích thích nhỏ ở họng và phế quản trong những trường hợp dị ứng, cảm lạnh, viêm phế quản hoặc hít phải những chất kích thích ; Viêm mũi dị ứng ; Ngứa, nổi mề đay ; Mất ngủ ; Say tàu xe ; Chóng mặt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với các thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cẩn thận vì thuốc có chứa 5% cồn.

Người đang lái xe hay điều khiển máy móc cần thận trọng khi sử dụng do thuốc có thể gây ngạt.

Tránh uống rượu khi dùng thuốc.

Thận trọng khi chỉ định cho trẻ em dưới 2 tuổi.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi phối hợp với các thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương như dẫn xuất phenothiazine, benzodiazepine, IMAO, thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 25-50 mg (2-4 muỗng cà phê), uống mỗi 4-6 giờ.

Trẻ em : 1,25 mg/kg, uống mỗi 4-6 giờ. Không quá 300 mg / ngày. Cụ thể như sau :  
Trẻ dưới 10 kg cân nặng : 1/2-1 muỗng cà phê, uống mỗi 4-6 giờ.  
Trẻ trên 10 kg cân nặng : 1-2 muỗng cà phê, uống mỗi 4-6 giờ.

## 57. BENALAPRIL 5

BERLIN CHEMIE

c/o CT TNHH DP ĐÔ THÀNH - SAIGON PHARMA

Viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Enalapril maleate	5 mg

### CHỈ ĐỊNH

- Tăng huyết áp.
- Suy tim - dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, và dùng thêm những thuốc làm tăng cung lượng tim (digitalis), đặc biệt là trong những trường hợp suy tim nặng.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với enalapril, phù các mô (chứng phù thần kinh mạch, giống như khi điều trị bằng một số thuốc khác cũng trong nhóm ức chế men chuyển). Hẹp động mạch thận (2 bên hoặc 1 bên trên người có 1 thận duy nhất). Sau ghi ghép thận, hẹp các van tim hoặc có những tắc nghẽn sự lưu thông máu ở tâm thất trái của tim (ví dụ : bệnh phì đại cơ tim). Tăng aldosteron nguyên phát hoặc rối loạn các chức năng gan, khi mang thai, thời kỳ cho con bú, trẻ em.

Dextran sulfate tuyệt đối không được dùng cùng lúc khi đang thay máu ở bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế men chuyển, bởi vì những phản ứng quá mẫn cảm có thể xảy ra đe dọa tính mạng.

Những phản ứng phản vệ (những phản ứng quá mẫn cảm trong một giai đoạn của choáng) có thể xảy ra nếu Benalaprill 5 được sử dụng cùng lúc trong khi điều trị lọc thận nhân tạo bằng những màng lọc loại polyacrylnitril ethyl sulfonate luồng chảy cao.

Vì vậy sự kết hợp này tuyệt đối nên tránh, hoặc là sử dụng những thuốc khác (không thuộc nhóm thuốc ức chế men chuyển) để điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim, hoặc là sử dụng những

loại màng lọc khác cho việc lọc thận nhân tạo.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Những tác dụng và tác dụng phụ của thuốc có thể ảnh hưởng và bị ảnh hưởng bởi những thuốc khác. Một số tương tác thuốc được biết giữa enalapril và những thuốc khác như những thuốc tăng và hạ huyết áp, thuốc giảm đau và bệnh khớp, thuốc gây mê, thuốc trầm cảm, thuốc ung thư và những thuốc trị bệnh tiểu đường. Không nên uống rượu khi đang sử dụng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Benalapril 5 nói chung không có tác dụng phụ.

Thỉnh thoảng, đặc biệt là trong thời gian đầu điều trị với Benalapril 5, hoặc ở các bệnh nhân bị mất muối và nước (ví dụ : trước đó điều trị bằng các loại thuốc lợi tiểu), suy tim, tăng huyết áp trầm trọng (hoặc tăng huyết áp do bệnh ở thận), huyết áp giảm quá nhiều (huyết áp thấp, hạ huyết áp tư thế) với các triệu chứng như chóng mặt, yếu và rối loạn thị lực có thể xảy ra.

Đôi khi xảy ra ho và khô da, các phản ứng da dị ứng như nổi ban và ngứa.

Trong số ít các trường hợp đặc biệt, phù mô thanh quản, viêm họng và/hoặc lưỡi và chân tay (phù thần kinh mạch) có thể xuất hiện.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thuốc Benalapril 5 cho mỗi bệnh nhân được chia ra dựa theo huyết áp và việc kê toa có thể theo sự hướng dẫn sau :

Tăng huyết áp :

Liều thuốc ban đầu thường dùng là 5 mg vào buổi sáng. Nếu như liều thuốc đó không đưa huyết áp về được mức bình thường thì có thể tăng liều lên thành 10 mg (2 viên Benalapril 5). Không nên tăng liều cho đến khi sử dụng thuốc được 3 tuần.

Suy tim :

Benalapril 5 có thể được sử dụng như là 1 loại thuốc dùng thêm vào cho việc điều trị cùng với thuốc lợi tiểu và các thuốc làm tăng cung lượng tim. Liều bắt đầu là 2,5 mg vào buổi sáng (nửa viên Benalapril 5). Việc tăng liều có thể thực hiện một cách từ từ tùy thuộc vào đáp ứng của từng bệnh nhân đối với việc điều trị. Liều duy trì thường là 5-10 mg/ngày (1-2 viên Benalapril 5). Liều tối đa không nên vượt quá 20 mg/ngày (4 viên Benalapril 5).

Khi chức năng thận bị giảm không nhiều (độ thanh thải creatinine 30-60 ml/phút hay nồng độ creatinine trong huyết thanh cao hơn 1,2 mg/dl và thấp hơn 1,8 mg/dl) và với những bệnh nhân lớn tuổi (trên 65 tuổi) :

Liều bắt đầu là 2,5 mg vào buổi sáng (nửa viên Benalapril 5), liều duy trì thường là 5-10 mg/ngày (1-2 viên Benalapril 5). Liều tối đa không nên vượt quá 20 mg/ngày (4 viên Benalapril 5).

Khi rối loạn chức năng thận trầm trọng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút và lọc thận nhân tạo) :

Liều bắt đầu là 2,5 mg vào buổi sáng (nửa viên Benalapril 5), liều duy trì thường là 5 mg/ngày (1 viên Benalapril 5). Liều tối đa không nên vượt quá 10 mg/ngày (2 viên Benalapril 5).

## 58. BERLAMIN MODULAR

BERLIN CHEMIE

Bột pha dung dịch uống : gói 360 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g bột	
Năng lượng	450 kcal (1907 KJ)
Protein	17,0 g
Carbohydrates	61,2 g
Glucose	1,7 g
Lactose	0,02 g
Maltose	9,2 g
Dextrines	50,3 g
Chất béo	15,2 g
Acid béo bão hòa	3,1 g
Acid béo thiết yếu (tính theo acid linoleic)	8,8 g
Khoáng chất	2,3 g
Sodium	350 mg
Potassium	630 mg



Calcium	219 mg
Phosphorus	148 mg
Magnesium	59 mg
Chloride	428 mg
Iron	3,3 mg
Zinc	2,9 mg
Copper	0,5 mg
Iodine	45 mg
Chromium	9,9 mg
Fluoride	0,32 mg
Manganese	0,81 mg
Molybdenum	32 mg
Vitamin A	0,2 mg (677 IU)
Vitamin D	2,2 mg (881 IU)
Vitamin E	2,7 mg (3 IU)
Vitamin K <sub>1</sub>	13,5 mg
Vitamin B <sub>1</sub>	0,2 mg
Vitamin B <sub>2</sub>	0,45 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	0,41 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	0,9 mg
Vitamin C	18 mg
Niacin	4,1 mg

Pantothenic acid	2,3 mg
Folic acid	0,05 mg
Biotin	27 mg
Độ thẩm thấu	300 mOsm/l

### CHỈ ĐỊNH

- Dinh dưỡng hoàn toàn qua ống thông cho các trường hợp : hôn mê, đa chấn thương, phỏng nặng, chán ăn do tâm lý, ung thư, HIV...
- Dinh dưỡng bổ sung cho trẻ đang tăng trưởng, phụ nữ đang mang thai, người già, bệnh nhân giai đoạn phục hồi.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Dị ứng với các thành phần của Berlamin.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

- Dung dịch pha chuẩn : 225 g Berlamin hòa tan trong 850 ml nước được 1000 ml dung dịch Berlamin cung cấp 1000 kcal.
- Liều dùng : theo đúng chỉ định của Bác sĩ, thông thường với phương pháp nhỏ giọt liên tục qua ống thông nên bắt đầu với liều thấp, sau đó tăng dần theo nhu cầu :

Ngày	ml dd Berlamin/giờ	ml dd Berlamin/20 giờ
1	25	500
2	50	1.000
3	75	1.500
4	100	2.000

## 59. BERLTHYROX (L-THYROXINE)

c/o CT TNHH DP ĐÔ THÀNH - SAIGON PHARMA

Viên nén 100 mg : hộp 50 viên và 100 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lévothyroxine sodium	100 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có hoạt chất chính là thyroxine ở dạng đồng phân L. Đây là một dạng đồng phân tự nhiên, đồng thời có hoạt tính cao hơn dạng đồng phân DL là dạng hay thường được sử dụng.

Dùng lévothyroxine sẽ cho các tác động :

- tăng tiêu thụ oxy ở mô.
- tăng chuyển hóa cơ bản.
- tăng nhịp tim.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Lévothyroxine được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và vào máu toàn bộ, một phần lớn liên kết với protéine huyết tương. Phân đoạn không liên kết là phân đoạn thực sự gây tác động điều trị. Lévothyroxine có thời gian bán hủy sinh học khoảng 7 giờ.

Lévothyroxine không qua được nhau thai.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Dùng điều trị thay thế trong các trường hợp thiếu hormone giáp trạng ở các bệnh nhân suy tuyến giáp (suy giáp tiên phát hoặc thứ phát, sau phẫu thuật cắt bỏ bướu, hoặc trong các trường hợp điều trị bằng iode đồng vị phóng xạ).
- Ngăn ngừa sự phì đại trở lại của tuyến giáp sau phẫu thuật cắt bỏ bướu giáp (ngăn ngừa bướu giáp tái phát) mặc dù thấy chức năng tuyến giáp là bình thường.
- Điều trị bệnh Goitre nhẹ trong các trường hợp chức năng tuyến giáp bình thường.
- Điều trị hỗ trợ trong các điều trị cường giáp với các thuốc kháng giáp tổng hợp sau khi tình trạng chuyển hóa đã được điều chỉnh về mức bình thường.
- Trong các trường hợp bướu giáp ác tính, nhất là sau phẫu thuật, dùng L-thyroxine để ngăn chặn bướu tái phát và điều trị thay thế trong các trường hợp thiếu hormone tuyến giáp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Cường giáp không được điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp.
- Sau nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực hay nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân lớn tuổi có bướu giáp, trong những trường hợp viêm cơ tim và những rối loạn chức năng vỏ thượng thận chưa được điều trị.

Tương đối :

- Suy mạch vành.
- Loạn nhịp tim.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Không chỉ định trong chứng béo phì không do thiếu năng tuyến giáp. Liều thấp không có tác dụng và liều quá cao thì nguy hiểm, nhất là khi kết hợp với các chất loại amphetamine (gây chán ăn).
- Hoạt tính của lévothyroxine (L-T4) cũng như các dấu hiệu không dung nạp thuốc có thể có và chỉ xuất hiện sau một giai đoạn từ 15 ngày đến 1 tháng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trong trường hợp có tiền sử bệnh tim mạch, phải cho đo điện tâm đồ.
- Theo dõi chặt chẽ trong trường hợp rối loạn mạch vành hoặc loạn nhịp tim.
- Cần thận khi dùng trong trường hợp cao huyết áp, suy võ thượng thận, tình trạng chán ăn kèm suy dinh dưỡng, lao.
- Ở bệnh nhân tiểu đường, do hormone tuyến giáp có thể gây tăng đường huyết, nên cần điều chỉnh liều thuốc hạ đường huyết.
- Ở bệnh nhân lớn tuổi, việc kiểm tra tim mạch là rất cần thiết.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thời kỳ có thai và cho con bú phải cung cấp một lượng lévothyroxine thích hợp và nên được điều trị liên tục. Tuy nhiên, trong suốt thai kỳ, lévothyroxine không nên cho kèm theo với các thuốc kháng giáp (những thuốc dùng để điều trị cường giáp) vì nếu dùng chung thì phải tăng liều thuốc kháng giáp lên. Khác với lévothyroxine, các thuốc kháng giáp đi qua được hàng rào nhau thai và có thể gây suy giáp bào thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Liên quan đến hormone tuyến giáp :**

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc uống chống đông máu : tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ xuất huyết (do làm tăng sự chuyển hóa của các yếu tố của phức hợp prothrombine). Nên kiểm tra thường hơn nồng độ prothrombine và theo dõi chỉ số INR. Điều chỉnh liều của thuốc uống chống đông máu khi bắt đầu điều trị thiếu năng tuyến giáp hoặc khi có quá liều hormone tuyến giáp.
- Colestyramine : giảm tác động của hormone tuyến giáp (do giảm sự hấp thu qua ruột). Dùng các thuốc này cách xa nhau, tối thiểu 2 giờ nếu có thể.
- Các thuốc gây cảm ứng men : phénytoine, rifampicine và carbamazépine : nguy cơ gây thiếu năng tuyến giáp lâm sàng khi có phối hợp do làm tăng sự chuyển hóa của T3 và T4. Theo dõi nồng độ của T3 và T4 trong huyết thanh và nếu cần, điều chỉnh liều của hormone tuyến giáp trong thời gian điều trị phối hợp với thuốc gây cảm ứng men và sau khi ngưng điều trị bằng thuốc này.

### **Liên quan đến thyroxine :**

Thận trọng khi phối hợp :

- Muối sắt (đường uống) : giảm hấp thu thyroxine và gây hạ thyroxine huyết. Dùng các thuốc này cách xa nhau, tối thiểu 2 giờ nếu có thể.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Làm nặng thêm bệnh lý tim có sẵn.

- Dấu hiệu cường giáp : đánh trống ngực, loạn nhịp tim, run tay, hồi hộp, mất ngủ, vã mồ hôi, sụt cân, tiêu chảy ; khi xuất hiện các dấu hiệu này phải ngưng điều trị vài ngày rồi bắt đầu lại với liều thấp hơn.

- Có khả năng tăng calci niệu ở trẻ còn bú và trẻ em.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thiếu năng tuyến giáp :

- Người lớn : liều khởi đầu 25-100 mg lévothyroxine sodium/ngày, liều duy trì 125-250 mg lévothyroxine sodium/ngày.

- Trẻ em : liều khởi đầu 12,5-50 mg lévothyroxine sodium/ngày, liều duy trì thay đổi theo cân nặng, 100-150 mg lévothyroxine sodium/m<sup>2</sup> bề mặt da/ngày.

Dự phòng tái phát bệnh Goitre : 75-200 mg lévothyroxine sodium/ngày.

Hỗ trợ trong điều trị cùng với các chế phẩm tuyến giáp khác : 50-100 mg lévothyroxine sodium/ngày.

Điều trị sau phẫu thuật tuyến giáp do bướu ác tính : 150-300 mg lévothyroxine sodium/ngày.

### **Ghi chú :**

- Đối với phụ nữ có thai, không điều chỉnh liều trong thời gian mang thai.

- Thiếu năng tuyến giáp trong đa số trường hợp là một bệnh lý vĩnh viễn, do đó việc điều trị một số trường hợp cần phải được duy trì suốt đời.

### **QUÁ LIỀU**

Nếu có dấu hiệu ngộ độc cấp tính, cần giảm đáng kể liều đang sử dụng, thậm chí ngưng điều trị trong vài ngày, và sau đó dùng lại với liều thấp.

Xử lý : thuốc an thần, thuốc chẹn beta.

## **60. BETAGAN**

**A L L E R G A N**

Thuốc nhỏ mắt 0,5 % : lọ 5 ml.

**T H À N H P H Ì N**

cho 100 ml	
Levobunolol chlorhydrate	0,5 g

### **DƯỢC LỰC**

Levobunolol là tác nhân ức chế thụ thể beta không chọn lọc trên tim. Tác động mạnh như nhau trên cả 2 thụ thể beta 1 và beta 2. Levobunolol có tác động ức chế thụ thể beta mạnh gấp 60 lần so với đồng phân dextro. Đồng phân lévo, levobunolol, được dùng để đạt được hiệu lực ức chế beta cao nhất mà không làm gia tăng ảnh hưởng trực tiếp đến suy giảm cơ tim. Levobunolol không có tác động gây tê tại chỗ đáng kể (ổn định màng), không có tác động giống thần kinh giao cảm nội tại.

Betagan (levobunolol chlorhydrate 0,5%) có hiệu quả tương tự Timolol trong hạ nhãn áp. Khi nhỏ Betagan vào mắt sẽ làm hạ nhãn áp đến mức bình thường cho dù bệnh có kèm hay không kèm glaucome. Áp lực nội nhãn cao là nhân tố nguy hiểm chính trong sinh bệnh học của việc mất thị trường do glaucome. Áp lực nội nhãn càng cao càng có nhiều khả năng làm tổn thương dây thần kinh mắt và làm mất thị trường.

Cơ chế chính xác về tác động của levobunolol trong việc hạ nhãn áp chưa được biết. Tác động hạ nhãn áp của Betagan có ít hoặc không có ảnh hưởng lên kích thước đồng tử, ngược lại với tác động làm co đồng tử do các tác nhân tiết choline gây ra. Chứng mờ mắt và quáng gà thường hay xảy ra đồng thời khi dùng những tác nhân co đồng tử sẽ không xuất hiện khi dùng Betagan. Bệnh nhân bị đục thủy tinh thể không có khả năng nhìn xung quanh thể thủy tinh đục do sự co đồng tử.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tác động khởi đầu của 1 giọt Betagan có thể được nhận thấy trong vòng 1 giờ sau khi nhỏ mắt, hiệu lực tối đa được thấy trong vòng 2 - 6 giờ. Tác động hạ nhãn áp đáng kể có thể được duy trì đến 24 giờ sau khi nhỏ 1 liều duy nhất.

Trong các nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát có thời gian kéo dài trên 1 năm, levobunolol 0,5% có hiệu quả hạ nhãn áp trên 88% bệnh nhân được nhỏ thuốc 2 lần/ngày. Levobunolol làm hạ nhãn áp khoảng từ 5,93 - 9,01 mm Hg sau mỗi lần dùng. Không thấy có tác động rõ ràng trên kích thước đồng tử, sự tạo nước mắt hay miễn cảm của giác mạc. Ở các nồng độ thử nghiệm của levobunolol và timolol dùng đường tại chỗ, cả hai đều làm giảm nhịp tim và hạ huyết áp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Betagan được dùng kiểm soát nhãn áp trong bệnh glaucome góc mở mãn tính và bệnh tăng nhãn áp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định ở bệnh nhân bị nghẽn tắc phổi mãn tính trầm trọng, co thắt phế quản, hen phế

quản và suy tim sung huyết không kiểm soát được.

Chống chỉ định đối với những bệnh nhân nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Như các thuốc dùng đường tại chỗ trong nhãn khoa khác, Betagan có khả năng được hấp thu trên toàn cơ thể.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên thận trọng ở những bệnh nhân bị chống chỉ định với chất ức chế thụ thể beta dùng đường toàn thân bao gồm nhịp tim chậm thất thường, chẹn tim nặng hơn độ 1. Nên kiểm soát chặt chẽ trường hợp suy tim sung huyết trước khi bắt đầu trị liệu với Betagan. Nên theo dõi bệnh nhân có tiền sử bệnh tim, nhịp mạch.

Nên dùng thận trọng Betagan ở các bệnh nhân mẫn cảm với các thuốc ức chế thụ thể beta khác.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy yếu chức năng phổi.

Tính an toàn và hiệu quả của Betagan trên trẻ em chưa được chứng minh.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có các thử nghiệm được theo dõi chặt chẽ và thích hợp trên thai phụ. Chỉ dùng Betagan cho thai phụ trong trường hợp lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ trên thai nhi.

Betagan chưa được biết có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các tác nhân ức chế thụ thể beta có tác động toàn thân và timolol maleate có tác động cục bộ được bài tiết qua sữa mẹ. Do các thuốc có tác động tương tự được bài tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng Betagan ở phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Betagan có thể làm tăng tác động của các thuốc hạ áp tác dụng toàn thân. Hiệu lực này gồm hạ huyết áp, bao gồm hạ huyết áp thể đứng, tim đập chậm, chóng mặt, và/hoặc ngất xỉu. Ngược lại, các tác nhân ức chế thụ thể beta có tác động toàn thân có thể có khả năng gây hạ nhãn áp của Betagan.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi có viêm kết mạc mí, giảm nhịp tim và hạ huyết áp khi dùng Betagan. Ít khi gặp nổi mề đay do dùng Betagan. Các tác dụng ngoại ý sau được ghi nhận là hiếm gặp và chưa được xác định có mối liên hệ khi dùng Betagan : thay đổi nhịp tim, nhức đầu, chóng mặt, nóng mắt, đau nhức và ngứa ngứa.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ 1 giọt vào mắt bệnh 2 lần/ngày.

## **61. BETNOVATE CREAM**

GLAXOWELLCOME

Kem bôi da : ống 5 g, 15 g, 100 g.

#### THÀNH PHẦN

Kem bôi da Betnovate :

cho 100 g kem	
Betamethasone valerate	0,1 g

Kem bôi da Betnovate-N :

cho 100 g kem	
Betamethasone valerate	0,1 g
Neomycin sulphate , tương đương với neomycin base (3500 đơn vị trong 1 gram)	0,35 g

Kem bôi da Betnovate-C

cho 100 g kem	
Betamethasone valerate	0,1 g
Clioquinol	3 g

#### TÍNH CHẤT

Betamethasone valerate là một corticoid tác dụng tại chỗ mạnh ; thuốc có hiệu quả đáp ứng nhanh trong các dạng viêm da mà thông thường có đáp ứng tốt với cách điều trị bằng corticoid bôi da, và thường có hiệu quả trong bệnh da kém đáp ứng hơn như vẩy nến.

Neomycin sulphate là một loại kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn thường gặp trong các nhiễm trùng da.

Clioquinol là hoạt chất vừa có tác dụng kháng khuẩn vừa có tác dụng kháng nấm.

#### CHỈ ĐỊNH

**Kem bôi da Betnovate :**

Betnovate được chỉ định điều trị :

Chàm, kể cả chàm dị ứng, chàm ở trẻ em, và chàm hình đĩa ; sẩn ngứa nổi cục ; vẩy nến (ngoại trừ vẩy nến dạng mảng lan rộng) ; các bệnh da do thần kinh, kể cả liken đơn ; liken phẳng ; viêm



da tiết bã nhờn ; các phản ứng dị ứng da do tiếp xúc : Lupus ban đỏ hình đĩa.

Betnovate cream còn có thể sử dụng để điều trị phụ trợ cho liệu pháp điều trị bằng corticoid đường toàn thân trong bệnh đỏ da toàn thân.

#### **Kem bôi da Betnovate-N :**

Betnovate-N được chỉ định điều trị các bệnh da sau đây khi có hiện diện hoặc nghi ngờ có nhiễm khuẩn thứ phát : chàm, kể cả chàm dị ứng, chàm ở trẻ em, và chàm hình đĩa ; sẩn ngứa nổi cục ; vẩy nến (ngoại trừ vẩy nến dạng mảng lan rộng) ; các bệnh da do thần kinh, kể cả liken đơn ; liken phẳng ; viêm da tiết bã nhờn ; hăm vùng hậu môn và sinh dục ; các phản ứng da dị ứng do tiếp xúc ; Lupus ban đỏ hình đĩa ; vết côn trùng đốt bội nhiễm ; viêm tai ngoài (xem Chống chỉ định).

#### **Kem bôi da Betnovate-C :**

Betnovate-C được chỉ định các bệnh da sau đây khi có hiện diện hoặc nghi ngờ có nhiễm thứ phát vi khuẩn hoặc vi nấm : Chàm kể cả chàm dị ứng, chàm ở trẻ em, và chàm hình đĩa ; sẩn ngứa nổi cục ; vẩy nến (ngoại trừ vẩy nến dạng mảng lan rộng) ; các bệnh da do thần kinh, kể cả liken đơn, liken phẳng ; viêm da tiết bã nhờn ; hăm vùng hậu môn và sinh dục ; các phản ứng dị ứng da do tiếp xúc ; phản ứng do côn trùng đốt ; viêm tai ngoài (xem phần Chống chỉ định).

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn đối với thuốc.

Mụn trứng cá đỏ, mụn trứng cá thường, và viêm da quanh miệng. Nhiễm virút da nguyên phát (ví dụ : herpes simplex, thủy đậu).

Các dạng Betnovate dùng ngoài da không được chỉ định điều trị các sang thương da nhiễm trùng nguyên phát gây ra bởi vi nấm (ví dụ như : nhiễm nấm candida, các dạng tinea) hoặc nhiễm vi khuẩn (ví dụ như bệnh chốc) ; bệnh da ở trẻ em dưới một tuổi, kể cả viêm da thường và hăm đỏ do tả lột.

Các dạng chế phẩm chứa neomycin (Betnovate-N) không được sử dụng để điều trị viêm tai ngoài khi màng nhĩ bị thủng, vì sẽ có nguy cơ nhiễm độc tai.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên tránh điều trị liên tục dài ngày với các dạng Betnovate nếu có thể tránh được, nhất là đối với trẻ em, vì có thể xảy ra tình trạng ức chế thượng thận, ngay cả khi không băng kín vùng da được bôi thuốc.

Vùng mặt dễ bị teo da hơn các vùng da khác trên cơ thể khi điều trị kéo dài bằng các corticoid tác dụng tại chỗ mạnh. Cần ghi nhớ điều này khi điều trị các bệnh da như vẩy nến, lupus ban đỏ hình đĩa và chàm nặng. Khi bôi thuốc lên vùng da quanh mắt, cần phải thận trọng không để thuốc rơi vào mắt, vì có thể gây glôcôm.

Các corticoid tác dụng tại chỗ có thể có nguy cơ gây hại khi được dùng điều trị vẩy nến vì một số nguyên nhân, bao gồm tái phát nảy ngược, khả năng lờn thuốc, nguy cơ gây vẩy nến dạng mụn mủ toàn thân, và khả năng gây độc tại chỗ hoặc toàn thân do chức năng hàng rào bảo vệ của da

đã bị hư hại. Khi dùng corticoid bôi da để điều trị vẩy nến, cần phải theo dõi cẩn thận tình trạng bệnh nhân.

Không nên điều trị thuốc liên tục quá 7 ngày mà không có dấu hiệu cải thiện lâm sàng, bởi vì sự lan rộng tiềm ẩn của nhiễm trùng có thể xảy ra do tác dụng che dấu nhiễm trùng của corticoid. Nếu tình trạng nhiễm khuẩn kéo dài, nên điều trị kháng sinh đường toàn thân. Khi có dấu hiệu nhiễm trùng lan rộng, cần thiết phải ngưng sử dụng corticoid ngoài da và cần phải điều trị kháng sinh đường toàn thân. Khi băng kín vùng da được bôi thuốc, da trở nên ẩm và ẩm sẽ tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn phát triển, vì vậy cần phải rửa sạch vùng da trước khi bôi thuốc và đặt băng sạch lên trên.

Bôi thuốc Betnovate-N trên diện tích da rộng lớn ở người lớn tuổi hoặc ở bệnh nhân suy thận có thể có nguy cơ nhiễm độc tai.

Các sản phẩm có chứa chất kháng khuẩn hoặc kháng sinh (Betnovate-C hoặc Betnovate-N) không nên pha loãng.

### **LÚC CÓ THAI**

Các corticoid tác dụng tại chỗ khi được sử dụng trên các động vật có thai có thể gây ra các dị dạng trong quá trình phát triển thai. Sự liên quan giữa kết quả thực nghiệm trên động vật này và thực tế trên người chưa được xác lập ; tuy nhiên, không được sử dụng các corticoid bôi da trong thai kỳ một cách rộng rãi, có nghĩa là với một lượng lớn hoặc trong thời gian dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Điều trị kéo dài với liều cao corticoid tác dụng mạnh có thể gây teo da tại chỗ như các vết nứt da, mỏng da, dẫn các mạch máu bề mặt, đặc biệt là khi điều trị có băng kín, hoặc trên vùng nếp gấp da.

Cũng như các corticoid tác dụng tại chỗ khác, khi được sử dụng với một lượng lớn kéo dài hoặc được điều trị trên một diện tích da rộng lớn, thuốc có thể được hấp thụ toàn thân với một lượng đủ để gây nên các biểu hiện của tình trạng cường vỏ thượng thận. Tác dụng này dễ xảy ra hơn ở trẻ nhũ nhi và trẻ em, và trong cách điều trị thuốc có băng kín. Ở trẻ nhũ nhi, tã lót có thể có tác dụng như khi băng kín vùng da được bôi thuốc.

Trong vài trường hợp ít gặp, điều trị (hoặc ngưng điều trị) bệnh vẩy nến bằng corticoid được cho là đã khởi phát dạng mụn mủ của bệnh.

Nếu có dấu hiệu quá mẫn, nên ngưng dùng thuốc ngay.

Nên lựa chọn loại corticoid nhẹ nhất đủ để kiểm soát được bệnh.

Các dạng kem bôi da Betnovate, Betnovate-N, Betnovate-C không chứa parabens hoặc lanolin.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi một lượng nhỏ thuốc lên vùng da bệnh hai lần hoặc ba lần mỗi ngày cho đến khi có cải thiện bệnh. Sau đó, có thể tiếp tục cải thiện bệnh bằng cách bôi thuốc chỉ một lần mỗi ngày, hoặc thậm chí ít lần hơn.

Dạng kem bôi da đặc biệt thích hợp cho các bề mặt da ẩm ướt hoặc rịn nước.

Đối với các sang thương khó điều trị hơn, chẳng hạn như mảng da dày bị vấy nến ở cùi chỏ và đầu gối, hiệu quả của thuốc có thể được tăng cường, nếu xét thấy cần thiết, bằng cách băng kín vùng da được bôi thuốc bằng màng film polythene. Thường chỉ cần băng qua đêm là đủ mang lại đáp ứng mong muốn trên những sang thương như vậy ; sau đó, bôi thuốc đều đặn mà không cần phải băng kín, thông thường bệnh vẫn có thể tiếp tục được cải thiện.

Lưu ý : Betnovate-C có thể để lại vết trên da, tóc và vải, vì vậy cần phủ bằng miếng gạc để khỏi bẩn quần áo.

### **QUÁ LIỀU**

Tình trạng quá liều cấp tính rất ít khi xảy ra, tuy nhiên, trong trường hợp quá liều mãn tính hoặc sử dụng sai, các biểu hiện cường vỏ thượng thận có thể xảy ra và trong trường hợp này cần phải ngưng ngay thuốc corticoid bôi da.

## **62. BETOPTIC S 0,25%**

ALCON

huyền dịch nhỏ mắt 0,25% : lọ 5 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Betaxolol hydrochloride	2,8 mg
ứng với : Betaxolol	2,5 mg
Chất bảo quản : benzalkonium chloride 0,01%.	
Tá dược : mannitol, poly (styrene-divinyl benzene) sulfonic acid, carbomer 934P, edetate disodium, hydrochloride acid hay sodium hydroxide (để điều chỉnh pH) và nước tinh khiết.	

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Betaxolol HCl chất phong tỏa thụ thể (bêta-1-adrenergic) chọn lọc ở tim, không có hoạt tính ổn định màng đáng kể (vô cảm tại chỗ) và bản thân không có tác dụng hướng giao cảm. Nhấn áp

cao là một yếu tố nguy cơ chính trong việc mất thị trường do glaucome. Nhãn áp tăng càng cao, khả năng tổn thương thị thần kinh và mất thị trường càng lớn.

Betaxolol có tác dụng làm giảm nhãn áp cao cũng như nhãn áp bình thường và cơ chế tác dụng làm hạ nhãn áp dường như do giảm sản xuất thủy dịch. Điều này đã được chứng minh bằng nhãn áp ký và phương pháp đo độ loãng fluorescein trong thủy dịch. Nói chung betaxolol bắt đầu có tác dụng trong vòng 30 phút và hiệu quả tối đa thường được phát hiện 2 giờ sau khi dùng thuốc tại chỗ. Dùng liều duy nhất làm giảm nhãn áp trong 12 giờ. Trong những nghiên cứu mù đôi có đối chứng, mức độ và thời gian tác dụng hạ nhãn áp của huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% và của dung dịch nhỏ mắt Betoptic 0,5% tương đương nhau về mặt lâm sàng. Huyền dịch Betoptic S dễ chịu hơn đáng kể so với dung dịch Betoptic. Dung dịch betaxolol nhỏ mắt ở nồng độ 1% (một giọt nhỏ mắt) không có tác dụng nào đáng kể lên chức năng phổi theo kết quả đo FEV<sub>1</sub>, FVC, tỷ số FEV<sub>1</sub>/FVC. Không thấy có bằng chứng nào về tác dụng chẹn beta-adrenergic trên hệ tim mạch của thuốc betaxolol. Dữ liệu thu được từ những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những bệnh nhân bị glaucome góc mở mãn tính và nhãn áp cao cho thấy rằng so với điều trị bằng timolol, một chất chẹn beta không chọn lọc, thì điều trị betaxolol có lợi hơn về lâu dài đối với thị trường. Hơn nữa, trong khi điều trị bằng betaxolol, không thấy có tác dụng xấu nào đối với việc cấp máu cho thần kinh thị giác. Đúng hơn là betaxolol duy trì hay cải thiện dòng máu/tưới máu cho mắt.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Thuốc nhỏ mắt Betoptic S có hoạt chất chính là betaxolol hydrochloride, chất phong tỏa thụ thể beta-adrenergic chọn lọc ở tim được hòa tan trong một chế phẩm huyền dịch resin vô trùng. Hoạt tính giãn mạch ngoại vi của betaxolol đã được chứng minh trong một nghiên cứu in vivo ở chó, trong khi những tác dụng giãn mạch và ức chế kênh calcium của betaxolol đã được chỉ ra trong một số nghiên cứu in vivo bằng cách sử dụng các mạch máu ở mắt và ngoài mắt trong các mô hình nghiên cứu ở chuột, chuột lang, thỏ, chó, lợn và bò.

Tác dụng bảo vệ thần kinh của betaxolol cũng đã được chứng minh trong các thí nghiệm in vivo cũng như in vitro ở võng mạc thỏ, môi trường nuôi vỏ não chuột và nuôi võng mạc gà con.

Khả năng sinh ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản : Betaxolol HCl cho thấy không có tác dụng gây ung thư.

### **CHỈ ĐỊNH**

Huyền dịch Betoptic S tỏ ra có hiệu quả trong việc hạ thấp nhãn áp và có thể sử dụng cho những bệnh nhân bị glaucome góc mở mạn tính và nhãn áp cao. Thuốc này có thể được sử dụng một mình hay kết hợp với các thuốc hạ nhãn áp khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Huyền dịch Betoptic S 0,25% chống chỉ định dùng cho những bệnh nhân bị nhịp chậm xoang, nhiều hơn bloc nhĩ thất độ một, sốc tim hay những bệnh nhân có suy tim rõ.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có bệnh sử suy tim hay bloc tim. Nên ngưng điều trị bằng huyền dịch Betoptic S 0,25% ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của suy tim.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát :

Đái tháo đường : các thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết cấp tính.

Nhiễm độc giáp (thyrotoxicosis) : các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp một số dấu hiệu lâm sàng (ví dụ nhịp tim nhanh) của chứng cường giáp.

Yếu cơ : ức chế beta-adrenergic đã được báo cáo có tác dụng làm yếu cơ giống như một số triệu chứng của bệnh nhược cơ.

Phẫu thuật lớn : nên chú ý ngưng thuốc chẹn beta-adrenergic từ từ trước khi gây mê.

Đối với phổi : nên thận trọng trong điều trị những bệnh nhân glaucome có hạn chế nhiều về chức năng hô hấp.

Thông tin cho bệnh nhân :

Không để chạm đầu ống thuốc nhỏ mắt vào bất kỳ vật gì có thể làm nhiễm bẩn thuốc. Không sử dụng thuốc khi có mang kính sát tròng (contact lenses).

Sử dụng trong nhi khoa :

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em.

## **LÚC CÓ THAI**

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng Betoptic S trong thời kỳ thai nghén nếu xét thấy có lợi nhiều hơn so với các nguy cơ có thể đối với thai.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do không biết liệu betaxolol HCl có được bài tiết qua sữa người hay không, nên thận trọng khi sử dụng huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% cho phụ nữ đang cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nên theo dõi những bệnh nhân vừa dùng chẹn beta-adrenergic đường uống vừa nhỏ huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% để phát hiện tác dụng bổ sung có thể có của hai thuốc lên nhãn áp hay các tác dụng lên toàn thân của hiện tượng chẹn beta. Nên theo dõi sát bệnh nhân khi dùng thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân đang dùng thuốc hủy catecholamine như reserpine bởi vì có khả năng có tác dụng bổ sung của hai thuốc và gây hạ huyết áp và/hay chậm nhịp tim.

Mắt : ở những bệnh bị glaucome góc đóng, mục tiêu điều trị tức thời là mở lại góc bằng cách gây co đồng tử với thuốc co đồng tử. Betaxolol ít hay hay không có tác dụng lên đồng tử. Khi huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S được sử dụng để làm hạ nhãn áp trong glaucome góc đóng, nên dùng phối hợp với một thuốc làm co đồng tử chứ không nên sử dụng một mình.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mắt : Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiện tượng thường xảy ra nhất khi dùng huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% là khó chịu tạm thời ở mắt. Sau đây là một số tình trạng khác đã được báo cáo ở một số nhỏ bệnh nhân : nhìn mờ, viêm giác mạc dạng chấm, cảm giác xốn ở mắt, chảy nước mắt, ngứa, khô mắt, đỏ mắt, viêm, xuất tiết, đau ở mắt, giảm thị lực và cứng mi mắt.

Toàn thân : Các phản ứng toàn thân sau khi dùng huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% hay dung dịch nhỏ mắt Betoptic 0,5% hiếm khi được báo cáo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lắc kỹ trước khi sử dụng.

Liều đề nghị là nhỏ một hay hai giọt huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% vào mắt bị bệnh hai lần mỗi ngày. Ở một số bệnh nhân, phải cần vài tuần đáp ứng hạ nhãn áp mới ổn định. Cũng như bất kỳ loại thuốc mới nào, người ta khuyên theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu điều trị như trên mà nhãn áp bệnh nhân vẫn không được khống chế một cách đầy đủ, có thể điều trị phối hợp với pilocarpine và các thuốc co đồng tử khác và/hay dùng epinephrine và/hay thuốc ức chế carbonic anhydrase,

### **QUÁ LIỀU**

Chưa có thông tin nào về hiện tượng quá liều thuốc ở người. Khi nhỏ tại chỗ quá liều lượng thuốc huyền dịch nhỏ mắt Betoptic S 0,25% có thể rửa bằng dòng nước ấm.

### **BẢO QUẢN**

Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng. Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em. Bỏ không sử dụng nữa sau khi mở lọ thuốc một tháng.

## **63. BÉVITINE**

BÉVITINEDB PHARMA

c/o GALIEN

viên nén 250 mg : hộp 20 viên.

dung dịch tiêm 100 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 5 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Thiamine chlorhydrate	250 mg
cho 1 ống thuốc tiêm 2 ml	
Thiamine chlorhydrate	100 mg

#### DƯỢC LỰC

Vitamine B<sub>1</sub>

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thiamine được hấp thu ở ruột non và được khuếch tán vào tất cả các mô. Nó không bị tích tụ ngay cả khi dùng liều rất cao. Thuốc được đào thải qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Thiamine qua được sữa mẹ.

#### CHỈ ĐỊNH

Dạng uống :

- Điều trị thiếu vitamine B<sub>1</sub> : bệnh Bériberi.
- Bệnh não do nghiện rượu, dùng chuyển tiếp với dạng tiêm.

Dạng tiêm :

- Điều trị thiếu vitamine B<sub>1</sub> khi không thể dùng được dạng uống.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dung nạp vitamine B<sub>1</sub>.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Dạng tiêm : thiamine có thể gây phản ứng dạng sốc phản vệ. Bác sĩ nên dự trù các biện pháp hồi sức - cấp cứu thích hợp.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Lúc có thai :

Không có nghiên cứu về tác dụng gây quái thai của thuốc trên động vật. Trên lâm sàng, cho đến nay không có trường hợp nào gây dị dạng hay độc cho thai được báo cáo. Tuy nhiên không thể loại hẳn mọi nguy cơ có thể xảy ra khi dùng thuốc này trong thời gian mang thai. Do đó nên thận trọng không dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

Lúc nuôi con bú :

Thiamine qua được sữa mẹ, tuy nhiên còn thiếu dữ liệu về ảnh hưởng trên nhũ nhi, không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Dạng tiêm :

- Hạ huyết áp thoáng qua.
- Ngoại lệ : sốc phản vệ.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn.

Dạng uống :1-2 viên/ngày, uống thuốc không nhai với một ít nước.

Dạng tiêm :Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.1-2 ống 100 mg/ngày. Trong một vài trường hợp, có thể cần dùng đến liều cao hơn bằng đường tiêm tĩnh mạch (tối đa 1000 mg/ngày). Nếu liều vượt quá 2 ống/ngày, cần phải chia đều ra trong 24 giờ.Trường hợp dùng đường tĩnh mạch, phải tiêm chậm trên 10 phút (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

#### BẢO QUẢN

Viên nén : Bảo quản tránh ẩm.

## 64. BIOCALYPTOL

LAPHAL

c/o HYPHENS

Sirô : chai 60 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 muỗng café	
Pholcodine	6,55 mg



Cinéole	9,17 mg
Gaiacol	0,99 mg
(Alcool)	(24,6 mg)
(Saccharose)	(4,2 g)
cho 1 muỗng canh	
Pholcodine	19,65 mg
Cinéole	27,51 mg
Gaiacol	2,97 mg
(Alcool)	(73,8 mg)
(Saccharose)	(12,6 g)

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc ho có opium.

- Pholcodine : dẫn xuất của morphine, chống ho có tác động trên thần kinh trung ương, ít gây suy hô hấp hơn so với codéine.
- Cinéole (hay eucalyptol) : sát trùng đường hô hấp.
- Gaiacol : long đằm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Pholcodine được hấp thu hoàn toàn sau khi uống thuốc.

Pholcodine được đào thải chủ yếu qua đường tiểu và có khoảng 30 đến 50% liều sử dụng được tìm thấy dưới dạng không đổi.

Cinéole được hấp thu ở niêm mạc dạ dày-ruột. Cinéole được đào thải chủ yếu qua đường tiểu và đường hô hấp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc ho, được chỉ định trong các chứng ho khan, ho do kích ứng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Suy hô hấp.
- Ho suyễn.
- Có tiền sử dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ có thai : xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

Tương đối :

- Acool : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

- Biệt dược này có chứa cinéol (dẫn xuất của terpène), khi dùng liều cao có thể gây các tai biến trên thần kinh kiểu gây co giật ở nữ nhi và trẻ em.
- Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi-phế quản.
- Không hợp lý khi phối hợp thuốc long đàm hoặc thuốc tan đàm với thuốc ho.
- Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu.
- Nếu ho vẫn dai dẳng sau khi đã điều trị với một loại thuốc ho ở liều thông thường, không nên tăng liều mà cần khám lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- Nên tôn trọng liều lượng và thời gian điều trị khuyến cáo.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Không nên uống rượu và các thuốc có chứa alcool (xem Tương tác thuốc) trong thời gian điều trị.

Nếu bệnh nhân có tiền sử bị động kinh, cần lưu ý sự hiện diện của cinéole trong thành phần của thuốc.

**Lái xe và sử dụng máy móc :** cần lưu ý các đối tượng này về khả năng có thể bị buồn ngủ sau khi uống thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Không có số liệu về khả năng gây quái thai của thuốc trên động vật.

Trên lâm sàng, cho đến nay không ghi nhận có trường hợp nào bị dị dạng hoặc độc tính trên bào thai do dùng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên phụ nữ có thai chưa đủ để có kết luận thật chính xác.

Trong 3 tháng cuối thai kỳ, nếu sản phụ dùng pholcodine dài hạn có thể gây hội chứng cai nghiện cho trẻ sơ sinh sau này.

Vào cuối thai kỳ, dùng liều lượng cao dù đợt điều trị ngắn cũng có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Do đó, vì lý do thận trọng, không nên chỉ định thuốc có chứa pholcodine cho phụ nữ mang thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Pholcodine được bài tiết qua sữa mẹ ; với codéine, một vài trường hợp bị giảm trương lực và ngưng thở đã được mô tả ở nữ nhi sau khi bú mẹ mà người mẹ lại uống codéine quá liều điều trị. Do suy luận từ codéine, chống chỉ định pholcodine cho phụ nữ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcool : làm tăng tác dụng an thần của thuốc ho có tác động trên thần kinh trung ương.

Tránh uống rượu và các thuốc có chứa alcohol trong thời gian điều trị.

Lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau và trị ho dẫn xuất morphine, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> gây buồn ngủ, nhóm barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu không thuộc nhóm benzodiazépine) : tăng tác động gây ức chế hệ thần kinh trung ương.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến pholcodine :

Có thể gây táo bón, buồn ngủ.

Hiếm gặp : chóng mặt, nôn, mửa, co thắt phế quản, phản ứng dị ứng ở da.

Liên quan đến cinéole :

Có thể gây kích động hoặc lú lẫn ở người già trong trường hợp không chấp hành liều lượng khuyến cáo, có thể gây co giật ở trẻ em.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị triệu chứng phải ngắn hạn (vài ngày) và dùng trong những thời điểm xảy ra cơn ho.

Trường hợp không dùng một thuốc nào khác có chứa pholcodine hoặc tất cả các thuốc ho khác có tác động lên thần kinh trung ương, liều hàng ngày của pholcodine không được vượt quá 90 mg ở người lớn và 1 mg/kg ở trẻ em.

- Trẻ em từ 30 tháng đến 6 tuổi : 0,5 mg pholcodine/kg/24 giờ, tương ứng với nửa muỗng café xirô/6 kg thể trọng/ngày.

- Trẻ em từ 6 đến 15 tuổi : 1 mg pholcodine/kg/24 giờ, tương ứng với 1 muỗng café xirô/6 kg thể trọng/ngày.

- Người lớn : 90 mg pholcodine/24 giờ, tương ứng 4 muỗng canh/ngày.

Nên chia liều thành 4 hoặc 6 lần/ngày, cách nhau tối thiểu 4 giờ.

- Người già hoặc suy gan : khởi đầu nên uống nửa liều người lớn, sau đó có thể tăng liều tùy theo mức độ dung nạp và nhu cầu.

### **QUÁ LIỀU**

Liên quan đến pholcodine :

Dấu hiệu sau khi dùng liều rất cao : hôn mê, suy hô hấp, co giật.

Điều trị triệu chứng :

- gây ói,

- trường hợp bị suy hô hấp : dùng naloxone, trợ hô hấp,

- trường hợp bị co giật : dùng benzodiazépine.

Liên quan đến cinéole :

Các dấu hiệu ngộ độc gồm nóng rát thượng vị, nôn, ói, choáng váng, yếu cơ, nhịp tim nhanh và cảm giác ngạt thở.

## 65. BIODERMINE

BIODERMINEBIOCODEX

c/o TEDIS

kem dùng ngoài da (tương dầu/nước) : ống 24 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Tế bào sinh học cô đặc dạng hạt	0,75 g

DƯỢC LỰC

Biodermine có chứa trong thành phần nhiều loại vitamine B, chủ yếu là vitamine B<sub>2</sub> (riboflavine), vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine), vitamine H (biotine), và vitamine B<sub>5</sub> (acide pantothénique) mà các khảo sát ở động vật cho thấy, nếu thiếu các vitamine này, sẽ dễ xuất hiện các biểu hiện bệnh lý ở da. Biodermine, với thành phần công thức của nó, cho phép chống lại được 3 yếu tố gây mụn trứng cá ở thanh niên :

- điều chỉnh sự bài tiết bã nhờn do bổ sung các vitamine nhóm B ;
- có tác động tiêu sừng do có acide salicylique ;
- có tác động kìm khuẩn do có pH acide.

CHỈ ĐỊNH

Được sử dụng để chăm sóc da nhờn đặc biệt trong mụn trứng cá, viêm da do kích thích, mụn đỏ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tiền sử mẫn cảm với một trong các thành phần (tá dược).

LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Thoa kem đều đặn vào buổi sáng và buổi tối, sau khi đã vệ sinh da sạch sẽ, massage cho đến khi thuốc được hấp thu hoàn toàn. Biodermine cũng được sử dụng làm mặt nạ dưỡng da.

## 66. BIOFIDIN

WAKAMOTO

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nang 20 mg : hộp 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
27,9 mg (tổng số vi khuẩn sống ở trong khoảng từ $1,2 \times 10^7$ đến $9 \times 10^9$ ) vi khuẩn sinh acid lactic đề kháng với kháng sinh và hóa trị liệu gồm Bifidobacterium infantis, Lactobacillus acidophilus, Streptococcus faecalis.	

### TÍNH CHẤT

#### Hiệu ứng dược lý của vi khuẩn sinh acid lactic :

Bifidobacterium infantis chiếm trên 90% vi khuẩn của hệ vi sinh đường ruột ở nữ nhi nuôi bằng sữa mẹ. Ngoài acid lactic, nó còn có khả năng sản xuất mạnh mẽ acid acetic, ức chế sự tăng trưởng và ngăn cản sự xâm nhập của các vi khuẩn gây bệnh, do vậy nó đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sức khỏe của trẻ. Khi Bifidobacterium infantis chiếm ưu thế trong đường ruột, nó ức chế sự tăng sinh của các khuẩn gây bệnh và giúp cho cơ thể đề kháng với nhiễm khuẩn đường ruột.

Lactobacillus acidophilus có thể sống được trong môi trường acid pH 3, có khả năng sản xuất mạnh mẽ acid lactic, tác động tốt trên rối loạn đường ruột và được dùng làm chế phẩm chủ lực chứa vi khuẩn sinh acid lactic ở Âu - Mỹ.

Streptococcus faecalis là khuẩn Gram dương vừa có sức sống lẫn khả năng tăng sinh mạnh mẽ, được dùng rộng rãi làm khuẩn sinh acid lactic điều trị rối loạn đường ruột.

### DƯỢC LỰC

Ngay cả trong đường ruột đã bị mất cân bằng hệ vi sinh do dùng kháng sinh hay hóa trị liệu, vi khuẩn sinh acid lactic trong Biofidin vẫn tăng sinh và chống lại sự phát triển của các vi khuẩn gây bệnh, tạo một hiệu ứng tốt trên rối loạn đường ruột nhờ giúp bình thường hóa hệ vi sinh đường ruột.

Khi dùng chung với kháng sinh hay hóa trị liệu, vi khuẩn sinh acid lactic trong Biofidin không hề

bị hủy diệt mà lại còn thúc đẩy sự hồi phục hệ vi sinh ban đầu của đường ruột.

Các vi khuẩn sinh acid lactic trong Biofidin có chuyển tính đề kháng kháng sinh cho vi khuẩn khác hay không? Khảo sát trên môi trường nuôi cấy vi khuẩn sinh acid lactic trong Biofidin với Escherichia coli - khuẩn Gram âm thường trú trong đường ruột và Staphylococcus aureus - khuẩn Gram dương gây bệnh cho thấy không có hiện tượng chuyển giao tính đề kháng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cải thiện các triệu chứng khác nhau do bất thường trong hệ vi sinh đường ruột trong khi dùng kháng sinh và hóa trị liệu như : các dẫn xuất của penicillin, cephalosporin, aminoglycoside, macrolid, tetracyclin và acid nalidixic.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Biofidin không có chống chỉ định.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cho đến nay không ghi nhận tác dụng phụ nào.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thường dùng :

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi : uống 1 viên Biofidin, ba lần mỗi ngày.

Trẻ em :

- dưới 4 tuổi : uống 1 viên Biofidin, một lần mỗi ngày.

- từ 4-12 tuổi : uống 1 viên Biofidin, hai lần mỗi ngày.

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo tuổi và các triệu chứng của bệnh nhân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh nơi ẩm ướt.

## **67. BIOFLOR 250**

BIOCODEX

c/o TEDIS

bột đông khô pha dung dịch uống : hộp 10 gói và 50 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Saccharomyces boulardii	282,5 mg

## **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống tiêu chảy có nguồn gốc sinh học.

Saccharomyces boulardii có khả năng đề kháng với dịch vị và dịch ruột, cũng như với các thuốc kháng sinh, kháng khuẩn và sulfamide.

Thuốc ở trạng thái tế bào men nấm sống.

Các nghiên cứu dược lý học trên thú vật cho thấy :

- Trong điều kiện in vitro và in vivo, thuốc có tác dụng ức chế các vi khuẩn và candida.
- Thuốc có tác động kích thích sự miễn dịch khi có nhiễm trùng.

Thuốc có khả năng tổng hợp các vitamine nhóm B : vitamine B<sub>1</sub>, vitamine B<sub>2</sub>, acide pantothénique, vitamine B<sub>6</sub>, acide nicotinique. Các vitamine này không bị phá hủy trong cơ thể động vật.

Ở người và ở động vật, thuốc làm tăng đáng kể sự sản xuất disaccharidase ở thành ruột.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị tái phát do Clostridium difficile.
- Ngăn ngừa và điều trị viêm đại tràng, tiêu chảy do dùng kháng sinh.
- Điều trị tiêu chảy cấp do nhiễm trùng ở người lớn và trẻ em.
- Dự phòng tiêu chảy do nuôi dưỡng bằng đường ống.
- Điều trị hội chứng đại tràng kích thích.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do có bản chất là một nấm, Saccharomyces boulardii không được dùng chung với các thuốc kháng sinh kháng nấm đường uống và toàn thân.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các khảo sát lâm sàng và các số liệu dược cảnh giác cho thấy rằng dùng Bioflor không có một tác dụng ngoại ý nào. Một số ít trường hợp được ghi nhận có rối loạn thượng vị hoặc bị trướng bụng. Tuy nhiên không ảnh hưởng đến việc tiếp tục dùng thuốc.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Có thể dùng thuốc vào bất kỳ lúc nào, tuy nhiên để thuốc có thể hấp thu tốt nhất, nên uống thuốc xa bữa ăn. Thuốc cũng có thể được sử dụng cùng lúc với các kháng sinh. Không nên pha thuốc trong nước nóng (> 50°C), nước đá lạnh hoặc thức uống có chứa alcool.

Khi dùng, pha thuốc trong nước hoặc nước có đường hoặc trong các dung dịch thức ăn.

Người lớn : 2 gói/ngày.

Trẻ em và trẻ còn bú : 1 gói/ngày.

Liều lượng có thể được tăng lên theo ý kiến của bác sĩ, và không có một chống chỉ định nào.

## 68. BIOLACTYL

DB PHARMA

c/o GALIEN

thuốc bột : hộp 14 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói 1 g	
Có ít nhất 1 tỷ đơn vị men sống, bao gồm Lactobacillus acidophilus, lactobacillus casei (chủng rheum nosus)	
Tá dược malto-dextrine.	

### DƯỢC LỰC

Cung cấp cho cơ thể các men lactic còn sống đã được chọn lọc, không bị kháng sinh có hoạt phổ rộng làm mất tác dụng, đảm bảo ổn định và cân bằng lại hệ vi khuẩn đường ruột, đồng thời còn cung cấp nhiều vitamine nhóm B.

### CHỈ ĐỊNH

Viêm ruột và viêm ruột kết, dự phòng và điều trị các rối loạn gây ra do dùng kháng sinh, ngộ độc ở ruột, tiêu chảy.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Trẻ em và người lớn : 1-2 gói/ngày, nên uống vào lúc đói hay trước bữa ăn.

Nhũ nhi : 1/2-1 gói/ngày, pha trong sữa, thức ăn lỏng hay nước đường.

### BẢO QUẢN

Tránh nóng.

## 69. BIOTONE

LAPHAL

c/o HYPHENS

Dung dịch uống : ống 10 ml, hộp 20 ống.

THÀNH PHẦN



cho 1 ống	
Cồn thuốc tươi 20% hạt Kola	3,42 g
Acide phosphorique đậm đặc	285 mg
Inositocalcium	296 mg
Manganèse glycérophosphate	28,5 mg
(Saccharose)	(0,843 g)
(Alcool 95deg)	(0,72 g)
Cung cấp caféine : 4,8 mg/ống thuốc.	
Độ cồn : 15,3% (thể tích/thể tích), tương ứng 1,2 g éthanol/ống thuốc.	

### **DƯỢC LỰC**

Chống suy nhược.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ trong suy nhược chức năng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối : Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Tương đối : Énoxacine : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp áp dụng chế độ ăn kiêng cử đường hoặc ở bệnh nhân tiểu đường, cần lưu ý trong mỗi ống thuốc có chứa 0,843 g saccharose.

Lưu ý : độ cồn của thuốc là 15,3% (thể tích/thể tích), tương ứng 1,2 g éthanol/ống thuốc.

Cần lưu ý các vận động viên thể thao rằng thuốc có chứa hoạt chất (caféine) có thể cho kết quả dương tính xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

**Lái xe và sử dụng máy móc** : cần lưu ý các đối tượng này do thuốc có chứa alcool, có thể gây nguy hiểm khi lái xe hoặc đang sử dụng máy móc.

### **LÚC CÓ THAI**

Không có số liệu về khả năng gây quái thai của thuốc trên động vật.

Trên lâm sàng, cho đến nay không ghi nhận có trường hợp nào bị dị dạng hoặc độc tính trên bào thai do dùng thuốc. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên phụ nữ có thai chưa đủ để có kết luận thật chính xác.

Do đó, vì lý do thận trọng, không nên chỉ định thuốc này cho phụ nữ mang thai.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do không có số liệu về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ, nên tránh sử dụng thuốc này trong thời gian nuôi con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Liên quan đến alcohol :**

Lưu ý khi phối hợp :

- Disulfirame, céfamandole, céfopérazone, latamoxef (kháng sinh nhóm céphalosporine), chloramphénicol (kháng sinh nhóm phénicol), chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (sulfamide hạ đường huyết), griséofulvine (kháng nấm), nitro-5-imidazole (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole), kétoconazole, procarbazine (thuốc kìm tế bào) : các thuốc này có thể gây phản ứng antabuse với alcohol (nóng, đỏ bừng, buồn nôn, nhịp tim nhanh).

- Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương.

### **Liên quan đến caféine :**

Không nên phối hợp :

- Énoxacine : tăng đáng kể hàm lượng caféine trong cơ thể có thể gây kích động hoặc ảo giác (do làm giảm sự dị hóa của caféine ở gan).

Lưu ý khi phối hợp :

- Ciprofloxacine, norfloxacine : tăng đáng kể hàm lượng caféine trong cơ thể (do làm giảm sự dị hóa của caféine ở gan).

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn (> 15 tuổi) :

2 đến 3 ống thuốc/ngày.

Khi dùng, pha loãng ống thuốc trong một ít nước, uống thuốc trong các bữa ăn.

Thời gian điều trị giới hạn trong vòng 4 tuần lễ.

## **70. BLEPHAMIDE**

### **ALLERGAN**

Hỗn dịch tra mắt : lọ 5 ml - Bảng B.

**Hỗn dịch tra mắt** : lọ 15 ml - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

<b>cho 1 ml</b>	
Sulfacétamide sodium	100 mg
Prednisolone acétate	2 mg
Phényléphrine	1,2 mg

## DƯỢC LỰC

Sulfacétamide sodium ở nồng độ 10% là tác nhân kìm khuẩn mạnh (có tác dụng trên phổ kháng khuẩn rộng, bao gồm cầu khuẩn). Prednisolone (dạng hỗn dịch vi hạt không kích ứng) có công dụng trên các biểu hiện viêm và dị ứng của bệnh viêm mí mắt. Phényléphrine trong Blephamide làm co mạch nhanh chóng những mạch bị ứ máu trong mắt và mí mắt.

## CHỈ ĐỊNH

Viêm mí mắt không mưng mủ và viêm kết mạc- mí (gây ra do chất tiết nhờn, dị ứng, cầu khuẩn), viêm kết mạc không mưng mủ (do dị ứng và do vi khuẩn).

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Herpès cấp tính (viêm giác mạc dạng đuôi gai), nhiễm trùng mưng mủ chưa được điều trị, đậu mùa, thủy đậu và hầu hết các bệnh nhiễm virus khác của giác mạc và kết mạc, lao mắt và nấm mắt.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

1. Ở những bệnh có liên quan đến vi khuẩn, sự nhiễm khuẩn có thể bị che lấp, được tăng lên hay được hoạt hóa bởi corticoide.
2. Dùng rộng rãi có thể gây tăng nhãn áp trên các bệnh nhân nhạy cảm. Nên kiểm tra nhãn áp thường xuyên ở các bệnh nhân này.
3. Ở các bệnh gây mỏng giác mạc, dùng corticoide đường cục bộ có thể làm thủng giác mạc.
4. Dùng thận trọng ở những bệnh nhân được biết hoặc nghi ngờ mẫn cảm với sulfamide. Ngưng thuốc nếu mẫn cảm hoặc xảy ra các phản ứng không mong muốn khác.
5. Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân bị glaucome góc hẹp.

6. Có những báo cáo về hiện tượng đục thủy tinh thể bao sau (posterior subcapsular lenticular opacities) xảy ra sau khi dùng thuốc với liều cao hoặc điều trị kéo dài với các corticoide dùng tại chỗ trong nhãn khoa.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Nhỏ 1 giọt vào mắt, 2-4 lần/ngày tùy theo mức độ bệnh. Thông thường trong giai đoạn đầu hay cấp tính của viêm mí mắt, Blephamide mang lại kết quả nhanh và hữu hiệu nhất khi nhỏ trực tiếp vào mắt, với sự trải rộng trên mí mắt (phương pháp I). Tuy nhiên trong trường hợp chỉ dùng ở mí mắt, có thể nhỏ Blephamide trực tiếp vào vị trí thương tổn (phương pháp II).

Phương pháp I : trong mắt và trên mí mắt

1. Rửa tay sạch, nghiêng lọ thuốc nhỏ 1 giọt vào mắt.
2. Nhắm mắt và làm tản rộng thuốc vào trên và dưới mí mắt.
3. Không được lau mắt, thuốc sẽ khô hoàn toàn sau 4-5 phút để lại một màng trong suốt ở mí mắt trong nhiều giờ. Người khác không nhìn thấy cũng như sẽ không cản trở thị giác.
4. Nên rửa sạch thuốc khỏi mí mắt, 1-2 lần trong ngày. Tuy nhiên phải dùng thuốc lại sau mỗi khi rửa.

Phương pháp II : trên mí mắt

1. Rửa tay sạch, nhắm mắt, nghiêng lọ thuốc nhỏ 1 giọt vào mí mắt, tốt nhất là nhỏ vào góc mắt phía mũi.
2. Phân tán rộng thuốc vào trên và dưới mí mắt.
3. Không được lau mắt, thuốc sẽ khô hoàn toàn sau 4-5 phút để lại một màng không nhìn thấy ở mí mắt trong nhiều giờ.
4. Nên rửa sạch thuốc khỏi mí mắt, 1-2 lần trong ngày. Tuy nhiên phải dùng thuốc lại sau mỗi khi rửa.

## **71. BONEFOS**

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

viên nang 400 mg : hộp 100 viên.

dung dịch đậm đặc dùng để pha tiêm truyền tĩnh mạch 60 mg/ml : ống 5 ml, hộp 5 ống.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Disodium clodronate tetrahydrate	500 mg
tương đương : Disodium clodronate khan	400 mg

cho 1 ống 5 ml	
Disodium clodronate khan	300 mg

#### DƯỢC LỰC

Clodronate về mặt hóa học thuộc nhóm bisphosphonate, có tác dụng hóa học trên mô xương. Clodronate ức chế sự tiêu hủy xương. Clodronate, một chất bisphosphonate kháng hoạt tính của phosphatase nội sinh, có một tác dụng chọn lọc trên xương. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được hiểu hết nhưng thuốc có thể can thiệp vào sự tiêu hủy xương bằng một tác dụng trực tiếp trên hoạt tính của hủy cốt bào cũng như ức chế sự hòa tan của các tinh thể hydroxyapatite.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi tiêm, khoảng 20-40% thuốc đọng lại ở bộ xương, sau đó được thải trừ theo tốc độ chuyển của xương. Thời gian bán hủy trong huyết tương là 2 giờ. 60-80% clodronate được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu 48 giờ sau khi tiêm một liều tĩnh mạch, và khoảng 5% bài tiết trong phân.

#### CHỈ ĐỊNH

Bonefos được chỉ định điều trị chứng tăng hủy xương do bệnh ác tính và điều trị tăng canxi máu do bệnh ác tính.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Bonefos ở bệnh nhân đã biết có quá mẫn cảm với hoạt chất của thuốc.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Clodronate được bài tiết qua thận ở dạng không bị chuyển hóa. Kinh nghiệm dùng thuốc khi có rối loạn chức năng thận chưa cho phép hướng dẫn điều trị cụ thể. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Cho đến nay, chưa có kinh nghiệm dùng thuốc trong khi chạy thận nhân tạo. Tăng canxi máu có thể gây ra hoặc làm rối loạn chức năng thận nặng thêm. Bonefos có thể gây tổn thương ống thận gần. Điều quan trọng là phải bảo đảm chức năng thận đủ để chịu đựng tình trạng tăng khối lượng dịch và bài tiết thuốc qua thận.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Nên tránh dùng Bonefos trong khi có thai hoặc cho con bú. Một số ít nghiên cứu trên động vật không cho thấy bằng chứng gây quái thai, nhưng tiếp xúc với thuốc thấp. Không có thông tin về sự bài tiết trong sữa mẹ. Bonefos chưa được dùng cho người trong khi có thai.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Một số chất trong thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu Bonefos. Vì vậy, không nên uống viên nang Bonefos cùng một lúc với thức ăn (thí dụ như sữa) và thuốc có chứa canxi, sắt, mangan, magne. Nên uống thuốc cách 2 giờ trước hoặc sau bữa ăn.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Khi uống thuốc có thể xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, nhưng thường nhẹ và chỉ xảy ra ở 10% số bệnh nhân. Trên vài bệnh nhân thấy có protein niệu thoáng qua ngay sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Nồng độ hormon cận giáp, creatinin, acid lactic, dehydrogenase và alkaline phosphatase trong huyết thanh tăng tạm thời cũng đã được báo cáo.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dạng uống :

Tăng hủy xương kèm tăng canxi máu : 6-8 viên nang/ngày. Tăng hủy xương nhưng không tăng canxi máu : 4 viên nang/ngày. Liều dùng hàng ngày có thể chia thành 2-3 lần (xem những lưu ý trong phần Tương tác thuốc).

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch :

Tăng canxi máu : 300 mg (1 ống 5 ml) mỗi ngày, pha trong 500 ml dung dịch natri clorua 0,9% goặc glucose 5% và truyền nhỏ giọt tĩnh mạch trong ít nhất là 2 giờ. Bệnh nhân cần được bù đủ nước trước và trong thời gian điều trị. Điều trị liên tục cho đến khi đạt được canxi máu bình thường, thông thường là sau 2-5 ngày. Không nên điều trị kéo dài quá 7 ngày. Truyền tĩnh mạch liều duy nhất : 1500 mg (5 ống 5 ml) pha trong 500 ml dung dịch NaCl 0,9% và truyền IV trong 4 giờ. Sau đó chuyển sang điều trị duy trì bằng Bonefos dạng uống với liều 1600-3200 mg/ngày để duy trì nồng độ canxi huyết thanh bình thường. Cần theo dõi chức năng thận trong khi điều trị. Nếu thấy có dấu hiệu rối loạn chức năng thì nên giảm liều. Không nên dùng Bonefos cho trẻ em trừ khi bị tăng canxi máu ác tính đe dọa đến tính mạng.

#### QUÁ LIỀU

Không nhận được báo cáo nào về ngộ độc nặng do clodronate. Nguy cơ tác dụng ngoại ý trên thận tăng sau truyền clodronate quá nhanh (xem Liều lượng và Cách dùng).

#### BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15°C - 25°C). Dung dịch đã pha phải được dùng trong vòng 24 giờ.

## 72. BRADOSOL

#### NOVARTIS

viên ngậm 0,5 mg : hộp 20 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Benzalkonium chloride	0,5 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc sát trùng. Viên ngậm Bradosol được dùng để điều trị các nhiễm trùng ở miệng và vùng cổ họng. Viên ngậm Bradosol sau khi tan không gây kích ứng và vô hại cho mô người, có hiệu lực chống lại nhiễm trùng ở nồng độ rất thấp. Viên ngậm Bradosol không chứa đường và được bổ

sung các tá dược cho mùi vị thơm nhẹ tạo cảm giác dễ chịu. Tá dược sử dụng cũng có đặc tính làm dịu mô viêm.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị chứng đau họng và khàn giọng (viêm thanh quản). Trong vệ sinh răng miệng, Bradosol có thể được dùng thay thế hoàn toàn cho các loại thuốc sát trùng súc miệng và súc họng để làm giảm sự lây lan nhiễm trùng.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Một vài trường hợp rất hiếm được ghi nhận có hiện tượng quá mẫn tại vùng họng và làm cho động tác nuốt bị khó khăn.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Ngậm mỗi lần 1 viên mỗi 2 hay 3 giờ. Cách dùng : viên ngậm phải được để cho tan từ từ trong nước bọt. Để đảm bảo cho Bradosol ở lâu trong nước bọt, không được nhai và phải giữ viên ngậm trong miệng càng lâu càng tốt. Trong giai đoạn đầu điều trị đau họng, khoảng cách giữa các lần ngậm nên ngắn hơn (tăng số lần ngậm) cho đến khi mức độ nhiễm trùng và đau họng đã được kiểm soát và thuyên giảm. Nên tiếp tục ngậm thuốc mỗi 2 đến 3 giờ trong 1 hay 2 ngày sau khi đã hết đau họng. Việc ngậm viên Bradosol mỗi 2 đến 3 giờ còn là biện pháp thuận tiện so với việc súc miệng trong dự phòng vệ sinh răng miệng làm giảm sự lây lan nhiễm trùng. Để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ, chỉ cần nhấn tách viên thuốc qua lớp vỉ kim loại.

### 73. BRISTOPEN injectable – oral

BRISTOL - MYERS SQUIBB VIETNAM

Bột pha tiêm bắp và tĩnh mạch 1 g : hộp 1 lọ bột + ống dung môi 5 ml.

Viên nang 500 mg : hộp 12 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 hộp	
Oxacilline muối Na, tính theo oxacilline	1 g



Na	52 mg hay 2,2 mmol
Ống dung môi : Nước cất pha tiêm	5 ml

cho 1 viên	
Oxacilline muối Na tính theo oxacilline	500 mg
(Na)	26 mg hay (1,1 mmol)
(Lactose)	(+)

#### DƯỢC LỰC

Bristopen là kháng sinh diệt khuẩn họ beta-lactamine, nhóm penicilline M bán tổng hợp đề kháng với penicillinase.

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

Các vi khuẩn nhạy cảm thường xuyên : Staphylocoque nhạy cảm với méticilline, Streptocoque.

Các vi khuẩn nhạy cảm không thường xuyên : Streptococcus pneumoniae.

Các vi khuẩn đề kháng : Staphylocoque đề kháng méticilline.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

- Oxacilline có thể được dùng bằng đường uống hoặc tiêm.
- Khả dụng sinh học khi dùng đường uống là 41% do oxacilline chịu sự chuyển hóa ở gan.

Phân phối :

- Tiêm bắp với liều 500 mg cho phép đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 11 mg/ml, sau 30 phút.

- Tiêm tĩnh mạch chậm với liều tương tự sẽ cho nồng độ tối đa trong huyết thanh là 43 mg/ml, sau 5 phút.
- Uống 500 mg Bristopen cho phép đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh là 4 mg/ml, sau 1 giờ.
- Tỷ lệ kết dính với protéine khoảng 90%.
- Thời gian bán hủy khoảng 30 phút đối với đường tiêm, 60 phút đối với đường uống.
- Oxacilline khuếch tán nhanh đến đa số các mô trong cơ thể nhất là nước ối và máu của bào thai. Chuyển dạng sinh học : khoảng 45% oxacilline được chuyển hóa có nhiều khả năng là ở gan.

Bài tiết :

oxacilline được đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

#### CHỈ ĐỊNH

Nhiễm trùng do tụ cầu khuẩn và liên cầu khuẩn nhạy cảm với kháng sinh, chủ yếu trong các biểu hiện nhiễm trùng đường hô hấp, tai mũi họng, thận, niệu sinh dục, ngoài da, xương, nhiễm trùng máu và viêm nội tâm mạc, màng não (mặc dù thuốc qua màng não yếu). Được sử dụng dự phòng ngắn hạn trong một số phẫu thuật có nguy cơ cao bị nhiễm tụ cầu khuẩn (phẫu thuật chỉnh hình hay tim mạch). Trong trường hợp nhiễm trùng huyết và viêm nội tâm mạc do tụ cầu khuẩn, Bristopen uống được dùng chuyển tiếp sau khi điều trị bằng Bristopen chích.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Dị ứng với nhóm pénicilline.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

- Ngưng trị liệu nếu xuất hiện các biểu hiện dị ứng.
- Phản ứng quá mẫn (phản vệ) rất hiếm nhưng nặng, có khi gây tử vong ở các bệnh nhân được điều trị bằng pénicilline M. Do đó phải hỏi bệnh sử trước khi dùng thuốc. Nếu có tiền sử dị ứng với các kháng sinh này, dứt khoát không được chỉ định dùng oxacilline.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Lưu ý nguy cơ xảy ra dị ứng chéo với các kháng sinh trong họ céphalosporine.- Thận trọng khi dùng cho trẻ sơ sinh, do có nguy cơ tăng bilirubine huyết do cạnh tranh gắn trên các protéine huyết thanh (vàng da nhân não).

## LÚC CÓ THAI

Thận trọng khi sử dụng oxacilline cho phụ nữ có thai, mặc dầu các nghiên cứu được thực hiện trên rất nhiều loài động vật không cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai hoặc có độc tính trên thai nhi.

## LÚC NUÔI CON BÚ

Oxacilline được bài tiết qua sữa mẹ do đó không nên con bú trong thời gian điều trị.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Về nguyên tắc chung, không nên pha oxacilline với các thuốc khác do có thể xảy ra tương kỵ.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- Biểu hiện dị ứng : sốt, nổi mề đay, tăng bạch cầu ái toan, phù Quincke, hiếm khi gặp sốc phản vệ.
- Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy.
- Rối loạn ở gan : hiếm gặp tăng vừa phải transaminase, hiếm khi có viêm gan vàng da.
- Rối loạn ở thận : có thể gây viêm thận kẽ cấp tính có nguồn gốc dị ứng miễn dịch.
- Rối loạn máu, hồi phục khi ngưng thuốc : thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
- Dùng pécicilline với liều rất cao đặc biệt ở bệnh nhân suy thận có thể gây bệnh não (rối loạn ý thức, cử động bất thường, cơn co giật).

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dạng tiêm :

Người lớn/Trẻ em/Trẻ còn bú : 50 đến 100 mg/kg/ngày, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.Trẻ sơ sinh : 25 đến 100 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch.Suy thận nặng (thanh thải créatinine dưới 30 ml/phút) : Trong trường hợp nhiễm trùng nặng, cần phải dùng liều cao qua đường tiêm, phải điều chỉnh liều tùy theo mức độ thanh thải créatinine.

Dạng uống :

35 đến 50 mg/kg/ngày tức là trung bình :Người lớn : mỗi lần 2 viên 500 mg, 2 lần/ngày.Trẻ em/Nhũ nhi : 35 đến 50 mg/kg/ngày.Trẻ em : 2 muỗng lường sirop 250 mg, ngày 2 lần.Nhũ nhi :

1/2 muỗng lường sirop 250 mg cho mỗi 5 kg cân nặng, ngày 2 lần. Suy thận nặng : có thể dùng oxacilline uống với liều thông thường.

Cách dùng :

Đường tiêm : tiêm bắp sâu, có thể truyền tĩnh mạch chậm. Oxacilline tương hợp với các dung dịch thường được sử dụng để tiêm truyền : muối đẳng trương, glucose đẳng trương, vv. Đường uống : uống thuốc với một ít nước, khoảng nửa giờ trước bữa ăn.

**BẢO QUẢN**

Sau khi pha, oxacilline dạng tiêm ổn định ở nhiệt độ phòng trong vòng 4 giờ, trong dung dịch đường hay muối đẳng trương, dạng sirop ổn định 15 ngày trong tủ lạnh (+2°C đến 8°C)

## 74. BROMOCRIPTIN – Richter

GEDEON RICHTER

**viên nén 2,5 mg** : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Bromocriptin mesylate	2,5 mg

DƯỢC LỰC

Bromocriptin hoạt động như là chủ vận thể dopamine ở vùng dưới đồi và tuyến yên để giảm sự tăng tiết prolactin, tái khởi động chu kỳ kinh nguyệt bình thường và điều hòa rối loạn các chức năng sinh sản kèm theo prolactin huyết cao, phòng ngừa và chặn đứng việc tiết sữa. Ở các bệnh nhân to đầu chi, bromocriptin làm giảm nồng độ quá cao của hormon tăng trưởng qua đó ảnh hưởng thuận lợi đến các triệu chứng lâm sàng và sự dung nạp glucose. Nhờ vào hoạt tính kích thích tiết dopamin, bromocriptin làm tăng giải phóng dopamine nội sinh từ tế bào thần kinh tiền synap còn hoạt động và vân đen, đồng thời cũng kích thích chọn lọc đến các thụ thể hậu

synap. Kết quả là : thuốc có hiệu quả trong điều trị bệnh Parkinson. Bromocriptin có thể được dùng một mình cho những bệnh nhân dưới 60 tuổi vừa được chẩn đoán mắc bệnh Parkinson ở giai đoạn đầu, để tránh phản ứng phụ có khả năng xuất hiện về sau (hiện tượng "On-Off") của các liệu pháp thay thế. Tuy nhiên ở những bệnh nhân này, các phản ứng phụ của bromocriptin có khả năng cao hơn (buồn nôn, lú lẫn và giảm huyết áp). Bromocriptin có thể được kết hợp với các thuốc kháng Parkinson khác (ví dụ : levodopa và chất ức chế decarboxylase). Bromocriptin nên được chia liều nhỏ để điều trị cho mỗi bệnh nhân với liều có hiệu lực tối thiểu tùy theo sự đáp ứng điều trị. Nên tăng liều một cách dần dần (phác đồ "chậm và thấp") để tránh phản ứng phụ "hiện tượng ngưng thuốc đột ngột" và loạn vận động. Sự kết hợp điều trị với levodopa thường cho phép đồng thời giảm liều levodopa và chất ức chế decarboxylase.

## CHỈ ĐỊNH

Khoa nội tiết :

Các rối loạn chu kỳ kinh và vô sinh phụ thuộc prolactin (kèm theo prolactin huyết bình thường hoặc cao), vô kinh (có hay không có tiết sữa), thiếu kinh, suy pha hoàng thể và tăng prolactin huyết do thuốc (thuốc hướng tâm thần và cao huyết áp). Vô sinh không phụ thuộc prolactin : Hội chứng đa u nang buồng trứng, điều trị phụ trợ với các thuốc kháng estrogen (ví dụ clomifen) trong bệnh không rụng trứng. U prolactin : Điều trị bảo tồn trong trường hợp u tuyến nhỏ và u tuyến lớn tiết prolactin của tuyến yên để làm ngừng sự phát triển hay giảm kích thước của u tuyến trước khi phẫu thuật để dễ cắt bỏ, để làm giảm nồng độ prolactin hậu phẫu nếu vẫn còn cao. Bệnh to đầu chi : Dùng một mình hoặc phụ trợ với chiếu xạ hoặc phẫu thuật, dùng Bromocriptin một mình làm giảm nồng độ huyết tương của hormone tăng trưởng. Phòng ngừa tiết sữa sinh lý : Sau khi sinh hoặc sảy thai, bằng cách ngăn chặn sự tiết sữa bromocriptin ức chế xung huyết, căng vú và đề phòng chứng viêm vú ở thời kỳ cũ. Bệnh vú lành tính : Bromocriptin làm giảm cơn đau ngực có liên quan tới hội chứng tiền kinh hoặc các biến đổi của vú dưới dạng hạch hoặc dạng nang.

**Khoa thần kinh :** Trong tất cả các giai đoạn của bệnh Parkinson hậu viêm não và tự phát, dùng một mình hoặc kết hợp với các thuốc kháng Parkinson khác.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có chống chỉ định tuyệt đối trong khoa nội tiết. Dùng cho phụ nữ mang thai : xem phần Thận trọng lúc dùng.

Trong khoa thần kinh :

Động kinh vô căn và động kinh gia đình, múa giật Huntington, rối loạn tim mạch nặng, các dạng bệnh tâm thần nội sinh, cao huyết áp khó trị, nhiễm độc huyết thai kỳ, tăng mẫn cảm với các loại alcaloid nấm cựa gà khác.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DỪNG

Khả năng sinh sản có thể được phục hồi qua điều trị với bromocriptin. Những phụ nữ ở tuổi sinh đẻ không muốn có thai nên dùng phương pháp ngừa thai đáng tin cậy (không hormon). Ở những bệnh nhân muốn có thai, phải chấm dứt dùng bromocriptin khi đã xác định có thai. Suất độ sảy thai không thấy tăng lên sau khi ngừng bromocriptin. Dùng trong 8 tuần đầu của thai kỳ nó không gây ra hậu quả gì. Nếu mang thai xảy ra khi có u tuyến yên thì ngưng điều trị với bromocriptin, phải thường xuyên giám sát chặt chẽ suốt thai kỳ và kiểm tra thường xuyên thị trường người bệnh. Ở những bệnh nhân có sự lan rộng của u prolactin, phải sử dụng lại bromocriptin. Những bệnh nhân được điều trị bệnh đau vú, các u nhỏ và/hoặc u nang vú phải loại trừ trường hợp ác tính. Khi bromocriptin được dùng để ức chế tiết sữa kỳ cũ, đặc biệt là trong tuần điều trị đầu tiên nên kiểm tra huyết áp. Trong trường hợp cao huyết áp, nhức đầu trầm trọng thường xuyên đi kèm hoặc không đi kèm rối loạn thị giác, phải ngưng điều trị và bệnh nhân phải được kiểm tra. Các bệnh nhân mắc bệnh to đầu chi có tiền sử xuất huyết tiêu hóa, tốt hơn nên dùng phương pháp điều trị khác. Nếu các bệnh nhân này bắt buộc phải điều trị bằng bromocriptin thì khuyên họ nên thông báo ngay các phản ứng về tiêu hóa nếu có. Phải thận trọng đặc biệt khi dùng liều cao cho các bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc bị rối loạn tim mạch nặng. Nếu điều trị cho các phụ nữ có các bệnh không liên quan với chứng prolactin huyết cao, thì phải dùng bromocriptin với liều hiệu quả tối thiểu để tránh khả năng làm giảm prolactin huyết thanh xuống dưới nồng độ bình thường, dẫn đến suy chức năng hoàng thể. Khi dùng cho các bệnh nhân Parkinson, phải kiểm tra thường xuyên các chức năng gan-thận và chức năng tạo huyết. Những bệnh nhân dùng liều cao có thể bị rối loạn tâm thần và sa sút trí tuệ nhẹ. Trong số các bệnh nhân Parkinson điều trị kéo dài (2-10 năm) với liều cao bromocriptin (30-140 mg), đôi khi thấy xảy ra tràn dịch màng phổi. Mặc dù quan hệ nhân quả giữa việc điều trị bromocriptin với những triệu chứng màng phổi chưa được xác định, những bệnh nhân bị rối loạn màng phổi phải được khám toàn diện và chấm dứt dùng bromocriptin. Những người mẹ cho con bú không nên điều trị với bromocriptin. Vì chưa có đầy đủ kinh nghiệm, thuốc không nên kê toa cho trẻ em dưới 15 tuổi. Khi bị dùng quá liều cấp tính có thể dùng metoclopramide (như cerucal) để giải độc, tốt nhất là đường tiêm. Vì rối loạn thị giác có thể xảy ra, phải đặc biệt cẩn thận khi lái xe hoặc điều khiển máy móc. Độ dung nạp bromocriptin có thể giảm do rượu.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Cẩn thận khi dùng với các thuốc sau :

- Erythromycin (nồng độ huyết thanh bromocriptin có thể tăng).
- Chất đối kháng dopamine, như butyrophenon và phenothiazine (tác dụng của bromocriptin có thể giảm).

Không dùng đồng thời với dẫn xuất alcaloid nấm cựa gà khác.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trong một vài ngày điều trị đầu tiên, một số bệnh nhân có thể buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc mệt mỏi, tuy nhiên các phản ứng phụ này không nặng đến nỗi phải chấm dứt điều trị. Buồn nôn và/hoặc choáng váng ban đầu có thể được ức chế bằng việc dùng thuốc chống nôn thích hợp (như dimenhydrinate, thiethylperazine hoặc metoclopramide) khoảng 1 giờ trước khi dùng bromocriptin. Trong một số ít trường hợp, bromocriptin có thể gây giảm huyết áp thể đứng, nên kiểm tra huyết áp bệnh nhân ở tư thế đứng. Khi điều trị liều cao có thể xảy ra ảo giác, lú lẫn, rối loạn thị giác, mất điều hòa vận động, khô miệng, táo bón, vọp bẻ. Tất cả những phản ứng phụ này đều phụ thuộc vào liều lượng và thường có thể kiểm soát được bằng cách giảm liều. Chứng xanh tím đầu chi do trời lạnh, thỉnh thoảng có thể xảy ra khi điều trị lâu dài, đặc biệt ở những bệnh nhân trước đó đã có biểu hiện bệnh Raynaud.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Bromocriptin-Richter nên được dùng với thức ăn.

Khoa nội tiết :

Rối loạn chu kỳ kinh và vô sinh nữ : Uống 2,5-3,75 mg (1/2 viên x 2-3 lần)/ngày. Nếu cần thiết liều dùng có thể tăng lên 1 viên x 2-3 lần/ngày. Điều trị liên tục cho đến khi chu kỳ kinh trở lại bình thường hoặc cho đến khi phục hồi sự rụng trứng. Nếu cần, sự điều trị có thể được tiếp tục trong nhiều chu kỳ kinh để tránh tái phát. U prolactin : Uống 2,5-3,75 mg (1/2 viên x 2-3 lần)/ngày, tăng dần đến vài viên/ngày tùy yêu cầu giữ nồng độ prolactin một cách thích hợp. Bệnh to đầu chi : Dùng liều khởi đầu 2,5-3,75 mg (1/2 viên x 2-3 lần)/ngày, tăng dần lên 4-8 viên (10-20 mg)/ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và phản ứng phụ. Ức chế sự tiết sữa : Dùng 5 mg (1 viên x 2 lần)/ngày trong bữa ăn sáng và tối, trong 14 ngày. Để tránh tiết sữa ban đầu, việc điều trị nên bắt đầu không sớm hơn 4 giờ sau khi sinh hoặc sảy thai. Sự tiết sữa ở mức độ nhẹ thỉnh thoảng xảy ra 2-3 ngày sau khi ngưng thuốc. Điều này sẽ chấm dứt khi điều trị lại với liều như trên trong tuần tiếp theo. Căng vú kỳ ở cũ : Liều đơn 2,5 mg (1 viên) ; nếu cần thiết, có thể lặp lại sau 6-12 giờ, khi không giảm tiết sữa. Viêm vú kỳ cũ khởi phát : Liều tương tự như dùng

cho ức chế sữa, nên dùng thêm kháng sinh. Bệnh vú lành tính : 2,5-3,75 mg (1/2 viên x 2-3 lần)/ngày, tăng dần đến 2-3 viên/ngày.

Khoa thần kinh :

Bệnh Parkinson : Điều trị nên bắt đầu với liều thấp 1,25 mg (1/2 viên), tốt nhất là vào buổi tối, trong tuần đầu. (Trong trường hợp điều trị kết hợp, liều dùng phải được bắt đầu đồng thời với sự xuất hiện của phản ứng phụ của liệu pháp levodopa như loạn vận động, hiện tượng "ngừng thuốc đột ngột"). Việc tăng liều phải được thực hiện từ từ với liều gia lượng 1,25 mg/ngày mỗi tuần. Liều hàng ngày được chia làm hai hoặc ba liều đơn. Sự đáp ứng điều trị có thể đạt trong 6-8 tuần. Liều thông thường đối với điều trị một mình hoặc kết hợp là 10-40 mg/ngày bromocriptin. Ở một vài bệnh nhân có thể cần liều cao hơn, điều này nên cân nhắc tùy theo từng cá nhân. Điều quan trọng là phải duy trì đáp ứng điều trị tối ưu càng lâu càng tốt với liều hiệu quả tối thiểu. Nếu phản ứng phụ xảy ra trong giai đoạn phân liều thì liều hàng ngày phải giảm và duy trì liều này tối thiểu là một tuần. Nếu hết phản ứng phụ thì có thể tăng liều trở lại. Vì lý do an toàn liều tối đa hàng ngày không vượt quá 100 mg.

**BẢO QUẢN**

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

## **THUỐC VẦN C**

### **75. CaC 1000 SANDOZ**

NOVARTIS

viên nén sủi bọt : ống 10 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Acid ascorbic	1 g



Calcium lactate gluconate	1 g
ứng với : Ca nguyên tố	130 mg

## CHỈ ĐỊNH

- Tăng nhu cầu canxi và vitamin C, ví dụ : phụ nữ có thai và cho con bú, trong giai đoạn tăng trưởng nhanh (thiếu niên, tuổi dậy thì), tuổi già, khi bị nhiễm trùng, trong thời kỳ dưỡng bệnh.
- Điều trị tình trạng thiếu canxi và vitamin C.
- Phụ trợ trong điều trị cảm cúm

## .CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Nhạy cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc, tăng canxi huyết (do cường phó giáp, quá liều vitamin D, u phân hủy canxi như u tương bào, u di căn xương), tăng canxi niệu cao, suy thận nặng.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Ở bệnh nhân tăng canxi huyết nhẹ ( $> 300 \text{ mg} = 7,5 \text{ mmol}/24 \text{ giờ}$ ) kèm với suy thận nhẹ hoặc vừa, cần phải theo dõi chức năng thận. Nếu cần thiết thì phải giảm liều hoặc ngưng thuốc. Các bệnh nhân có nguy cơ bị sỏi thận thì cần phải uống nhiều nước.- Cần tránh dùng vitamin D liều cao khi đang dùng CaC 1000 Sandoz, trừ trường hợp thật cần thiết.- Vì muối citrate có thể làm tăng hấp thu aluminium, nên cần thận trọng khi dùng CaC 1000 Sandoz ở bệnh nhân suy thận nặng, đặc biệt là các bệnh nhân có dùng các chế phẩm chứa aluminium (do thuốc có chứa acid citric).- Ca C 1000 Sandoz có chứa đường (2 g/viên) nên để ý khi dùng cho bệnh nhân tiểu đường. Thuốc có 0,27 g natri, do đó cần để ý ở người kiêng muối.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Các nghiên cứu về dịch tễ học với canxi uống cho thấy không có nguy cơ gây quái thai ở bào thai. Mặc dù canxi bổ sung có thể tiết qua sữa mẹ, nhưng nồng độ rất thấp không ảnh hưởng gì đến trẻ khi sinh ra.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Có thể hình thành các phức hợp không hấp thu khi dùng CaC 1000 Sandoz với estramustine, etidronate và có thể các bisphosphonate khác, phenytoin, quinolone, tetracycline uống, hoặc

các chế phẩm chứa fluoride. Cần uống các thuốc này ít nhất là 3 giờ cách thời điểm uống CaC 1000 Sandoz. Dùng chung với vitamin D và các dẫn xuất sẽ tăng hấp thu canxi, một số thức ăn có thể làm giảm hấp thu canxi : rau đại hoàng, spinach, cám, thức ăn làm từ ngũ cốc. Khi dùng canxi chung với vitamin D hoặc dẫn xuất liều cao, canxi có thể làm giảm đáp ứng của verapamil và có thể là cả các chất ức chế canxi khác. Ở bệnh nhân đang sử dụng digitalis, nếu dùng nhiều canxi có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim. Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể làm giảm bài tiết canxi niệu, do đó cần để ý nguy cơ tăng canxi huyết khi dùng chung CaC 1000 Sandoz với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide. Khi dùng liều cao acid ascorbic có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm tìm gluco niệu.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hiếm gặp : rối loạn tiêu hóa nhẹ (đầy bụng, tiêu chảy). Ở những người đã có bệnh sỏi tiết niệu trước đó, dùng CaC 1000 Sandoz lâu dài có thể dẫn đến việc dễ bị sỏi tiết niệu.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Người lớn và trẻ em > 7 tuổi : 1 viên sủi bọt mỗi ngày. Trẻ em 3-7 tuổi : 1/2 viên sủi bọt mỗi ngày.

#### QUÁ LIỀU

Chưa gặp trường hợp nào. Có thể sẽ có triệu chứng rối loạn tiêu hóa, nhưng không gây tăng canxi huyết, trừ trường hợp có dùng kèm vitamin D hoặc dẫn xuất với liều cao.

## 76. CALCIBRONAT

#### NOVARTIS

**Viên nén sủi bọt 2 g** : tube 20 viên, hộp 60 viên.

**Dung dịch tiêm tĩnh mạch 0,124 g/ml** : ống 5 ml, hộp 10 ống ; ống 10 ml, hộp 5 ống.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Calcium bromo-galactogluconate	2 g

Tá dược : macrogol 4000, saccharose (2,86 g/viên), acid citric khan, sodium bicarbonat.	
Hàm lượng canxi : 150,7 mg hay 3,77 mmol/viên	
Hàm lượng brom : 300 mg hay 3,77 mmol/viên	
Hàm lượng natri : 241 mg hay 10 mmol/viên	

cho 1 ống 5 ml	
Calcium bromo-galactogluconate	0,62 g
Tá dược : nước cất pha tiêm.	
Hàm lượng canxi : 46,5 mg (1,16 mmol)/ống 5 ml	
Hàm lượng brom : 93 mg (1,16 mmol)/ống 5 ml	
cho 1 ống 10 ml	
Calcium bromo-galactogluconate	1,24 g
Tá dược : nước cất pha tiêm.	
Hàm lượng canxi : 93 mg (2,32 mmol)/ống 10 ml	
Hàm lượng brom : 186 mg (2,32 mmol)/ống 10 ml	

## DƯỢC LỰC

Thuốc ngủ và dịu thần kinh (N : hệ thần kinh trung ương). Phối hợp tác động dịu thần kinh của brom và tác động ngoại biên của canxi trên tính dễ bị kích thích của thần kinh cơ

## .DƯỢC ĐỘNG HỌC

Canxi được hấp thu qua dạ dày-ruột khoảng 30%. Bromid được hấp thu nhanh qua ruột và đạt nồng độ đỉnh sau khi uống thuốc từ 30 đến 45 phút. Phần lớn được đào thải qua thận. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 12 ngày do đó dễ dẫn đến tích lũy thuốc, cần lưu ý điều này

khi điều trị kéo dài (xem Liều lượng và Cách dùng). Bromid đã được chứng minh là qua được hàng rào nhau thai và sữa mẹ.

## CHỈ ĐỊNH

Dạng uống :Điều trị hỗ trợ các rối loạn nhẹ về giấc ngủ, căng thẳng thần kinh, hay cáu gắt.Dạng tiêm :Điều trị hỗ trợ các tình trạng kích động, vật vã, bồn chồn, cơn tetani.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tuyệt đối :

- Mụn trứng cá tuổi dậy thì.
- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi.
- Người già dinh dưỡng kém và/hay mất nước.
- Tăng canxi máu, canxi niệu, sỏi canxi, vôi hóa mô (nhiễm canxi thận).
- Bệnh cầu thận mãn tính.

Dạng viên :

Do có saccharose trong thành phần tá dược, chống chỉ định trường hợp bệnh nhân không dung nạp fructose, bị hội chứng kém hấp thu glucose và galactose hay suy giảm men sucrase-isomaltase.

Dạng tiêm :

Bệnh nhân đang được điều trị với digitalis (xem phần Tương tác thuốc).

Tương đối :

- Phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

## CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Chú ý đề phòng :

- Ngưng thuốc nếu xảy ra các biểu hiện dị ứng da và/hay các rối loạn thần kinh-tâm thần (xem phần Tác dụng ngoại ý).
- Tiêm nhanh có thể gây buồn nôn, nôn và các rối loạn vận mạch (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

- Nên tìm hiểu nguyên nhân gây kích động, bồn chồn và tùy trường hợp, có thể có những trị liệu chuyên biệt.

Thận trọng lúc dùng :

- Không uống rượu trong thời gian điều trị.

- Người già dễ nhạy cảm với những tác động trên thần kinh-tâm thần, nhất là trong trường hợp bị suy thận, ngay cả ở mức độ vừa phải.

- Trường hợp bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn kiêng muối, nên lưu ý đến hàm lượng natri có trong viên thuốc (xem Thành phần)

- Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hoặc đang áp dụng chế độ ăn kiêng đường, nên tính toán hàm lượng saccharose có trong viên thuốc vào khẩu phần ăn hàng ngày (xem Thành phần).

- Có thể cần kiểm tra canxi niệu. Giảm liều hoặc ngưng thuốc nếu canxi niệu vượt quá 7,5 mmol/kg/24 giờ.

- Nếu dùng chung với những thuốc có chứa chlorid, Calcibronat có thể cho kết quả xét nghiệm tăng Cl trong máu giả tạo.

Lái xe và vận hành máy :

Không nên lái xe và vận hành máy do thuốc có thể gây buồn ngủ.

LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Lúc có thai :

Ở người : Trong 3 tháng đầu thai kỳ : không thấy có nguy cơ. Trong 3 tháng giữa và cuối, nếu người mẹ dùng thuốc có bromid, ghi nhận thấy ở trẻ sơ sinh những trường hợp bị giảm trương lực, ngủ li bì, phát ban ở da (đôi khi xảy ra chậm). Do thận trọng, không nên kê toa các thuốc có bromid cho phụ nữ có thai.

Lúc nuôi con bú :

Do bromid qua được sữa mẹ và có khả năng gây giảm trương lực, ngủ li bì, sang thương ở da cho nhũ nhi, không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dạng uống :

Chống chỉ định phối hợp :Digitalis : có nguy cơ gây loạn nhịp nặng, thậm chí có thể gây tử vong.Lưu ý khi phối hợp :Thuốc lợi tiểu nhóm thiazides : có nguy cơ gây tăng canxi huyết do giảm đào thải canxi qua đường tiểu.Các phối hợp khác :Rượu và các thuốc có thể gây buồn ngủ : tăng cường tác động.

Dạng tiêm :

Thận trọng khi phối hợp :Đặc biệt khi có phối hợp với vitamin D :Kháng sinh nhóm cyclines : làm giảm sự hấp thu của cyclines qua đường tiêu hóa. Dùng muối canxi và cyclines cách xa nhau (trên 2 giờ nếu có thể).Digitalis : có nguy cơ gây loạn nhịp. Theo dõi lâm sàng, nếu cần có thể kiểm tra điện tâm đồ và canxi máu.Diphosphonates : có nguy cơ làm giảm sự hấp thu của các diphosphonates qua đường tiêu hóa. Dùng các thuốc cách xa nhau (trên 2 giờ nếu có thể).Chất sắt (dạng muối) : làm giảm sự hấp thu của các muối sắt qua đường tiêu hóa. Dùng muối sắt cách ca bữa ăn và không cùng lúc với muối canxi.Các phối hợp khác :Rượu và các thuốc có thể gây buồn ngủ : tăng cường tác động.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- Hiếm khi gây dị ứng da của bromide, quan sát sau điều trị dài hạn.
- Rối loạn thần kinh-tâm thần : ngủ li bì ban ngày, lẫn lộn, bồn chồn khó chịu, ảo giác. Các tác dụng phụ này thường được ghi nhận ở người già hay khi dùng liều cao.
- Rối loạn tiêu hóa : chán ăn, táo bón.
- Buồn nôn, nôn và các rối loạn vận mạch được ghi nhận khi tiêm thuốc nhanh (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Liều lượng :

Dạng uống :

Người lớn : 1-2 viên/ngày.

Trẻ em trên 30 kg : 1 viên/ngày.

Để tránh nguy cơ tích lũy thuốc (xem Dược động học) :

- không nên dùng quá liều 10 mg/kg/ngày, tương ứng với 2 viên đối với người lớn, 1 viên đối với trẻ em trên 30 kg.

- không nên điều trị quá 3 tuần. Trường hợp dùng trở lại, nên cách khoảng 3-4 tuần giữa hai đợt điều trị.

#### QUÁ LIỀU

Điều trị quá liều bao gồm :Cho uống 1 g muối NaCl mỗi giờ, cho đến khi nồng độ bromid trong máu trở về giá trị bình thường, nếu cần, truyền dung dịch NaCl đẳng trương. Bài niệu bằng furosemide và mannitol

#### .BẢO QUẢN

Viên sủi bọt : bảo quản tránh ẩm.

## 77. CALCINOL RB / CALCINOL-1000

RAPTAKOS BRETT

Viên nén : chai 100 viên.

Bột sủi bọt pha dung dịch uống : gói 6,7 g, hộp 10 gói.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Calcium carbonate	375 mg
Calcium phosphate	75 mg
Calcium fluorure	0,5 mg
Magnésium hydroxyde	50 mg
Cholecalciferol (vitamine D <sub>3</sub> )	250 UI
(mỗi viên cung cấp 180 mg nguyên tố calci)	

cho 1 gói	
Calcium carbonate	2,5 g
tương đương : nguyên tố calci	1000 mg
Cholecalciferol hạt (vitamine D <sub>3</sub> )	400 UI

### **DƯỢC LỰC**

Các muối calci đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa tính thấm của màng tế bào đối với sodium và potassium, tính toàn vẹn của niêm mạc, tính gắn dính của tế bào. Nồng độ calci tăng làm giảm tính thấm và ngược lại. Calcium carbonate là dạng có hàm lượng calci cao nhất (40%) nhưng có tác dụng phụ là gây táo bón.

Viên nén : Phosphate đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh nồng độ calci trong các mô. Nồng độ phosphate trong huyết tương giảm thấp sẽ làm gia tăng lượng calci trong máu và ức chế sự tích tụ calci vào xương. Sinh tố D<sub>3</sub> kích thích trực tiếp ống lượn gần tái thu phosphate. Thuốc đảm bảo được tỉ lệ Ca : P là 1,8 : 1,0 là tỷ lệ cần thiết cho sự phát triển xương.

Tác dụng nhuận tràng của phosphate và magnesium hydroxyde giúp khắc phục tác dụng phụ gây táo bón của các muối calci. Bằng cơ chế cạnh tranh, magnesium còn được sử dụng để ngăn cản quá trình calci tạo phức hợp hoặc tạo các muối không tan với phytate trong thức ăn khiến không thể hấp thu được.

Fluore bằng con đường tiếp xúc trực tiếp cũng như qua đường máu làm cho men răng bền vững cũng như làm giảm tỷ lệ sâu răng. Fluore còn có vai trò quan trọng trong sự phát triển xương.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Calci được hấp thu ở phần trên của ruột non. Ở người lớn khỏe mạnh, lượng hấp thu được chiếm khoảng 1/3 lượng ăn vào. Sinh tố D làm gia tăng sự hấp thu calci và phosphate từ ruột đồng thời huy động calci vào trong xương. Phytate và oxalate có thể tạo phức hợp hay tạo muối không tan với calci làm cho calci không hấp thu được. Sinh tố D kích thích sự hấp thu phosphate từ ruột và điều này dẫn đến tác dụng của sinh tố D trên sự chuyển vận calci.

Magnesium hydroxyde là dạng mặc dù không tan nhưng vẫn có thể có khoảng 5-10% magnesium được hấp thu, do đó một liều lượng nhất định trong máu có thể nguy hiểm cho người bị suy thận.

Phân bố :

Hệ xương chứa 90% lượng calci trong cơ thể. Các mảnh cấu trúc của xương không chỉ cấu tạo bởi calci mà còn bởi nhiều loại muối vô cơ khác bao gồm sodium, potassium, magnesium, carbonate và fluore. Trong huyết tương, 40% lượng calci ở dưới dạng kết hợp với protéine, 10%



phân tán và tạo phức hợp với anion như citrate và phosphate, số còn lại phân tán dưới dạng ion calci. Phosphate hiện diện trong huyết tương, dịch nội bào, collagen và mô xương.

Bài tiết :

Calci được bài tiết qua hệ tiêu hóa như qua nước bọt, mật và dịch tụy để thải qua phân. Calci cũng được bài tiết đáng kể qua sữa mẹ và mồ hôi. Calci được thải trừ qua nước tiểu và có mối liên quan với việc bài tiết sodium. Calci được tái thu tại ống lượn gần dưới ảnh hưởng của PTH và tại ống lượn xa dưới ảnh hưởng của sinh tố D. Phosphate và magnesium được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tình trạng thiếu calci (như còi xương, loãng xương, suy dinh dưỡng) và trường hợp gia tăng nhu cầu calci (như trẻ em đang lớn, mẹ mang thai, mẹ cho con bú).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với các thành phần của thuốc. Tránh dùng kéo dài trên bệnh nhân suy thận (viên nén) ; tăng calci huyết ; cường phó giáp trạng ; tăng calci niệu ; sỏi niệu ; hội chứng Zollinger-Ellison ; trị liệu song song với digoxine (cần theo dõi cẩn thận lượng calci máu).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Viên nén có chứa magnesium là chất cần tránh dùng cho trường hợp suy thận cấp và tăng urê huyết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tăng calci máu nguy hiểm khi dùng chế phẩm có calci kèm với verapamil, thuốc lợi tiểu loại thiazide, digitalis. Dùng chung làm giảm tác dụng của salicylate và tăng tác dụng quinidine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn tiêu hóa hiếm gặp. Ở liều cao có thể có triệu chứng của tình trạng tăng calci huyết và tăng calci niệu bao gồm biếng ăn, buồn nôn, ói mửa, táo bón, đau bụng, khô miệng, khát nước và đa niệu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén :

Người lớn : mỗi lần 2 viên, ngày 2-3 lần, nên uống 1-2 giờ sau bữa ăn.

Trẻ em : nửa liều người lớn.

Có thể nhai, ngậm hay nuốt nguyên viên.

Gói :

Mỗi ngày 1 gói. Cho 200 ml nước chín vào ly. Vừa trút từ từ gói thuốc vào vừa khuấy đều. Uống ngay.

## **78. CALCIUM CORBIÈRE VITAMINÉS**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch uống : ống uống 10 ml, hộp 24 ống và hộp 4 ống.

Viên nén sủi bọt : ống 10 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ống

Calcium glucoheptonate	1,1 g
Acide ascorbique (vitamine C)	0,1 g
Nicotinamide (vitamine PP)	0,050 g
Acide phosphoreux	0,04 g

cho 1 viên	
Calcium glucoheptogluconate	1 g
Acide ascorbique (vitamine C)	1 g
Colécalciférol (vitamine D <sub>3</sub> )	0,05 mg (2000 UI)
Nicotinamide (vitamine PP)	0,1 g

#### DƯỢC LỰC

Chống mệt nhọc : cung cấp vitamine và calci.

#### CHỈ ĐỊNH

Dùng điều trị triệu chứng suy nhược chức năng.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tăng calci máu, bệnh sỏi calci.

Mẫn cảm với vitamine D.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Liên quan đến vitamine D : lưu ý nguồn cung cấp vitamine D có thể có từ các nguồn khác.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Thận trọng khi phối hợp :

- Các cycline : làm giảm hấp thu các cycline ở đường tiêu hóa, do đó nên uống 2 loại thuốc cách

nhau trên 2 giờ.

- Digitalis : nguy cơ gây rối loạn nhịp. Theo dõi lâm sàng và nếu cần, kiểm tra điện tâm đồ và nồng độ calci huyết.

- Diphosphonate : nguy cơ làm giảm hấp thu diphosphonate ở đường tiêu hóa. Do đó nên uống hai loại thuốc cách nhau trên 2 giờ.

Nên cân nhắc khi phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide : nguy cơ làm tăng calci huyết do làm giảm thải trừ calci tại thận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dung dịch uống :

- Người lớn : 1-2 ống/ngày chia làm 2 lần (sáng và trưa).

- Trẻ em : 1 ống/ngày vào buổi sáng.

Viên nén sủi bọt :

- Người lớn và thiếu niên : 1-2 viên/ngày. Để thuốc tan hoàn toàn trong ly nước. Tránh dùng thuốc sau 17 giờ.

## **79. CALCIUM-SANDOZ FORTE**

NOVARTIS

viên nén sủi bọt : ống 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Calcium gluconolactate	2,94 g
Calcium carbonate	0,30 g
tương ứng : Ca : 12,5 mmol hoặc	500 mg
(Sodium : 12,5 mmol hoặc)	(275 mg)
(Sucrose)	(868 mg)

### **DƯỢC LỰC**

Calcium-Sandoz forte chứa các muối canxi có thể ion hóa và dễ tan. Thuốc chứa hàm lượng canxi cao do đó được sử dụng như một liệu pháp bổ sung canxi mạnh dạng uống, điều trị các

tình trạng thiếu canxi cấp tính hoặc mạn tính cũng như các rối loạn chuyển hóa xương ở mọi độ tuổi.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khoảng 30% canxi dạng ion được hấp thu tại đường tiêu hóa. Xương và răng chứa 99% lượng canxi của cơ thể. Trong tổng lượng canxi huyết thanh có 50% ở dạng ion, 5% ở dạng phức hợp anion và 45% gắn kết với protein huyết tương. Khoảng 20% canxi thải qua đường tiểu và 80% qua phân, lượng thải qua phân này bao gồm lượng canxi không được hấp thu và lượng canxi được tiết qua đường mật và dịch tụy.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Loãng xương do nhiều nguồn gốc khác nhau (mãn kinh, lớn tuổi, điều trị bằng corticoide, cắt dạ dày, hoặc bất động lâu).
- Phòng ngừa tình trạng giảm sự khoáng hóa xương ở giai đoạn tiền và hậu mãn kinh.
- Thiếu canxi trong thời kỳ thai nghén, cho con bú và trẻ trong giai đoạn tăng trưởng.
- Điều trị cộng thêm trong còi xương và nhuyễn xương.
- Được đề nghị để điều trị tình trạng được gọi là "tạng ưa co giật" (bệnh tetanie mạn tính).
- Tình trạng dị ứng (điều trị hỗ trợ).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- Tăng canxi huyết, tăng canxi niệu, sỏi canxi, vôi hóa mô, suy thận nặng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trường hợp canxi niệu tăng nhẹ (trên 300 mg hoặc 7,5 mmol/24 giờ), suy thận vừa hoặc nhẹ hoặc tiền sử sỏi canxi, nên tăng cường theo dõi sự đào thải canxi qua đường tiểu và nếu cần, có thể giảm liều hoặc tạm thời ngưng thuốc.
- Mặt khác, những bệnh nhân có khả năng bị sỏi canxi niệu nên uống nhiều nước. Ngoại trừ trong những chỉ định thật cụ thể, tránh dùng vitamine D liều cao trong khi đang điều trị bằng canxi.
- Để ý đến lượng đường có trong thuốc khi sử dụng cho bệnh nhân tiểu đường.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ không cho thấy có nguy cơ gì trên bào thai khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ ; không có dấu hiệu gì cho thấy dùng thuốc có khả năng gây nguy hiểm trong các tháng tiếp theo của thai kỳ và khả năng gây ảnh hưởng xấu đến bào thai hầu như là không có.

Lúc có thai và lúc nuôi con bú nên dùng đúng theo liều lượng đã khuyến cáo.

Mặc dù canxi bổ sung có tiết qua sữa, nhưng với nồng độ không gây bất kỳ một tác dụng nào ở trẻ sơ sinh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không dùng canxi trong vòng 3 giờ trước hoặc sau khi uống tetracycline, fluor, estramustine,

biphosphonate, phenytoin, quinolone (do có thể tạo hợp chất không hấp thu được). Dùng đồng thời với vitamine D sẽ làm tăng hấp thu canxi.

Khi sử dụng canxi liều cao phối hợp với vitamin D có thể gây giảm đáp ứng với thuốc ức chế canxi. Một số loại thức ăn làm giảm hấp thu canxi. Lợi tiểu nhóm thiazide làm giảm bài tiết canxi niệu, có nguy cơ gây tăng canxi huyết.

Ở bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis, dùng canxi liều cao có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong một vài trường hợp rất hiếm, có thể gây rối loạn tiêu hóa (táo bón, đầy bụng, hoặc tiêu chảy).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Pha viên nén sủi bọt trong một ly nước.

Liều thường dùng là khoảng 500-1000 mg/ngày để bổ sung cung cấp khoảng 70% nhu cầu khuyến cáo mỗi ngày. Trong những trường hợp nặng, có thể dùng đến 2000 mg trong những tuần lễ đầu điều trị.

### **QUÁ LIỀU**

Cho đến nay chưa có trường hợp quá liều cấp tính nào được ghi nhận. Quá liều canxi có thể gây rối loạn tiêu hóa, nhưng không dẫn đến tăng canxi huyết trừ khi đồng thời có dùng quá liều vitamin D.

## **80. CALCIUM-SANDOZ injectable**

NOVARTIS

dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch : ống 5 ml, hộp 10 ống.

dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch : ống 10 ml, hộp 10 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống 5 ml	
Calcium glubionate	0,687 g
tương ứng : Ca : 1,12 mmol/5 ml hoặc	45 mg
cho 1 ống 10 ml	

Calcium glubionate	1,374 g
tương ứng : Ca : 2,24 mmol/10 ml hoặc	90 mg

## DƯỢC LỰC

Dùng canxi đường tiêm cho phép điều chỉnh nhanh tình trạng hạ canxi huyết và các triệu chứng lâm sàng bao gồm : dị cảm, co thắt thanh quản, vọp bẻ, tăng kích thích thần kinh cơ dẫn đến co giật.

Trong các tình trạng thiếu canxi mãn tính do rối loạn hấp thu ở ruột, dùng liệu pháp canxi đường tiêm sẽ ổn định lại các thông số về canxi và duy trì chúng ở tình trạng cân bằng.

Tăng nồng độ canxi sẽ làm giảm tính thấm thành mao mạch, do đó làm giảm quá trình xuất tiết, viêm và dị ứng.

Nhờ được dung nạp tốt ở mô, calcium glubionate không chỉ được tiêm bằng đường tĩnh mạch, mà còn có thể được tiêm bắp sâu (tuy nhiên không nên tiêm bắp ở trẻ em).

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Xương và răng chứa 99% lượng canxi của cơ thể. Trong tổng lượng canxi huyết thanh có 50% ở dạng ion, 5% ở dạng phức hợp anion và 45% gắn kết với protein huyết tương. Khoảng 20% canxi thải qua đường tiểu và 80% qua phân, lượng thải qua phân này bao gồm lượng canxi không được hấp thu và lượng canxi được tiết qua đường mật và dịch tụy.

## CHỈ ĐỊNH

- Co cứng cơ do hạ canxi huyết (bệnh tetanie) và các rối loạn thần kinh cơ liên quan.
- Tình trạng thiếu canxi mãn tính, còi xương, nhuyễn xương và loãng xương ở những bệnh nhân mà việc sử dụng canxi dạng uống không đạt hiệu quả tốt.
- Điều trị hỗ trợ trong các trường hợp xuất tiết da (ví dụ : mề đay cấp, chàm cấp).
- Ngộ độc kim loại chì (điều trị đau bụng do ngộ độc chì), ngộ độc fluoride.
- Hỗ trợ điều trị chứng tăng kali huyết nặng.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với chất thuốc.
- Tăng canxi huyết và tăng canxi niệu nặng.
- Suy thận nặng, galactose huyết.
- Tuyệt đối không chỉ định canxi dạng tiêm cho bệnh nhân đang được điều trị bằng digitale hoặc adrénaline.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Khi dùng liệu pháp canxi liều cao cần phải kiểm tra chặt chẽ canxi huyết và canxi niệu, nhất là ở trẻ em và bệnh nhân đang sử dụng vitamin D. Ngưng điều trị ngay khi canxi huyết vượt quá 2,625 mmol/l (105 đến 110 mg/l) và khi canxi niệu vượt quá 0,125 mmol/kg (5 mg/kg) trong 24

giờ.

- Nên theo dõi điện tâm đồ khi truyền canxi đường tĩnh mạch để điều trị tăng kali huyết nặng.
- Người ta đã phát hiện rằng trong dung dịch tiêm canxi (kể cả Calcium-Sandoz) có chứa một lượng nhỏ aluminium (tối đa 10 mg/l). Do đó, tránh dùng lâu dài canxi đường tiêm cho trẻ sơ sinh, trẻ nhũ nhi và bệnh nhân bị suy thận nặng, do dùng lâu dài có thể gây tích tụ aluminium ở hệ xương, các rối loạn ở hệ thần kinh, máu và xương.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu dịch tễ học với canxi uống cho thấy không có sự gia tăng khả năng gây quái thai, người ta cho rằng cũng không có một tác dụng phụ nào xảy ra khi sử dụng đường tiêm, ngoại trừ khi tiêm tĩnh mạch quá nhanh hoặc liều cao sẽ dẫn đến tăng canxi huyết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Canxi làm tăng tác dụng của digitalis và adrenalin trên tim. Canxi còn có thể làm giảm bớt tác dụng của vérapamil và của các thuốc ức chế canxi khác.

Lợi tiểu thiazide làm giảm bài tiết canxi niệu. Nguy cơ tăng canxi huyết cần được chú ý khi sử dụng chung Calcium-Sandoz với thiazide.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nôn, mửa, bốc hỏa, vã mồ hôi, hạ huyết áp, loạn nhịp và trụy mạch, có thể xảy ra khi tiêm tĩnh mạch quá nhanh.

Khi tiêm tĩnh mạch chệch hoặc tiêm bắp nông, dị ứng tại vùng tiêm có thể dẫn đến tróc vảy hoặc hoại tử da. Hiếm khi xảy ra tình trạng canxi hóa mô mềm tại chỗ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Liều thông thường :

Người lớn : 10 ml, 1 đến 3 lần/ngày, tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu trong trường hợp đặc biệt.

Trẻ em : 5-10 ml, 1 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch.

Trường hợp hạ canxi huyết nặng ở người lớn hoặc trẻ em, dùng canxi bằng đường truyền tĩnh mạch, điều chỉnh liều theo canxi huyết và canxi niệu.

Trường hợp hạ canxi huyết nặng ở trẻ còn bú hoặc trẻ nhũ nhi, liều thông thường là 40-80 mg canxi nguyên tố/kg/24 giờ (khoảng 4-9 ml) bằng cách truyền tĩnh mạch, trong tối đa 3 ngày.

Việc điều trị sau đó được chuyển sang dạng uống.

Nếu đúng qui định, canxi dạng tiêm có thể kết hợp với vitamin D.

#### **Cách dùng :**

Tiêm tĩnh mạch chậm (3 phút cho 10 ml) ; theo dõi nhịp tim. Ở người lớn, có thể tiêm bắp sâu ở mông trong một số trường hợp đặc biệt. Không tiêm bắp cho trẻ em. Tuyệt đối tránh tiêm dưới da Calcium-Sandoz.

### **QUÁ LIỀU**

Các triệu chứng bao gồm các triệu chứng của tăng canxi huyết : chán ăn, nôn, mửa, táo bón,

đau bụng, yếu cơ, đa niệu, khát, ngủ gật ; trường hợp nặng : hôn mê, loạn nhịp, ngừng tim.  
Việc điều trị nhằm vào điều chỉnh tăng canxi huyết : có thể dùng sodium phosphate dạng uống, hoặc truyền tĩnh mạch trong trường hợp nặng.

## 81. CALCREM

RAPTAKOS BRETT

Kem bôi ngoài da : tuýp 15 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Clotrimazole	1 g

### DƯỢC LỰC

Clotrimazole là một dẫn chất tổng hợp của imidazole và có cấu trúc hóa học gần giống với miconazole. Thuốc có tính kháng nấm phổ rộng được bào chế dưới dạng bôi ngoài da, có khả năng ức chế sự phát triển của hầu hết các loại vi nấm gây bệnh ở người loại dermatophytes, nấm men và *Malassezia furfur*. Clotrimazole có hoạt tính kìm vi nấm và diệt vi nấm in vitro chống lại các chủng phân lập của *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Mycrosporium canis* và *Candida species*, kể cả *Candida albicans*. Không có tình trạng đề kháng bước đơn hay đa với clotrimazole phát triển khi đang điều trị *C. albicans* và *T. mentagrophytes*. Calcrem cũng có tác dụng chống lại một số vi khuẩn Gram dương đặc biệt là *Staphylococcus* và chống lại *Trichomonas*.

Giống như các imidazole khác, thuốc tác động lên tính thấm thấu của vách tế bào vi nấm bằng cách can thiệp lên các lipide của màng. Ở liều điều trị, thuốc ức chế sự tổng hợp ergostérol của vách tế bào, nhưng ở nồng độ cao hơn, thuốc còn có thêm một cơ chế khác nữa gây hủy hoại màng mà không có liên quan gì đến sự tổng hợp stérol, đến nay chưa rõ cơ chế đó. Có tác giả nêu clotrimazole có tác dụng ức chế tổng hợp acide nhân, làm rối loạn chuyển hóa lipide, polysaccharide gây tổn thương màng tế bào và làm tăng tính thấm các màng phospholipide của lysosome của tế bào vi nấm.

Clotrimazole không gây quái thai cho chuột cống, chuột nhắt hay thỏ. Liều cao đường uống có dấu hiệu độc cho thai ở chuột cống. Không có báo cáo nào về khả năng gây ung thư của thuốc.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc được phân bố ở da dưới dạng không chuyển hóa nồng độ giảm dần từ ngoài vào trong.



Nồng độ tối đa ở tại lớp sừng hóa và thuốc hiện diện kéo dài tại các nang lông.

Sau khi bôi tại chỗ da lành hay da bị tổn thương, 0,1-0,5% thuốc được hấp thu nhưng không tìm thấy trong huyết thanh (nghĩa là nồng độ thuốc dưới 1 ng/ml).

Nghiên cứu dùng thuốc bằng đường uống (là đường ít dùng trong thực tế điều trị) và đường bôi âm đạo cho thấy thuốc được chuyển hóa nhanh tại gan trước khi có ảnh hưởng toàn thân. 50% lượng clotrimazole và chuyển hóa chất của thuốc trong huyết thanh gắn với albumine huyết tương. Hàm lượng cả hai đạt đỉnh cao nhất trong vòng 2-6 giờ sau một liều uống. Nồng độ này giảm dần trong khi tiếp tục dùng thuốc. Clotrimazole ở liều uống thấp 7 mg/kg/ngày kích thích khả năng oxy hóa của gan làm gia tăng sự chuyển hóa của chính nó. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua đường mật và đường tiểu với chỉ 1% ở dạng hoạt động. Chưa rõ có bài tiết qua sữa mẹ hay có chuyển vận qua nhau thai hay không. Sau một liều uống, 10% được thải qua nước tiểu sau 24 giờ, 25% trong 6 ngày.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tại chỗ tinea pedis (nấm da chân, nấm kẽ), tinea cruris (nấm bẹn), tinea corporis (nấm da thân, lác đồng tiền) do *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* và *M. canis*; bệnh Candida do *C. albicans* và tinea versicolor (lang ben) do *M. furfur*. Thuốc cũng có tác dụng trong một số trường hợp nhiễm trùng da không do vi nấm như erythrasma do *Corynebacterium minutissimum*.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng cảm đối với clotrimazole hay imidazole bôi tại chỗ.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ dùng bôi ngoài da. Tránh để thuốc chạm mắt. Nếu có kích ứng hay nhạy cảm, ngưng điều trị và thay bằng liệu pháp khác.

Phụ nữ có thai: Trong nghiên cứu lâm sàng, dùng clotrimazole dạng dùng để bôi âm đạo cho phụ nữ có thai ở ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ không thấy có tác dụng phụ. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và hoàn chỉnh trên phụ nữ có thai ba tháng đầu do đó chỉ dùng nếu có chỉ định rõ ràng và tránh bôi diện rộng.

Phụ nữ cho con bú: Người ta không rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Cần thận trọng khi dùng đối với mẹ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng đối kháng giữa các imidazole (kể cả clotrimazole) và các kháng sinh polyène in vitro đã được báo cáo. Có lẽ do imidazole ức chế sự tổng hợp ergosterol trong khi các kháng sinh polyène lại có tác dụng chống nấm bằng cách gắn với các stérol của màng tế bào. Sự tác động của clotrimazole lên các enzyme ti thể gan không là vấn đề đối với dạng thuốc bôi.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng xảy ra nổi mẩn đỏ; cảm giác châm chích; nổi mụn nước; tróc da; phù; ngứa; mề đay; cảm giác rát phỏng; kích ứng da tổng quát, nhất là khi da có tổn thương hở. Nếu các

triệu chứng trên nhẹ, không rõ ràng thì không cần phải ngưng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Sau khi rửa sạch vùng da bệnh, bôi một lớp mỏng thuốc, chà xát nhẹ nhàng tại vùng da bệnh và rộng ra vùng xung quanh. Hai lần mỗi ngày, sáng và tối, liên tục trong một tháng hoặc tối thiểu hai tuần sau khi sạch các triệu chứng để ngừa tái phát. Tránh làm trầy xước da trước khi bôi thuốc. Cần giữ vùng da bệnh sạch và khô, kết hợp với vệ sinh cá nhân và môi trường.

Triệu chứng lâm sàng thường được cải thiện, giảm ngứa trong vòng tuần đầu tiên.

Dù triệu chứng có thể chỉ mới bớt cũng tránh ngưng giữa chừng mà nên tiếp tục dùng thuốc cho đến hết liệu trình.

Nếu không thấy cải thiện triệu chứng sau 4 tuần cần xem lại chẩn đoán hay đổi thuốc khác. ngưng sử dụng nếu bệnh trở nên tệ hơn, hay nếu có kích ứng.

Với tổn thương có nhiều vảy, chất tiết, mủ, dịch bẩn nên làm sạch trước khi bôi thuốc và tránh băng hay đắp kín.

## **82. CALMOL 325 / CALMOL 500**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén 325 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

Viên nén 500 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Paracetamol	325 mg

cho 1 viên	
Paracetamol	500 mg

### **DƯỢC LỰC**

Giảm đau, hạ sốt.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các bệnh gây đau và/hoặc gây sốt.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với paracetamol.

Suy chức năng tế bào gan.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có bằng chứng cho thấy thuốc gây quái thai trên phụ nữ mang thai. Thuốc có thể dùng được trong thời kỳ cho con bú.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vài trường hợp dị ứng biểu hiện bởi các phát ban ngoài da với hồng ban hoặc mề đay.

Hiếm khi gây giảm tiểu cầu.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

- Calmol 500 : 1-2 viên, uống 3-4 lần/ngày, không quá 8 viên trong 24 giờ.

- Calmol 325 : 2 viên mỗi 4 giờ.

Trẻ em :

- Dưới 1 tuổi : 10 mg/kg cân nặng, mỗi 4 giờ.

- Từ 1-5 tuổi : Calmol 325 : 1/2-1 viên, 4-6 lần/ngày.

- Từ 6-12 tuổi : Calmol 325 : 1 viên, 4-6 lần/ngày.

Trường hợp suy thận nặng, hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, khoảng cách giữa 2 lần dùng phải tối thiểu là 8 giờ.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : Buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao, đau bụng, thường xuất hiện trong 24 giờ đầu.

Dùng liều quá cao (trên 10 g ở người lớn hoặc 150 mg/kg cân nặng ở trẻ con, uống một lần duy nhất) có thể gây phân hủy tế bào gan đưa đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục.

Xử trí cấp cứu : Chuyển ngay đến bệnh viện. Rửa dạ dày để loại trừ thuốc đã uống. Dùng than hoạt tính uống. Dùng chất giải độc đặc hiệu N-acetylcystein, tùy theo lượng paracetamol dùng.

## **BẢO QUẢN**

Giữ nơi khô mát.

## **83. CALYPSOL**

GEDEON RICHTER

dung dịch tiêm 500 mg/10 ml : lọ 10 ml, hộp 5 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ tiêm 10 ml	
Ketamine chlorhydrate, tính theo ketamine	500 mg

## **DƯỢC LỰC**

Thuốc mê tạo ra sự gây mất cảm giác phân ly, được đặc trưng bởi sự giữ nguyên thể và mất trí nhớ, được tiêm tĩnh mạch. Thuốc cũng gây tăng trương lực cơ, mắt bệnh nhân thường vẫn mở trong khi gây mê.

## **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc có thể dùng cho các phẫu thuật có thời gian ngắn và trong các can thiệp chẩn đoán gây đau hay có dùng thiết bị. Thuốc cũng có thể dùng để dẫn mê trước khi dùng các thuốc gây mê khác. Ketamine giúp tăng cường hiệu quả của các thuốc gây mê yếu (ví dụ : N<sub>2</sub>O).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với hoạt chất.
- Chứng kinh giật, cao huyết áp.
- Những người bệnh có tiền sử co giật, tăng áp lực nội nhãn, tăng áp lực nội sọ.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Có thể xảy ra trụy hô hấp khi dùng quá liều. Trong trường hợp này nên dùng thông khí hỗ trợ. Trợ hô hấp cơ học được ưa chuộng hơn dùng thuốc hồi sức, vì tác dụng của thuốc hồi sức không đủ. Chế phẩm này chỉ được dùng bởi những nhà gây mê chuyên nghiệp và tại những cơ sở y tế được trang bị tốt.
- Calypsol nên được tiêm tĩnh mạch chậm, trong thời khoảng 60 giây hoặc lâu hơn.
- Barbiturate có tương kỵ hóa học với ketamine, vì vậy không nên dùng chung trong một ống tiêm.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ketamine làm tăng tác dụng ức chế của barbiturate và opioid. Thời gian gây mê tăng trong trường hợp tiền mê bằng diazepam, hydroxyzine và quinalbarbitone. Thuốc làm tăng mạnh tác dụng của tubocurarine và ergometrine, nhưng không làm thay đổi tác dụng của pancuronium và succinylcholine. Trong khi điều trị tuyến giáp trạng, thì Calypsol có thể làm tăng huyết áp và nhịp tim. Barbiturate có tương kỵ hóa học với ketamine, vì vậy không nên dùng chung trong một ống tiêm.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, tăng áp lực nội sọ, trụy hô hấp, nhìn đôi, rung giật nhãn cầu, buồn nôn, nôn, chảy nước mắt, tiết nước bọt, tăng trương lực cơ, và ảo giác, kích động tâm thần vận động, có thể xảy ra khi hồi phục, thường có thể được phòng ngừa bằng droperidol (tiêm bắp 0,1 mg/kg thể trọng).

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Liều lượng được xác định tùy theo từng cá thể.

Liều tiêm tĩnh mạch :

- Người lớn : liều tiêm tĩnh mạch khởi đầu thay đổi từ 1,0-4,5 mg/kg thể trọng.
- Trẻ em : 0,5-4,5 mg/kg thể trọng.

Liều trung bình gây mê trong thời khoảng 5-10 phút là 2,0 mg/kg thể trọng.

Liều tiêm bắp :

- Người lớn : liều tiêm bắp khởi đầu thay đổi từ 6,5-13,0 mg/kg thể trọng.

Một liều 10 mg/kg gây mê được trong thời khoảng 12-25 phút.

- Trẻ em : 2,0-5,0 mg/kg thể trọng.

Gây mê có thể được duy trì bằng nửa liều khởi đầu.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C, tránh ánh sáng.

## 84. CARBOPHOS

UPSA

viên nén nhai dễ bẻ : ống 20 viên, hộp 2 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Than thảo mộc	400 mg
Ca carbonate	200 mg
Ca phosphate trung tính	100 mg
tương ứng : Ca	118 mg
(Saccharose)	(500 mg)

## DƯỢC LỰC

Chất hấp thụ ở ruột (A : hệ tiêu hóa và chuyển hóa).

## CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng các biểu hiện rối loạn chức năng ở ruột, nhất là khi có kèm theo chướng

bụng và tiêu chảy.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do than thảo mộc có đặc tính hấp phụ nên có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc khác, do đó nên dùng Carbophos cách xa các thuốc khác (trên 2 giờ nếu được).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng thuốc này ở liều cao có thể làm cho phân có màu đen.

Có liên quan đến canxi : dùng thuốc kéo dài và liều cao có thể gây tăng canxi huyết, sỏi thận và suy thận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

1-2 viên, nhai và uống với một ít nước, sau bữa ăn hay khi có cơn đau.

## **85. CARDIMAX-20**

USV

c/o CT TNHH DP MINH HIỀN

Viên nén bao phim 20 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Trimetazidine dihydrochloride	20 mg
Tá dược: lactose, polyvinyl pyrrolidone, magnesium stearate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, pharmacoat 606, titanium dioxide, polyethylene glycol 400, isopropyl alcohol, lake of brilliant blue FCF, methylene chloride, talc.	

### **MÔ TẢ**

Trimetazidine dihydrochloride là 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazine dihydrochloride.

### **DƯỢC LỰC**

Trimetazidine là thuốc trị chứng đau thắt và chống thiếu máu cục bộ duy nhất thuộc nhóm các hợp chất mới có tác dụng chống thiếu máu cục bộ mà không gây ra bất kỳ thay đổi huyết động nào, và cải thiện tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim. Thuốc có tác dụng trị chứng đau thắt thông qua tác động trực tiếp bảo vệ tế bào trên cơ tim, do đó tránh được các tác dụng ngoại ý như thiếu năng tâm thất trái, giãn mạch ngoại biên quá mức và các bất lợi khác khi dùng các thuốc trị chứng đau thắt.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Trimetazidine giữ ổn định năng lượng của tế bào trong tình trạng giảm oxy huyết toàn thân hoặc thiếu máu cục bộ. Thuốc ngăn chặn các biểu hiện điện sinh lý của thiếu máu cục bộ. Thuốc làm giảm sự gia tăng đoạn ST trong điện tâm đồ của chó bị nhồi máu cơ tim thử nghiệm. Với sự hiện diện của trimetazidine, sự nhiễm toan trong tế bào gây bởi thiếu máu cục bộ giảm đáng kể và nhanh chóng trở lại gần như bình thường.

Nghiên cứu điện thế năng lượng tế bào ở chuột lớn sau khi tiêm vasopressin và ở chuột nhắt trong trạng thái giảm oxy mô trầm trọng cho thấy rằng trimetazidine có tác dụng : Ngăn ngừa sự sụt giảm năng lượng cung cấp ATP trong tế bào cơ tim ; ngăn ngừa sự sụt giảm dự trữ ATP và AMP vòng trong tế bào não ; duy trì hoạt động chức năng của các enzym ty lạp thể, nơi sản xuất năng lượng tế bào trong tế bào gan.

Trimetazidine làm giảm độc tính của các gốc tự do được oxy hóa trong tình trạng thiếu máu cục bộ tế bào. Do đó thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào chống lại sự giảm oxy mô.

Những đặc tính này tỉ lệ với mức độ giảm oxy mô tế bào và không phụ thuộc vào sự hoạt hóa giao cảm.

Các thử nghiệm mù đôi có kiểm soát trong chứng đau thắt đã chứng minh rằng trimetazidine làm gia tăng sự dung nạp thực hành bắt đầu từ ngày thứ 15 của trị liệu, với một sự gia tăng đáng kể tổng năng lực làm việc ở thử nghiệm dung nạp thực hành ; làm giảm đáng kể tần số và cường độ các đợt đau thắt ; và làm giảm đáng kể sự sử dụng trinitrate.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc được hấp thu nhanh, với đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối hơn 85%. Nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 85 ng/ml sau khi dùng liều duy nhất 40 mg trimetazidine. Thể tích phân phối biểu kiến là 4,8 l/kg ; gắn kết với protein huyết tương thấp, khoảng 21%.

Trimetazidine được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ; thời gian bán hủy trung bình là 5,5 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Trimetazidine được chỉ định trong điều trị bệnh tim do thiếu máu cục bộ (cơn đau thắt ngực, di chứng nhồi máu). Điều trị dài hạn cơn đau thắt ngực.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với trimetazidine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Nên tránh dùng Cardimax-20 đặc biệt là trong 3 tháng đầu của thai kỳ trừ khi thật cần thiết ; tuy nhiên, không có nghiên cứu nào trên súc vật cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai hay độc tính với phôi.

**Lúc nuôi con bú :**

Không có số liệu về sự bài tiết trimetazidine qua sữa mẹ. Tuy nhiên, nên ngưng cho con bú nếu cần thiết phải dùng trimetazidine.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cho đến nay không có tương tác thuốc nào được ghi nhận. Cụ thể không tương tác nào được ghi nhận với các thuốc chẹn beta, thuốc ức chế calci, nitrate, heparin, thuốc hạ lipid huyết hoặc digitalis.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thường thấy nhất là khó chịu dạ dày, buồn nôn, nhức đầu và chóng mặt. Tuy nhiên các tác dụng ngoại ý thường nhẹ và không đặc hiệu.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

3 viên/ngày (24 giờ), nên chia làm 3 lần trong các bữa ăn.

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng gan và thận.

## 86. CARDURAN

**PFIZER****c/o ZUELLIG**

**viên nén 1 mg** hộp 10, 28 và 100 viên.

**viên nén 2 mg** hộp 10, 28 và 100 viên.

**viên nén 4 mg** hộp 10, 28 và 100 viên - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Doxazosin mesylate, tính theo doxazosin	1 mg
cho 1 viên	
Doxazosin mesylate, tính theo doxazosin	2 mg



cho 1 viên	
Doxazosin mesylate, tính theo doxazosin	4 mg
Tá dược : muối natri glycolate, microcrystalline cellulose, lactose, magnesium stearate và muối natri lauryl sulfate.	

### **DƯỢC LỰC**

Doxazosin có tác dụng giãn mạch thông qua hoạt động ức chế chọn lọc và cạnh tranh ở vị trí sau khớp  $\alpha$ -1-adrenoceptor.

Doxazosin làm giảm huyết áp một cách đáng kể do giảm kháng lực mạch máu toàn thân. Tác dụng này được cho là do ức chế chọn lọc trên  $\alpha$ -1-adrenoceptor nằm tại mạch máu. Liều dùng một lần duy nhất trong ngày làm giảm đáng kể huyết áp suốt ngày và sau 24 giờ. Huyết áp giảm từ từ và đạt hiệu quả tối đa sau 2-6 giờ uống thuốc. Bệnh nhân cao huyết áp, điều trị bằng doxazosin có huyết áp tương tự như nhau ở cả hai tư thế nằm và đứng. Không giống như các thuốc ức chế chọn lọc  $\alpha$ -adrenoceptor khác, điều trị lâu dài bằng doxazosin không gây hiện tượng lờn thuốc. Cũng ít thấy hiện tượng tăng hoạt tính renin và nhịp nhanh khi trị liệu lâu dài. Doxazosin có tác dụng tốt trên lipid máu làm tăng đáng kể tỷ lệ HDL/tổng cholesterol, giảm triglycerides và tổng cholesterol. Thuốc có tác dụng thuận lợi hơn so với lợi tiểu và ức chế beta vì những thuốc đó có thể ảnh hưởng không tốt đến các thông số nói trên. Do có sự liên quan giữa cao huyết áp và lipid máu với bệnh lý mạch vành, tác dụng trị liệu thích hợp của doxazosin trên cả hai huyết áp và lipid máu làm giảm nguy cơ bệnh lý mạch vành.

Trị liệu bằng doxazosin làm giảm phì đại thất trái, ức chế sự kết dính tiểu cầu và thúc đẩy tác dụng hoạt hóa plasminogen mô. Thêm vào đó doxazosin cải thiện tính nhạy cảm với insulin ở bệnh nhân kém nhạy cảm.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên bệnh nhân cao huyết áp, điều trị bằng doxazosin có liên quan với việc cải thiện tình trạng rối loạn cương dương. Ngoài ra những bệnh nhân uống doxazosin cho biết ít bị rối loạn cương dương so với những bệnh nhân uống các loại thuốc hạ áp khác.

Việc dùng doxazosin cho những bệnh nhân bị bướu lành tiền liệt tuyến cải thiện đáng kể chức năng đường tiểu và những triệu chứng khác. Tác dụng trên bướu lành tiền liệt tuyến được cho là do ức chế chọn lọc  $\alpha$ -adrenoceptor nằm trên mô stroma cơ tiền liệt tuyến, bao và cổ bàng quang.

Doxazosin cho thấy có tác dụng ức chế phân nhóm 1A của  $\alpha$ -1-adrenoceptor, chiếm hơn 70% các phân nhóm trong tiền liệt tuyến. Điều này chứng tỏ tác dụng của doxazosin trên những bệnh

nhân bướt lành tiền liệt tuyến.

Doxazosin cũng cho thấy hiệu quả và an toàn khi điều trị lâu dài bướt lành tiền liệt tuyến (trên 48 tháng).

Doxazosin cho thấy không có tác dụng phụ trên chuyển hóa và thích hợp khi sử dụng trên bệnh nhân tiểu đường, hen phế quản, rối loạn chức năng thất trái, bệnh gút và bệnh nhân cao tuổi. Một nghiên cứu in vitro cho thấy đặc tính chống oxy hóa của dạng chuyển hóa 6' và 7' hydroxy của doxazosin ở nồng độ 5 mmol.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Sau khi uống liều điều trị, doxazosin được hấp thu tốt đạt nồng độ đỉnh vào khoảng hai giờ sau đó.

Chuyển hóa/Thải trừ :

Thải trừ làm hai giai đoạn với thời gian bán thải là 22 giờ, điều này là cơ sở cho việc sử dụng liều duy nhất trong ngày. Ít hơn 5% doxazosin bài tiết dưới dạng không đổi.

Nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận không thấy thay đổi đáng kể so với bệnh nhân trẻ có chức năng thận bình thường. Dữ liệu trên bệnh nhân suy gan và tác động của những thuốc ảnh hưởng trên chuyển hóa gan (như cimetidine) còn rất giới hạn. Như đối với tất cả các loại thuốc chuyển hóa hoàn toàn qua gan, việc dùng doxazosin trên bệnh nhân có chức năng gan thay đổi phải cẩn thận (xem phần Thận trọng lúc dùng).

### **CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp :

Doxazosin được chỉ định trong điều trị cao huyết áp và có thể dùng như loại thuốc kiểm soát cao huyết áp đầu tiên ở phần lớn bệnh nhân. Doxazosin có thể dùng phối hợp với các loại thuốc hạ áp khác như lợi tiểu thiazide, chẹn beta, ức chế canxi hoặc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân không kiểm soát được với một loại thuốc hạ áp đơn thuần.

Bướt lành tiền liệt tuyến :

Doxazosin được chỉ định điều trị tắc nghẽn đường tiểu và các triệu chứng kèm theo của bướt lành tiền liệt tuyến. Doxazosin có thể dùng trên bệnh nhân bị bướt lành tiền liệt tuyến có hay không kèm theo cao huyết áp. Điều trị bằng doxazosin có hiệu quả tốt ở những bệnh nhân bị bướt lành tiền liệt tuyến kèm theo cao huyết áp và không làm thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng huyết áp của bệnh nhân bị bướt lành tiền liệt tuyến có huyết áp bình thường.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Doxazosin chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với quinazoline.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp suy gan :

Như đối với bất kỳ các loại thuốc nào chuyển hóa hoàn toàn qua gan, việc sử dụng doxazosin cần phải cẩn trọng ở bệnh nhân suy gan (xem phần Dược động học).

## **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy :**

Khả năng lái xe hoặc vận hành máy có thể bị ảnh hưởng, đặc biệt vào lúc bắt đầu điều trị.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù không thấy tác động gây quái thai trong các thử nghiệm ở súc vật nhưng khả năng sống sót của phôi thai giảm khi sử dụng liều cực kỳ cao. Liều này xấp xỉ 300 lần liều khuyến cáo tối đa ở người. Vẫn chưa có những nghiên cứu đầy đủ có kiểm soát trên phụ nữ có thai hoặc cho con bú, tính an toàn của việc sử dụng doxazosin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú vẫn chưa rõ. Theo đó, trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú chỉ dùng doxazosin khi bác sỹ cho rằng lợi ích điều trị vượt quá nguy cơ có thể có.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Phần lớn doxazosin trong huyết tương dưới dạng gắn kết với protein (98%). Dữ liệu in vitro trên huyết tương người cho thấy doxazosin không ảnh hưởng trong việc gắn kết protein của digoxin, warfarin, phenytoin, hoặc indomethacin. Uống doxazosin không có bất kỳ một tương tác thuốc ngoại ý nào trên lâm sàng với các thuốc lợi tiểu họ thiazide, frusemide, chẹn beta, các thuốc kháng viêm không steroid, kháng sinh, các thuốc hạ đường huyết dạng uống, các thuốc tăng acid uric niệu hoặc thuốc chống đông.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cao huyết áp :

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, phản ứng thông thường nhất khi dùng doxazosin là hạ huyết áp tư thế (hiếm khi ngất) hoặc không chuyên biệt, gồm cả chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, khó chịu, chóng mặt tư thế, choáng váng, phù, suy nhược, ngủ gà, buồn nôn và viêm mũi.

Khi thuốc lưu hành, có thêm một số tác dụng ngoại ý dưới đây đã được báo cáo : một số trường hợp hiếm như khó chịu đường tiêu hóa : đau bụng, tiêu chảy, ói mửa, kích động và run. Một số trường hợp cực kỳ hiếm gặp như tiểu không tự chủ có lẽ do tác dụng dược lực của doxazosin. Một số ca hiếm gặp bị cương đau dương vật và bất lực đã được báo cáo liên quan đến việc dùng thuốc ức chế a-1 kể cả doxazosin. Một số trường hợp khác bị phát ban ngoài da, ngứa ngáy, giảm tiểu cầu, chất xuất huyết, giảm bạch cầu, tiểu máu, ứ mật, vàng da, bất thường men gan, chảy máu mũi và nhìn mờ cũng được báo cáo.

Những tác dụng ngoại ý thêm vào dưới đây đã được báo cáo khi thuốc được lưu hành dùng điều trị bệnh nhân cao huyết áp, nói chung không thể phân biệt với những triệu chứng có thể xảy ra khi không dùng doxazosin : nhịp nhanh, hồi hộp, đau ngực, cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, loạn nhịp tim và nhìn mờ.

Bướu lành tiền liệt tuyến :

Kinh nghiệm trên những cuộc thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở bệnh nhân bướu lành tiền liệt tuyến cho thấy các tác dụng ngoại ý tương tự như ở bệnh nhân điều trị cao huyết áp.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Doxazosin có thể uống vào buổi sáng hoặc chiều.

**Cao huyết áp :**

Liều doxazosin có thể thay đổi từ 1-16 mg mỗi ngày. Trị liệu nên bắt đầu với liều 1 mg, mỗi ngày một lần trong 1-2 tuần. Có thể tăng lên 2 mg liều duy nhất mỗi ngày trong 1-2 tuần kế tiếp. Nếu cần thiết liều hàng ngày có thể tăng từ từ mỗi 1-2 tuần lên 4 mg, 8 mg, và 16 mg dựa trên đáp ứng của bệnh nhân để đạt được hiệu quả giảm áp mong muốn. Liều thông thường là 2-4 mg mỗi ngày một lần.

**Bướu lành tiền liệt tuyến :**

Liều bắt đầu là 1 mg mỗi ngày một lần. Tùy thuộc vào lượng nước tiểu và triệu chứng của bướu lành tiền liệt tuyến ở mỗi bệnh nhân liều lượng có thể tăng lên 2 mg sau đó 4 mg và có thể tăng đến liều tối đa được khuyến cáo là 8 mg. Việc chỉnh liều trong khoảng 1-2 tuần. Liều thông thường là 2-4 mg một lần duy nhất trong ngày.

**Trên bệnh nhân suy thận :**

Dược động học của doxazosin không thay đổi trên bệnh nhân suy thận và cũng không có bằng chứng cho thấy doxazosin làm nặng thêm tình trạng bệnh lý thận nên có thể dùng liều thông thường ở những bệnh nhân này.

**Đối với trẻ em :**

Không có kinh nghiệm sử dụng doxazosin trên trẻ em.

## **QUÁ LIỀU**

Tình trạng quá liều có thể đưa đến tụt huyết áp, nên đặt bệnh nhân nằm ngửa đầu thấp. Những phương pháp hỗ trợ khác nên được thực hiện nếu thấy thích hợp cho từng trường hợp cụ thể. Doxazosin gắn kết với protein cao nên không chỉ định chạy thận nhân tạo.

## **87. CATAFLAM**

NOVARTIS

viên bao đường 25 mg : hộp 100 viên, 500 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Diclofénac potassium	25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Cataflam là một thuốc kháng viêm không stéroide có đặc tính giảm đau, kháng viêm và hạ sốt

mạnh.

Cataflam có tác động khởi phát nhanh chóng làm cho thuốc đặc biệt thích hợp trong việc điều trị các chứng đau và viêm cấp tính.

Tác dụng ức chế sinh tổng hợp prostaglandine đã được kết luận qua các thí nghiệm, được xem như là cơ chế tác dụng cơ bản của thuốc. Prostaglandine giữ vai trò rất lớn trong gây viêm, đau và sốt.

In vitro, diclofénac không làm giảm sinh tổng hợp protéoglycane trong sụn ở các nồng độ tương đương với nồng độ được ghi nhận ở người.

Cataflam được chứng minh có tác động giảm đau mạnh trong những cơn đau từ trung bình cho đến trầm trọng. Khi có viêm, ví dụ như viêm do chấn thương hay do can thiệp phẫu thuật, thuốc nhanh chóng làm giảm chứng đau tự nhiên và đau do vận động, và giảm phù nề do viêm và phù nề ở vết thương.

Các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy với đau bụng kinh tiên phát, hoạt chất có khả năng làm giảm đau và giảm mức độ xuất huyết.

Trong cơn migraine, Cataflam đã chứng minh làm giảm nhức đầu và cải thiện các triệu chứng buồn nôn, nôn đi kèm.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Diclofénac potassium được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Sự hấp thu bắt đầu ngay sau khi uống và lượng hấp thu tương tự như lượng thuốc được hấp thu từ cùng một liều dưới dạng viên nén diclofénac sodium không tan trong dạ dày. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương là 3,8 mmol/l đạt được sau 20-60 phút sau khi uống một viên thuốc 50 mg. Uống thuốc khi ăn không gây ảnh hưởng đến lượng diclofénac được hấp thu, mặc dù tác dụng khởi đầu và tốc độ hấp thu có thể kéo dài một ít.

Lượng thuốc được hấp thu có liên quan tuyến tính với liều sử dụng.

Do khoảng một nửa diclofénac bị chuyển hóa trong lần qua gan đầu tiên, do đó diện tích dưới đường cong nồng độ khi dùng dạng uống hoặc đường trực tràng chỉ bằng khoảng một nửa so với đường tiêm với liều tương tự.

Dược động của thuốc không thay đổi sau khi dùng nhiều liều liên tiếp. Thuốc không bị tích tụ nếu được dùng đúng khoảng cách liều được khuyến cáo.

Phân phối :

Lượng diclofénac liên kết với protéine huyết tương là 99,7%, chủ yếu với albumine (99,4%). Thể tích phân phối trong khoảng 0,12-0,17 l/kg. Diclofénac đi vào trong hoạt dịch, nơi có nồng độ tối đa đo được từ 2 đến 4 giờ sau khi đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương. Thời gian bán hủy đào thải từ hoạt dịch là 3-6 giờ. Hai giờ sau khi đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương, nồng độ hoạt chất trong hoạt dịch đã cao hơn nồng độ trong huyết tương, và nồng độ này được duy trì cao hơn so với trong huyết tương cho đến 12 giờ.

**Chuyển hóa sinh học :**

Chuyển hóa sinh học của diclofenac một phần do sự liên hợp của bản thân phân tử nhưng phần lớn bởi sự hydroxyl hóa và methoxyl hóa một gốc hoặc nhiều gốc, tạo nên một vài chất chuyển hóa phenol (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 4',5-dihydroxy-, và 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), hầu hết những chất chuyển hóa này được chuyển thành dạng liên hợp glucuronique. Hai trong số những chất chuyển hóa này có hoạt tính sinh học, nhưng với mức độ yếu hơn nhiều so với diclofenac.

**Đào thải :**

Toàn bộ thanh thải toàn thân của diclofenac từ huyết tương là 263 +/- 56 ml/phút (giá trị trung bình +/- SD). Thời gian bán hủy cuối cùng trong huyết tương là 1-2 giờ. Bốn trong số các chất chuyển hóa, trong đó có hai chất chuyển hóa có hoạt tính, cũng có thời gian bán hủy ngắn trong huyết tương từ 1-3 giờ. Một chất chuyển hóa là 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac, có thời gian bán hủy trong huyết tương dài hơn. Tuy nhiên, chất chuyển hóa này hầu như không có tác dụng.

Khoảng 60% liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronique của hoạt chất và của chất chuyển hóa (hầu hết những chất này cũng được chuyển sang dạng liên hợp glucuronique). Dưới 1% được đào thải dưới dạng không đổi. Phần còn lại được đào thải dưới dạng chất chuyển hóa theo mật qua phân.

**Tình trạng bệnh nhân :**

Không ghi nhận có sự khác biệt theo tuổi tác trong sự hấp thu, chuyển hóa hay đào thải thuốc. Ở bệnh nhân suy thận, khi dùng liều duy nhất theo phác đồ điều trị thông thường, không ghi nhận có sự tích tụ hoạt chất thuốc dưới dạng không đổi có thể can thiệp đến được động của thuốc. Với độ thanh thải creatinine dưới 10 ml/phút, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái bền vững tính được của chất chuyển hóa hydroxyl cao hơn khoảng 4 lần so với ở người thường. Tuy nhiên, các chất chuyển hóa được đào thải hoàn toàn qua mật.

Ở bệnh nhân viêm gan mãn tính hay xơ gan không mất bù, dược động và chuyển hóa của diclofenac cũng giống như ở bệnh nhân không có bệnh gan.

**Dữ liệu tiền lâm sàng :**

Diclofenac không ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của súc vật thí nghiệm và cả sự phát triển trước, trong và sau khi sanh ra của lứa con sau này. Không ghi nhận có tác dụng gây quái thai ở chuột nhắt, chuột lớn và thỏ. Không thấy có tác dụng gây biến dị trên nhiều thử nghiệm in vivo và in vitro khác nhau, và không ghi nhận khả năng gây ung thư trong những nghiên cứu dài hạn ở chuột lớn và chuột nhắt.

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn trong những trường hợp viêm đau cấp tính như trong các chuyên khoa tai mũi họng, răng hàm mặt, sản phụ khoa ... và cơn đau bụng kinh, sau chấn thương hoặc phẫu thuật, cơn migraine, đau trong hội chứng cột sống, thấp ngoài khớp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Loét dạ dày tá tràng.
- Quá mẫn đã biết với hoạt chất hay tá dược của thuốc.
- Như các kháng viêm không stéroide khác, Cataflam không được chỉ định cho bệnh nhân có cơn hen, nổi mề đay hay viêm xoang cấp do tác dụng của acide acétylsalicyclique hay những thuốc khác có hoạt tính ức chế tổng hợp prostaglandine.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Xuất huyết tiêu hóa hay loét/thủng dạ dày ruột có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình trị liệu, có thể có hoặc không có triệu chứng báo trước hay tiền sử bệnh. Nhìn chung, những chứng này gây hậu quả nghiêm trọng cho người già. Trong một số rất ít trường hợp có xuất huyết dạ dày hay loét ở bệnh nhân dùng Cataflam, nên ngưng thuốc.

Như các kháng viêm không stéroide khác, những phản ứng dị ứng, bao gồm phản vệ/giống phản vệ, cũng có thể xảy ra trong những trường hợp rất hiếm mà không có xảy ra khi dùng thuốc trước đó.

Như các kháng viêm không stéroide khác, sử dụng Cataflam có thể che đi những dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng do tính chất dược lý của nó.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Theo dõi y khoa chặt chẽ ở bệnh nhân có triệu chứng cho thấy có rối loạn tiêu hóa, hay một bệnh sử gợi đến loét tá tràng hay dạ dày, bệnh nhân bị viêm loét kết tràng hay bệnh Crohn, và bệnh nhân bị suy gan.

Như các kháng viêm không stéroide khác, các trị số của một hay nhiều enzyme ở gan có thể gia tăng. Trong quá trình điều trị kéo dài với Cataflam, việc theo dõi chức năng gan được áp dụng như một biện pháp đề phòng. Nếu kết quả thử nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài hay xấu đi, nếu có phát triển những dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng ứng với bệnh gan, hay nếu những biểu hiện khác xuất hiện (như tăng bạch cầu ưa éosine, nổi ban...) nên ngưng Cataflam. Chứng viêm gan có thể xuất hiện mà không có triệu chứng báo trước.

Nên cẩn trọng khi dùng Cataflam ở bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrine ở gan, vì Cataflam có thể gây bộc phát cơn.

Do tầm quan trọng của prostaglandine trong sự duy trì sự tưới máu ở thận, nên đặc biệt cẩn trọng khi dùng cho bệnh nhân suy tim hay suy thận, người già, bệnh nhân đang điều trị với thuốc lợi tiểu và bệnh nhân thiếu đáng kể thể tích dịch ngoại bào do bất kỳ nguyên do gì, ví dụ như trước và sau đại phẫu. Theo dõi chức năng thận được khuyến cáo áp dụng như một biện pháp đề phòng khi dùng Cataflam trong những trường hợp như trên. Sự ngưng thuốc thường dẫn theo sau đó tình trạng như trước khi trị liệu.

Việc điều trị với Cataflam trong những chỉ định đã nêu trên thường cho thấy chỉ cần dùng trong một vài ngày. Nhưng nếu sử dụng ngược với những lời khuyên về cách dùng thuốc, có nghĩa là điều trị dài hạn, nên đo công thức máu như khi điều trị dài hạn với những kháng viêm không

stéroïde khác. Như những kháng viêm không stéroïde khác, Cataflam có thể ức chế tạm thời sự kết tập tiểu cầu. Bệnh nhân có rối loạn đông máu nên được theo dõi cẩn thận. Trên cơ sở y học cơ bản, nên cẩn thận khi dùng cho người già. Đặc biệt khuyến cáo rằng nên dùng liều hữu hiệu thấp nhất cho người lớn tuổi hay người nhẹ cân.

Bệnh nhân bị chóng mặt hay những rối loạn trên thần kinh trung ương như rối loạn thị giác khi dùng thuốc không nên lái xe hay sử dụng máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Phụ nữ mang thai chỉ được dùng Cataflam khi có lý do chính đáng và chỉ dùng với liều hữu hiệu thấp nhất như đối với những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandine khác, đặc biệt khi dùng thuốc trong ba tháng cuối của thai kỳ (do khả năng gây đờ tử cung và/hoặc đóng sớm ống động mạch).

Với liều uống 50 mg mỗi 8 giờ, hoạt chất được bài tiết qua sữa mẹ, nhưng với lượng rất nhỏ và không ghi nhận có tác dụng ngoại ý nào lên trẻ sơ sinh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

(Bao gồm các tương tác thuốc quan sát được khi dùng các hàm lượng khác và của diclofénac sodium)

- Lithium, digoxine : Cataflam có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của lithium hay digoxine.
- Thuốc lợi tiểu : như các kháng viêm không stéroïde khác, Cataflam có thể ức chế tác động của thuốc lợi tiểu. Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali có thể làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh, do đó nên theo dõi khi dùng chung hai loại thuốc này.
- Các kháng viêm không stéroïde khác : dùng phối hợp các kháng viêm không stéroïde có thể làm tăng khả năng xảy ra tác dụng ngoại ý.
- Thuốc chống đông máu : mặc dù những thăm dò lâm sàng không cho thấy rằng Cataflam tác động lên tính chất chống đông, cũng có những báo cáo riêng biệt về sự gia tăng nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân dùng đồng thời Cataflam và thuốc chống đông máu. Do đó, nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này.
- Thuốc hạ đường huyết : các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Cataflam có thể được dùng chung với thuốc hạ đường huyết mà không ảnh hưởng đến tác dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên, có những trường hợp riêng biệt được báo cáo về tác động tăng đường huyết lẫn hạ đường huyết đòi hỏi phải thay đổi liều lượng của thuốc hạ đường huyết trong quá trình điều trị với Cataflam.
- Méthotrexate : cần cẩn thận nếu thuốc kháng viêm không stéroïde được dùng dưới 24 giờ trước khi hoặc sau khi điều trị với méthotrexate, do nồng độ trong máu của méthotrexate có thể tăng và do đó tăng độc tính.
- Cyclosporine : tác động của thuốc kháng viêm không stéroïde lên prostaglandine thậm chí có thể làm tăng độc tính của cyclosporine trên thận.
- Kháng sinh nhóm quinolone : đã có những báo cáo riêng lẻ về chứng co giật có thể là do sử



dụng đồng thời quinolone và thuốc kháng viêm không stéroide.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bao gồm các tác dụng ngoại ý xảy ra khi dùng các hàm lượng khác của Cataflam và diclofenac sodium trong điều trị ngắn hạn hay dài hạn.

(Tần suất ước lượng : thường xuyên > 10% ; đôi khi > 1-10% ; hiếm > 0,001-1% ; trường hợp riêng biệt < 0,001%).

- Đường tiêu hóa : đôi khi : đau thượng vị, các rối loạn tiêu hóa khác như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, co thắt ruột, khó tiêu, trướng bụng, chán ăn ; hiếm : xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu, phân đen, tiêu chảy có máu), loét dạ dày hay ruột có hay không có xuất huyết hay thủng ; trường hợp riêng biệt : viêm niêm mạc miệng, viêm lưỡi, sang thương thực quản, hẹp ruột dạng biểu đồ, bệnh ở phần đại tràng như viêm kết tràng xuất huyết không đặc hiệu và viêm kết tràng có loét tăng nặng hơn hay bệnh Crohn, táo bón, viêm tụy.

- Hệ thần kinh trung ương : đôi khi : nhức đầu, chóng mặt, choáng váng ; hiếm : buồn ngủ ; trường hợp riêng biệt : rối loạn cảm giác, bao gồm dị cảm, rối loạn trí nhớ, mất định hướng, mất ngủ, kích thích, co giật, trầm cảm, bồn chồn, ngủ có ác mộng, run rẩy, phản ứng loạn tâm thần, viêm màng não vô khuẩn.

- Giác quan : trường hợp riêng biệt : rối loạn thị giác (nhìn mờ, song thị), giảm thính giác, ù tai, rối loạn vị giác.

- Da : đôi khi : nổi ban hay phát ban da ; hiếm : nổi mề đay ; trường hợp riêng biệt : nổi ban có mụn nước, eczéma, ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens- Johnson, hội chứng Lyell (chứng bong biểu bì nhiễm độc cấp), chứng đỏ da (viêm da tróc vảy), rụng tóc, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, ban xuất huyết, bao gồm ban xuất huyết dị ứng.

- Thận : hiếm : phù nề ; trường hợp riêng biệt : suy thận cấp, bất thường tiết niệu như tiểu ra máu và protéine niệu, viêm kẽ thận, hội chứng thận hư, hoại tử nhú thận.

- Gan : đôi khi : tăng aminotransferase huyết thanh ; hiếm : viêm gan có hay không có vàng da ; trường hợp riêng biệt : viêm gan kích phát.

- Máu : trường hợp riêng biệt : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt.

- Quá mẫn : hiếm : phản ứng quá mẫn như hen suyễn, phản ứng phản vệ hay giống phản vệ toàn thân bao gồm hạ huyết áp ; trường hợp riêng biệt : viêm mạch, viêm phổi.

- Hệ tim mạch : trường hợp riêng biệt : đánh trống ngực, đau ngực, cao huyết áp, suy tim sung huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Dùng cho người lớn :** liều khởi đầu khuyến cáo dùng mỗi ngày là 100-150 mg. Trong những trường hợp nhẹ hơn cũng như cho trẻ em trên 14 tuổi, thường chỉ dùng 75-100 mg/ngày là đủ. Nên chia liều mỗi ngày thành 2-3 lần dùng.

nĐau bụng kinh nguyên phát : liều hàng ngày nên điều chỉnh theo từng người và thường từ 50-

150 mg. Nên dùng liều khởi đầu là 50-100 mg và nếu cần có thể tăng trong một vài trường hợp lên đến 200 mg/ngày. Nên bắt đầu điều trị ngay khi có xuất hiện triệu chứng đầu tiên và tùy thuộc vào các triệu chứng, tiếp tục thêm vài ngày nữa.

Nên nuốt viên thuốc với nước, tốt nhất là trước bữa ăn.

nTrong cơn migrain : khởi đầu điều trị liều 50 mg khi có tiền triệu đầu tiên. Trong trường hợp sau 2 giờ vẫn không có dấu hiệu giảm đau, có thể uống thêm 1 liều 50 mg. Nếu cần thiết có thể dùng 50 mg mỗi 4-6 giờ. Tổng liều không quá 200 mg/24 giờ.

### QUÁ LIỀU

Điều trị : việc điều trị ngộ độc do thuốc kháng viêm không stéroide đặc biệt bao gồm các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Không có những chi tiết điển hình lâm sàng nào của quá liều diclofénac.

Nên áp dụng các biện pháp điều trị sau đây trong trường hợp quá liều : điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng được chỉ định cho những biến chứng như hạ huyết áp, suy thận, co giật, kích ứng tiêu hóa và suy hô hấp.

Các biện pháp đặc hiệu như gây lợi tiểu, thẩm phân hay truyền máu hầu như không hữu hiệu trong việc loại bỏ các kháng viêm không stéroide vì mức độ gắn kết cao với protéine và do sự chuyển hóa rộng rãi của thuốc.

## 88. CATALIN

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

thuốc nhỏ mắt : hộp đựng 1 viên nén + lọ dung môi 15 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pirenoxine	0,75 mg

cho 1 ml dung môi hòa tan đẳng trương	
Acide borique	12,0 mg

Potassium chlorure	1,6 mg
Methylparaben	0,2 mg
Propylparaben	0,1 mg
Thiomersal	0,001 mg

### **DƯỢC LỰC**

Theo lý thuyết Quinoid (Ogino), đục thủy tinh thể xảy ra khi các protéine hòa tan trong thủy tinh thể biến chất và trở thành không hòa tan gây bởi các quinoid tạo thành do sự trục trặc của quá trình chuyển hóa các acide amine vòng (tryptophane, thyroxine...). Pirenoxine có tác dụng dược lý như sau :

- Ổn định chức năng màng thủy tinh thể bằng cách ngăn chặn sự oxyde hóa gốc -SH, duy trì tính thấm thấu của vỏ bọc (capsule) và chức năng trao đổi cation.
- Ngăn chặn sự biến đổi protéine hòa tan trong thủy tinh thể thành protéine không hòa tan.
- Ngăn chặn sự thành lập chất kynurenine phát huỳnh quang do tác dụng đối kháng hiện tượng oxyde hóa tryptophane của thủy tinh thể dưới ảnh hưởng của tia tử ngoại.
- Ức chế peroxyde hóa lipide ngăn không cho kết hợp với protéine của thủy tinh thể nhờ tính khử oxy mạnh.
- Ức chế tác dụng của aldose reductase trong quá trình biến đổi glucose thành sorbitol trong thủy tinh thể.
- Tương tranh với coenzyme NADPH trong chu trình biến đổi glucose sang sorbitol.

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa và điều trị trong giai đoạn sớm các trường hợp :

- Đục thủy tinh thể ở người lớn tuổi.
- Đục thủy tinh thể do biến chứng tiểu đường.
- Sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ dùng để nhỏ mắt, không được tiêm vào xung quanh hoặc trong mắt.

Bảo quản dung dịch nhỏ mắt sau khi pha ở chỗ mát và tối.

Tránh tiếp xúc phần đầu của lọ thuốc với mắt khi nhỏ mắt.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Catalin không độc và rất ít khi gây tác dụng phụ.

Có thể có viêm giác mạc nông lan tỏa, viêm bờ mi, sung huyết kết mạc, xót hay ngứa. Nếu một trong những triệu chứng trên xảy ra, cần ngưng thuốc ngay lập tức.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Pha viên thuốc vào chai dung môi, lắc cho tan đều.

Nhỏ mỗi lần 1 đến 2 giọt, 5 đến 6 lần mỗi ngày.

### **BẢO QUẢN**

Thuốc sau khi pha có màu vàng trong và được sử dụng trong vòng 30 ngày. Bảo quản nơi mát và tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp.

## **89. CAVINTON**

GEDEON RICHTER

viên nén 5 mg : vỉ 25 viên, hộp 2 vỉ.

dung dịch tiêm 10 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 10 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Vinpocetine	5 mg
cho 1 ống	
Vinpocetine	10 mg

### **DƯỢC LỰC**

Cavinton cải thiện chuyển hóa não, làm tăng tiêu thụ oxygen của não, làm tăng sức chịu đựng sự thiếu oxygen của tế bào não. Một mặt, do ức chế sự kết tụ tiểu cầu và làm giảm sự tăng sức kháng của mạch, Cavinton cải thiện có chọn lọc vi tuần hoàn ; mặt khác, do làm tăng hàm lượng ATP và cAMP, cũng như làm tăng sự vận chuyển oxygen bởi hồng cầu, nên Cavinton tạo ra những điều kiện năng lượng thuận lợi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Đường uống : để làm giảm những dấu hiệu tâm thần và thần kinh của các rối loạn mạch não khác nhau (sau khi ngập máu não, sau các tình trạng chấn thương hoặc xơ cứng) : rối loạn trí nhớ, mất ngôn ngữ, mất dùng động tác, loạn vận động, choáng váng, nhức đầu và để điều trị những triệu chứng mao mạch sinh dưỡng của hội chứng sau mãn kinh. Bệnh não do tăng huyết áp, suy mạch não gián đoạn, rối loạn co thắt mạch não và viêm nội mạc động mạch não.

Cải thiện tuần hoàn bên trong chấn thương não cục bộ và trong vừa xơ động mạch não tiến triển.

Trong khoa mắt, thuốc có thể dùng để điều trị rối loạn võa xơ động mạch tiên phát, rối loạn mao mạch của võng mạc và mạch mạc cũng như để điều trị thoái hóa điểm vàng và glaucoma thứ phát do huyết khối nghẽn mạch từng phần hay hoàn toàn.

Trong khoa tai, thuốc dùng để điều trị suy thính giác do nguyên nhân mạch liên quan đến tuổi già hoặc do nhiễm độc (do dùng thuốc), và choáng váng có nguồn gốc ở mê đạo.

Dùng đường tiêm : điều trị các bệnh thần kinh trong các rối loạn mạch do thiếu máu não cục bộ có ổ, cấp tính, nếu giải quyết được nguồn xuất huyết và đặc biệt dùng dưới dạng truyền dịch gián đoạn chậm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Phụ nữ đang mang thai.

- Cấm dùng đường tiêm trong thiếu máu cơ tim cục bộ nặng và loạn nhịp nặng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do có thành phần sorbitol trong thuốc tiêm, người bệnh bị tiểu đường phải kiểm tra thường xuyên lượng đường trong máu trong khi điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc tiêm tương kỵ với heparin, do đó không nên truyền dịch này cho người bệnh đang dùng heparin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng không mong muốn rất hiếm.

Tim mạch : hạ huyết áp tạm thời, hiếm khi nhịp tim nhanh hoặc ngoại tâm thu.

Thần kinh : rối loạn giấc ngủ, choáng váng, nhức đầu và yếu mệt có thể xảy ra, mặc dầu chúng có thể là những dấu hiệu của bệnh cơ bản.

Tiêu hóa : ợ nóng, đau bụng, buồn nôn.

Ngoài da : những phản ứng dị ứng ngoài da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

15-30 mg/24 giờ (1-2 viên nén mỗi lần, uống 3 lần/24 giờ) ; liều duy trì :15 mg/ 24 giờ (mỗi lần uống 1 viên, dùng 3 lần trong 24 giờ), dùng trong thời gian dài.

Khi truyền dịch gián đoạn, liều khởi đầu là 20 mg/24 giờ (pha 2 ống trong 500-1000 ml dịch truyền). Sau đó, liều thông thường là 30 mg/24 giờ (pha 3 ống trong 500-1000 ml dịch truyền).

Nếu tình trạng của người bệnh đòi hỏi và nếu chế phẩm này được dung nạp tốt, liều dưới dạng truyền dịch có thể được tăng một cách cẩn thận để đạt đến 1 mg/kg thể trọng/24 giờ cho đến ngày điều trị thứ 10.

Lưu ý : Chế phẩm này không bao giờ được dùng tiêm bắp hoặc tiêm ngay vào tĩnh mạch mà không pha loãng.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

## 90. CECLOR

ELI LILLY

viên nang 250 mg : hộp 12 viên.

bột pha hỗn dịch uống 125 mg/5 mL : lọ 60 mL.

bột pha hỗn dịch uống 250 mg/5 mL : lọ 60 mL.

bột pha hỗn dịch uống 125 mg/túi : hộp 12 túi.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Cefaclor	250 mg

cho 5 mL	
Cefaclor	125 mg

cho 5 mL	
Cefaclor	250 mg

cho 1 túi	
Cefaclor	125 mg

### DƯỢC LỰC

Cefaclor là kháng sinh bán tổng hợp, thuộc nhóm cephalosporin, dùng đường uống. Tên hóa học của Ceclor là 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate.

Phổ kháng khuẩn : Các thử nghiệm in vitro cho thấy rằng cephalosporin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp thành tế bào. Trong khi các thử nghiệm in vitro đã chứng minh được tính nhạy cảm của phần lớn các chủng vi khuẩn sau đây với cefaclor, thì hiệu quả lâm sàng

đối với các chủng không được đề cập trong phần Chỉ định lại chưa được biết.

Vi khuẩn hiếu khí, gram dương

Staphylococci, bao gồm chủng tạo men penicillinase, coagulase dương tính, coagulase âm tính (khi được thử nghiệm in vitro), có biểu hiện đề kháng chéo giữa cefaclor và methicillin.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Vi khuẩn hiếu khí, gram âm

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Hemophilus influenzae, bao gồm các chủng tạo men b-lactamase, kháng ampicillin.

Klebsiella spp.

Moraxella (Branhamella) catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Vi khuẩn kỵ khí

Bacteroides spp. (ngoại trừ Bacteroides fragilis).

Peptococcus niger

Peptostreptococcus spp.

Propionibacteria acnes

Chú ý : Staphylococci kháng methicillin và phần lớn các chủng enterococci [Enterococcus faecalis (trước đây gọi là Streptococcus faecalis) và Enterococcus faecium (trước đây gọi là Streptococcus faecium)] đề kháng với cefaclor và các loại cephalosporin khác. Cefaclor không tác động trên phần lớn các chủng Enterobacter spp, Serratia spp, Morganella morganii, Proteus vulgaris và Providencia rettgeri. Cefaclor không tác động trên Pseudomonas spp hoặc Acinetobacter spp.

### **Kháng sinh đồ**

Phương pháp khuếch tán : Các phương pháp định lượng đòi hỏi phải đo đường kính vòng vô khuẩn, cho phép ước lượng chính xác nhất tính nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh.

Phương pháp chuẩn mực này sử dụng đĩa tẩm 30 mg cefaclor để đánh giá tính nhạy cảm của vi khuẩn. Biện luận kết quả dựa vào kết quả đọc đường kính vòng vô khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của cefaclor.

Đọc kết quả kháng sinh đồ, dùng đĩa tẩm 30 mg cefaclor, nên biện luận dựa theo những tiêu chuẩn sau đây :

Đường kính vòng vô khuẩn (mm)

Đọc kết quả

$\geq 18$

(S) Nhạy cảm

15 - 17	(I) Trung gian
<= 14	(R) Đề kháng

Khi thử nghiệm\* với H. influenzae

Đường kính vòng vô khuẩn (mm)	Đọc kết quả
>= 20	(S) Nhạy cảm
17 - 19	(I) Trung gian
<= 16	(R) Đề kháng

\* Thử nghiệm này sử dụng môi trường Haemophilus test medium (HTM).

Mặc dù phổ kháng khuẩn của cefaclor, về tính chất tương tự như phổ của cephalothin và các cephalosporin thế hệ thứ 1 khác, nhưng tác động của cefaclor trên H. influenzae mạnh hơn nhiều so với các cephalosporin thế hệ thứ 1. Vì vậy có thể dùng đĩa tẩm 30 mg cefaclor để xác định tính nhạy cảm của H. influenzae theo phương pháp được Ủy Ban Quốc Gia về các Chuẩn mực Phòng Thí Nghiệm Lâm Sàng Hoa Kỳ (NCCLS) mô tả.

Kết quả "nhạy cảm" có nghĩa là vi khuẩn gây bệnh có thể bị ức chế với nồng độ kháng sinh đạt được trong máu. Kết quả "trung gian" gợi ý rằng vi khuẩn nhạy cảm khi dùng liều cao hoặc khi nơi bị nhiễm khuẩn là các mô và dịch có nồng độ kháng sinh cao. Kết quả "đề kháng" cho thấy nồng độ kháng sinh đạt được không thể ức chế được vi khuẩn và nên chọn cách điều trị khác. Các phương pháp tiêu chuẩn đòi hỏi phải sử dụng các chủng vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm. Đĩa tẩm 30 mg cefaclor phải tạo ra đường kính vòng vô khuẩn như sau :

Vi khuẩn	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
E. coli ATCC 25922	23 - 27
S. aureus ATCC 25923	27 - 31
H. influenzae ATCC 49766*	25 - 31

\* Thử nghiệm này sử dụng môi trường Haemophilus test medium (HTM).

Phương pháp pha loãng : Phương pháp pha loãng chuẩn mực (pha loãng trong plate, pha loãng trong thạch) hoặc phương pháp tương đương, dùng bột cefaclor. Trị số MIC có được nên biện luận theo tiêu chuẩn sau :

MIC (mg/mL)	Đọc kết quả
-------------	-------------



<= 8	Nhạy cảm
16	Trung gian
>= 32	Kháng

Giống như kỹ thuật khuếch tán chuẩn mực, kỹ thuật pha loãng đòi hỏi phải sử dụng các chủng vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm. Bột cefaclor chuẩn mực phải cho kết quả MIC với các trị số sau :

Vi khuẩn	MIC (mg/mL)
S. aureus ATCC 29213	1 - 4
E. coli ATCC 25922	1 - 4
E. faecalis ATCC 29212	> 32
H. influenzae ATCC 49766*	1 - 4

\*Thử nghiệm pha loãng trong plate sử dụng môi trường Haemophilus Test Medium (HTM).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Cefaclor được hấp thu rất tốt khi uống ở tình trạng đói. Tổng số thuốc được hấp thu giống nhau dù bệnh nhân dùng lúc đói hay lúc no, tuy nhiên khi dùng chung với thức ăn nồng độ đỉnh chỉ đạt được 50%-70% so với nồng độ đỉnh đạt được khi bệnh nhân nhịn đói và đạt được chậm hơn khoảng 45-60 phút. Khi uống ở tình trạng đói, sau khi dùng liều 250 mg, 500 mg, 1 g, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh tương ứng là 7, 13, và 23 mg/L, đạt được sau 30-60 phút. Khoảng 60-85% lượng thuốc được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 8 giờ, một phần lớn thuốc được thải trừ trong 2 giờ đầu. Trong khoảng 8 giờ này, nồng độ đỉnh trong nước tiểu tương ứng sau khi uống 250 mg, 500 mg, 1 g đạt được là 600, 900, và 1.900 mg/L. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết thanh ở người bình thường khoảng 1 giờ (từ 0,6 đến 0,9). Ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, thời gian bán hủy thường kéo dài hơn một chút. Ở người suy giảm hoàn toàn chức năng thận, thời gian bán hủy trong huyết thanh của dạng thuốc ban đầu là 2,3 đến 2,8 giờ. Đường thải trừ thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng chưa được xác định. Lọc máu làm giảm thời gian bán hủy của thuốc khoảng 25-30%.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cefaclor được chỉ định cho các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm sau đây:

- Viêm tai giữa do S. pneumoniae, H. influenzae, Staphylococci, S. pyogenes, (Streptococcus beta tán huyết nhóm A) và M. catarrhalis.
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, kể cả viêm phổi, gây ra do S. pneumoniae, H. influenzae, S.

pyogenes (Streptococcus beta tán huyết nhóm A) và M. catarrhalis.

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, kể cả viêm họng và viêm amidan gây ra do S. pyogenes (Streptococcus beta tán huyết nhóm A) và M. catarrhalis.

Lưu ý : Penicillin là thuốc thường được chọn để điều trị và phòng ngừa nhiễm khuẩn do Streptococcus, gồm cả điều trị dự phòng thấp khớp. Hội Tim Hoa Kỳ đã đề nghị sử dụng amoxicillin như là một thuốc chuẩn mực để dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trong các thủ thuật nha khoa, các thủ thuật tại miệng và đường hô hấp trên, penicillin V có thể được chấp nhận là thuốc thay thế để phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết do Streptococcus ở đường tai mũi họng ; tuy nhiên hiện nay chưa có các số liệu chắc chắn về hiệu quả của cefaclor trong phòng ngừa thấp khớp hoặc viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

- Nhiễm khuẩn tiết niệu bao gồm viêm bể thận và viêm bàng quang do E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp, và tụ cầu coagulase âm tính.

Lưu ý : Cefaclor có hiệu quả trong nhiễm khuẩn tiết niệu kể cả cấp tính lẫn mạn tính.

- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do S. aureus và S. pyogenes (Streptococcus beta tán huyết nhóm A)

- Viêm xoang

- Viêm niệu đạo do lậu cầu

Nên nuôi cấy và làm kháng sinh đồ để xác định tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh với cefaclor.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trước khi áp dụng phương pháp điều trị với cefaclor, cần hỏi kỹ xem trước đây bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với cefaclor, cephalosporin, penicillin hoặc các thuốc khác không. Nếu phải dùng cefaclor cho các bệnh nhân nhạy cảm với penicillin, nên cẩn thận vì đã ghi nhận có phản ứng dị ứng chéo bao gồm phản ứng chéo phản vệ giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam.

Nếu có phản ứng dị ứng với cefaclor, nên ngưng thuốc. Khi cần thiết, phải điều trị bệnh nhân với các loại thuốc thích hợp : các amin co mạch, kháng histamin hoặc corticosteroid.

Các kháng sinh bao gồm cefaclor nên được dùng cẩn thận cho các bệnh nhân đã có một dạng dị ứng nào đó, đặc biệt là dị ứng với thuốc.

Viêm kết tràng giả mạc đã được báo cáo xảy ra với hầu hết các kháng sinh phổ rộng (bao gồm các macrolide, các penicillin bán tổng hợp, và các cephalosporin). Vì vậy việc cân nhắc chẩn đoán bệnh nhân bị tiêu chảy khi dùng kháng sinh rất quan trọng.

Chứng viêm kết tràng này có thể từ nhẹ đến nặng đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Thể nhẹ thường chỉ cần ngưng thuốc. Thể trung bình đến nặng cần đến các biện pháp điều trị thích hợp.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát : Sử dụng cefaclor dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, cần có các biện pháp điều trị thích hợp.

Đã có báo cáo cho thấy phản ứng Coombs trực tiếp dương tính có thể xảy ra trong quá trình điều trị với các kháng sinh cephalosporin. Cần biết rằng kết quả dương tính có thể là do thuốc, thí dụ trong các nghiên cứu về huyết học hay trong các test thử phản ứng chéo khi cần truyền máu có sử dụng antiglobulin ở các vị trí thứ yếu, hoặc áp dụng thử nghiệm Coombs trên trẻ sơ sinh có mẹ dùng các kháng sinh cephalosporin trước khi sinh.

Cẩn thận khi dùng cefaclor cho bệnh nhân có chức năng thận suy giảm nặng. Vì thời gian bán hủy của cefaclor ở bệnh nhân vô niệu là 2,3-2,8 giờ, nên thường không điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nặng hay trung bình. Vì chưa có nhiều kinh nghiệm lâm sàng trong việc sử dụng cefaclor cho những trường hợp này, nên cần theo dõi trên lâm sàng và kết quả xét nghiệm thật cẩn thận.

Nên thận trọng khi kê toa kháng sinh, bao gồm cephalosporin cho bệnh nhân có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm kết tràng.

Sử dụng cho trẻ em : Tính an toàn và hiệu quả của cefaclor ở trẻ em dưới 1 tháng tuổi chưa được biết.

Tác động của thuốc trên các xét nghiệm cận lâm sàng : Bệnh nhân dùng cefaclor có thể có dương tính giả đối với xét nghiệm glucose nước tiểu khi thử với dung dịch Benedict và Fehling, viên Clinitest, nhưng sẽ không có dương tính giả khi dùng Testape (Glucose Enzymatic Test Strip, USP, Lilly).

Có một vài báo cáo cho thấy tác dụng kháng đông tăng khi dùng đồng thời cefaclor và chất kháng đông đường uống (xem phần Tác dụng ngoại ý).

Cũng như các kháng sinh nhóm b-lactam khác, probenecid ức chế sự bài tiết cefaclor qua đường thận.

Tính gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng khả năng sinh sản : Chưa có các nghiên cứu để xác định tính gây ung thư và đột biến. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản cho thấy không có bằng chứng dấu hiệu tổn hại khả năng sinh sản.

## **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu về sinh sản thực hiện ở chuột nhắt và chuột cống với liều gấp 12 lần liều dùng cho người và ở chồn sương với liều gấp 3 lần liều tối đa cho người không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hay nguy hại cho bào thai do cefaclor. Tuy nhiên các công trình nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ trên phụ nữ có thai còn chưa đầy đủ. Vì các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, chỉ nên dùng thuốc này trên phụ nữ có thai nếu thật cần thiết.

Chuyển dạ và sinh nở : Ảnh hưởng của cefaclor đối với chuyển dạ và sinh nở chưa được biết.

## LÚC NUÔI CON BÚ

Một lượng nhỏ cefaclor được tìm thấy trong sữa mẹ sau khi dùng thuốc với liều 500 mg. Nồng độ trung bình trong sữa là 0.18, 0.21, 0.16 mg/L tương ứng với các thời điểm 2, 3, 4 và 5 giờ. Sau 1 giờ nồng độ trong sữa rất ít, chỉ ở dạng vết. Ảnh hưởng trên trẻ bú mẹ chưa được biết. Cần thận khi dùng cefaclor ở các bà mẹ đang cho con bú.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Sau đây là những tác dụng phụ có liên quan đến việc sử dụng cefaclor.

Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo xuất hiện trong khoảng 1,5% bệnh nhân, dưới dạng nổi ban dạng sởi (1/100 trường hợp). Ngứa, mề đay, phản ứng Coombs dương tính xảy ra với tỉ lệ thấp hơn chưa đến 1/200 trường hợp cho mỗi loại. Các trường hợp xuất hiện phản ứng giống bệnh huyết thanh đã được báo cáo trong một vài trường hợp sử dụng cefaclor. Các đặc trưng của phản ứng này gồm hồng ban đa dạng, nổi ban và các biểu hiện khác trên da đi kèm với viêm khớp/ đau khớp, có sốt hoặc không sốt. Các phản ứng này khác với bệnh huyết thanh cổ điển ở chỗ hiếm khi kèm theo nổi hạch bạch huyết và protein niệu, không có phức hợp miễn dịch trong máu, và không để lại di chứng. Đôi khi có thể có từng triệu chứng riêng lẻ, nhưng đó không phải là biểu hiện của phản ứng giống bệnh huyết thanh. Trong khi các cuộc nghiên cứu kỹ càng thêm nữa đang được tiến hành, phản ứng giống bệnh huyết thanh hình như là do phản ứng quá mẫn, và thường xảy ra hơn trong và sau khi điều trị cefaclor lần 2 (hoặc những lần sau nữa). Những phản ứng này được báo cáo thường thấy ở trẻ em hơn là người lớn, với tỷ lệ từ 1/200 (0,5%) trong một thử nghiệm tập trung đến 2/8346 (0,024%) trong toàn bộ các thử nghiệm lâm sàng (tỷ lệ ở trẻ em trong các thử nghiệm lâm sàng là 0,055%) đến 1/38000 (0,003%) trong các báo cáo ngẫu nhiên. Các dấu hiệu và triệu chứng thường xảy ra một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần trong vài ngày sau khi ngừng thuốc. Cũng có trường hợp bệnh nhân phải nhập viện vì những phản ứng này nhưng thời gian nằm viện thường ngắn (trung bình từ 2 đến 3 ngày, theo báo cáo của các nghiên cứu theo dõi sau khi đưa thuốc ra thị trường). Ở những bệnh nhân cần phải nhập viện, các triệu chứng có thể từ nhẹ đến nặng, phần lớn các triệu chứng nặng xảy ra ở trẻ em. Thuốc kháng histamine và glucocorticoid giúp giải quyết các dấu hiệu và triệu chứng. Không có báo cáo về các di chứng trầm trọng.

Các phản ứng quá mẫn nặng hơn, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và phản ứng phản vệ, hiếm khi xảy ra. Triệu chứng giống choáng phản vệ có thể biểu hiện bằng các phản ứng riêng lẻ bao gồm phù mạch, mệt mỏi, phù (phù mắt và chi), khó thở, dị cảm, ngất, hoặc giãn mạch. Phản ứng phản vệ có thể xảy ra phổ biến hơn ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicillin. Các phản ứng quá mẫn có thể kéo dài trong vài tháng nhưng rất hiếm.

Triệu chứng tiêu hóa xảy ra trong khoảng 2,5% bệnh nhân, thường là tiêu chảy (1/70 trường hợp). Chứng viêm kết tràng giả mạc có thể xuất hiện cả trong và sau quá trình điều trị bằng thuốc kháng sinh. Buồn nôn và nôn ít khi xảy ra. Cũng giống như một số penicillin và cephalosporin khác, viêm gan nhẹ và vàng da ứ mật cũng được báo cáo xảy ra rất ít.

Các tác dụng khác cho là liên quan đến trị liệu bằng kháng sinh bao gồm chứng tăng bạch cầu ưa eosine (1/50 bệnh nhân), ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo (< 1/100 bệnh nhân), hiếm khi có giảm tiểu cầu và viêm thận kẽ có hồi phục.

Các tác dụng khác không chắc có liên quan đến thuốc, bao gồm :

Hệ thần kinh trung ương : Tăng động thể hồi phục, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực cơ, chóng mặt, ảo giác, ngủ gà, có được báo cáo nhưng rất ít.

Những bất thường tạm thời về các xét nghiệm lâm sàng cũng đã được báo cáo mặc dầu nguyên nhân chưa được xác định rõ ràng, chúng cũng được nêu ra như những thông tin để bác sĩ tham khảo :

Gan : tăng nhẹ AST (SGOT), ALT (SGPT) hoặc phosphatase kiềm (1/40).

Cơ quan tạo máu : Giống như các kháng sinh họ b-lactam khác, tăng tế bào lympho huyết, giảm bạch cầu tạm thời, và hiếm hơn thiếu máu do tán huyết, thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính có thể hồi phục có ý nghĩa trên lâm sàng.

Cũng có những báo cáo về sự gia tăng thời gian prothrombin có hoặc không có xuất huyết lâm sàng ở bệnh nhân dùng đồng thời cefaclor và coumadin.

Thận : tăng nhẹ BUN hay creatinine huyết thanh (ít hơn 1/500) hoặc kết quả nước tiểu bất thường (ít hơn 1/200).

Một số cephalosporin có thể gây bộc phát cơn động kinh, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận khi không được giảm liều. Nếu xuất hiện cơn động kinh do dùng thuốc, nên ngưng thuốc. Có thể điều trị chống co giật nếu trên lâm sàng thấy cần thiết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cefaclor được sử dụng bằng đường uống.

**Người lớn :** Liều thông thường là 250 mg mỗi 8 giờ. Đối với viêm phổi và viêm phế quản, dùng 250 mg, 3 lần mỗi ngày. Đối với viêm xoang, dùng 250 mg, 3 lần mỗi ngày trong 10 ngày. Đối với nhiễm khuẩn trầm trọng hơn (như viêm phổi) hoặc nhiễm khuẩn do các vi khuẩn khác ít nhạy cảm hơn, có thể tăng liều gấp đôi. Liều 4g/ngày đã được dùng một cách an toàn cho người bình thường trong vòng 28 ngày, tuy nhiên liều tổng cộng hàng ngày không nên vượt quá lượng này. Để điều trị viêm niệu đạo cấp do lậu cầu ở nam và nữ, dùng một liều duy nhất 3 g, phối hợp với 1 g probenecid.

**Trẻ em :** Liều thông thường là 20 mg/kg/ngày, chia ra mỗi 8 giờ. Đối với viêm phế quản và viêm phổi, dùng liều 20 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần. Đối với các nhiễm khuẩn trầm trọng hơn, viêm tai giữa, và nhiễm khuẩn do vi khuẩn ít nhạy cảm nên dùng liều 40 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần uống. Liều tối đa là 1 g/ngày.

Cách dùng cefaclor dạng dung dịch treo :

Liều 20 mg/kg/ngày :

Ghi chú : muỗng café  
(mcf)

Trọng lượng trẻ	Loại 125 mg/5 mL	Loại 250 mg/5 mL
9 kg	1/2 mcf, 3 lần/ngày	
18 kg	1 mcf, 3 lần/ngày	1/2 mcf, 3 lần/ngày

Liều 40 mg/kg/ngày :

Trọng lượng trẻ	Loại 125 mg/5 mL	Loại 250 mg/5 mL
9 kg	1 mcf, 3 lần/ngày	1/2 mcf, 3 lần/ngày
18 kg		1 mcf, 3 lần/ngày

Điều trị viêm tai giữa và viêm họng, tổng liều hàng ngày có thể chia làm 2 lần, cách 12 giờ/lần theo cách dùng sau :

Viêm họng : 20  
mg/kg/ngày

Trọng lượng trẻ	Loại 187 mg/5 mL	Loại 375 mg/5 mL
9 kg	1/2 mcf, 2 lần/ngày	
18 kg	1 mcf, 2 lần/ngày	1/2 mcf, 2 lần/ngày

Viêm tai giữa : 40  
mg/kg/ngày

9 kg	1 mcf, 2 lần/ngày	1/2 mcf, 2 lần/ngày
18 kg		1 mcf, 2 lần/ngày

Cefaclor có thể dùng cho bệnh nhân suy thận, trong trường hợp này thường không cần điều chỉnh liều (xin xem phần Thận trọng lúc dùng).

Trong điều trị nhiễm khuẩn do Streptococcus beta tán huyết, nên dùng Cefaclor ít nhất 10 ngày.

#### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu và triệu chứng : Các triệu chứng ngộ độc khi dùng cefaclor có thể gồm : buồn nôn, nôn, đau thượng vị, tiêu chảy. Mức độ đau thượng vị và tiêu chảy phụ thuộc vào liều lượng. Nếu có thêm các triệu chứng khác, có thể là do phản ứng thứ phát của một bệnh tiềm ẩn, của phản ứng dị ứng hay tác động của chứng ngộ độc khác kèm theo.

Điều trị : Để điều trị quá liều, cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác giữa các loại thuốc, dược động học bất thường của bệnh nhân. Ngoại trừ trường hợp uống liều gấp 5 lần liều bình thường, không cần thiết phải áp dụng biện pháp rửa dạ dày.

Bảo vệ đường hô hấp của bệnh nhân, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân, khí máu, chất điện giải trong huyết thanh v.v. Có thể làm giảm sự hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa bằng than hoạt tính. Trong nhiều trường hợp, biện pháp này có hiệu quả hơn gây nôn hoặc rửa dạ dày. Cân nhắc xem nên dùng than hoạt tính thay cho rửa dạ dày hay phải kết hợp cả hai. Dùng nhiều liều liên tiếp than hoạt tính có thể làm gia tăng sự đào thải thuốc đã được hấp thu. Cần bảo vệ đường hô hấp của người bệnh khi áp dụng phương pháp rửa dạ dày hay dùng than hoạt tính. Các biện pháp khác như dùng thuốc lợi tiểu mạnh, thẩm phân phúc mạc, lọc máu, thẩm tách máu bằng than hoạt, chưa được xác định là có hiệu quả trong điều trị quá liều cefaclor.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng, 59°-86°F (15°-30°C).

Nên cất thuốc ở dạng dung dịch treo đã pha trong tủ lạnh. Vặn nắp chặt và lắc kỹ trước khi dùng. Có thể cất giữ thuốc trong 14 ngày mà hiệu lực giảm không đáng kể. Sau 14 ngày, bỏ phần thuốc còn thừa đi.

## **91. CECLOR CD**

ELI LILLY

viên nén phóng thích chậm 375 mg : hộp 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên

Cefaclor monohydrate, tương đương Cefaclor

375 mg

### **DƯỢC LỰC**

In vitro, tính chất diệt khuẩn của Ceclor CD là do bởi cefaclor. Các thử nghiệm in vitro cho thấy cephalosporin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp thành tế bào. Cefaclor

không bị ảnh hưởng bởi enzym b-lactamase, do đó cefaclor diệt được những vi khuẩn tiết enzym b-lactamase kháng với penicillin và một số cephalosporin. Ceclor CD đã chứng minh hiệu quả diệt khuẩn cả trên lâm sàng và in vitro đối với các vi khuẩn sau :

Vi khuẩn gram dương :

*Staphylococcus aureus* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase)

*Staphylococcus epidermidis* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (liên cầu nhóm A).

Ghi chú : Cefaclor không nhạy cảm với chủng tụ cầu kháng Methicillin.

Vi khuẩn gram âm :

*Haemophilus parainfluenzae*

*Haemophilus influenzae* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase)

*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase)

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

Mặc dầu hiệu quả trên lâm sàng chưa được xác định, nhưng in vitro, cefaclor nhạy cảm với các vi khuẩn sau:

Vi khuẩn gram âm :

*Citrobacter diversus*

*Neisseria gonorrhoeae*

Vi khuẩn kỵ khí :

*Propionibacterium acnes*

Các chủng *Bacteroides* (ngoại trừ *Bacteroides fragilis*)

*Peptococci*

*Peptostreptococci*

Ghi chú : *Pseudomonas* sp, *Acinetobacter calcoaceticus*, hầu hết các chủng enterococci,

*Enterobacter* sp, *Proteus indol* dương tính và *Serratia* sp đề kháng với cefaclor.

**Thử nghiệm kháng sinh đồ :**

Phương pháp khuếch tán : Các phương pháp định lượng yêu cầu phải đo đường kính vòng vô khuẩn để ước tính độ nhạy cảm của kháng sinh. Đây là phương pháp được Ủy Ban Quốc Gia về Chuẩn Mực Xét Nghiệm Lâm Sàng (NCCLS) của Hoa Kỳ chấp thuận. Phương pháp này đề nghị dùng đĩa kháng sinh cefaclor để đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn. Biện luận kết quả dựa vào đường kính vòng vô khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của cefaclor. Kết quả kháng sinh đồ với một đĩa kháng sinh chuẩn duy nhất chứa 30 mg cefaclor sẽ được biện luận theo những tiêu chuẩn sau :



Đường kính vòng vô khuẩn (mm)	Biện luận kết quả
>= 18	(S) Nhạy cảm
15 - 17	(I) Trung gian
<= 14	(R) Đề kháng

Khi thử nghiệm với *H. influenzae*\*

Đường kính vòng vô khuẩn (mm)	Biện luận kết quả
>=20	(S) Nhạy cảm
17 - 19	(I) Trung gian
<= 16	(R) Đề kháng

\* Thử nghiệm này sử dụng môi trường cấy Haemophilus test medium (HTM).

Kết quả "nhạy cảm" nghĩa là vi khuẩn gây bệnh có thể bị ức chế với nồng độ kháng sinh đạt được trong máu. Kết quả "trung gian" nghĩa là vi khuẩn nhạy cảm khi dùng kháng sinh liều cao hoặc khi các vùng bị nhiễm khuẩn như các tổ chức, dịch cơ thể (ví dụ : nước tiểu) đạt được nồng độ kháng sinh cao. Kết quả "đề kháng" cho thấy nồng độ kháng sinh đạt được không thể ức chế được vi khuẩn và nên chọn kháng sinh khác.

Các phương pháp chuẩn mực yêu cầu phải sử dụng các vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm. Với đĩa tẩm 30 mg cefaclor phải tạo được đường kính các vòng vô khuẩn như sau :

Vi khuẩn	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	23 - 27
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	27 - 31
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766*	25 - 31

\* Thử nghiệm này sử dụng môi trường cấy Haemophilus test medium (HTM).

Ngoài *M. catarrhalis* và *H. influenzae*, các vi khuẩn khác có thể thử nghiệm với đĩa tẩm cephalothin 30 mg hoặc bằng phương pháp pha loãng. Dùng Ceclor CD mang lại hiệu quả đáp ứng thỏa đáng về lâm sàng cũng như về vi khuẩn học trong hầu hết các trường hợp nhiễm *M. catarrhalis*, không cần dựa vào kết quả đo đường kính vòng vô khuẩn, do vậy, ít khi dùng cefaclor để thử nghiệm độ nhạy cảm trên vi khuẩn này. Nên thử nghiệm *H. influenzae* với đĩa

tẩm cefaclor trên môi trường Mueller-Hinton chocolate và biện luận kết quả theo các tiêu chuẩn đã nêu ở trên. Haemophilus influenzae cũng có thể thử nghiệm trên môi trường Haemophilus test medium (HTM) và sử dụng các tiêu chuẩn do NCCLS đề nghị để biện luận kết quả như sau :

Đường kính vòng vô khuẩn (mm)	Biện luận kết quả
$\geq 24$	(S) Nhạy cảm
19 - 23	(I) Trung gian
$\leq 18$	(R) Đề kháng

Phương pháp pha loãng : Các phương pháp pha loãng trong thạch và canh thang như NCCLS đề nghị, có thể dùng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu của cefaclor. Kết quả thử nghiệm này được biện luận theo các tiêu chuẩn sau :

Nồng độ ức chế tối thiểu (mg/mL)	Biện luận kết quả
$\leq 8$	(S) Nhạy cảm
16	(I) Trung gian
$\geq 32$	(R) Đề kháng

Giống như các phương pháp khuếch tán chuẩn, phương pháp pha loãng cũng yêu cầu phải dùng các chủng vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm. Dùng bột cefaclor chuẩn sẽ cho kết quả nồng độ ức chế tối thiểu như sau :

Chủng vi khuẩn	Nồng độ ức chế tối thiểu (mg/ml)
E. coli ATCC 25922	1 - 4
S. aureus ATCC 29213	1 - 4
E. faecalis ATCC 29212	$> 32$
H. influenzae ATCC 49766*	1 - 4

\* Các thử nghiệm pha loãng canh thang dùng môi trường cấy Haemophilus test medium (HTM).

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ceclor CD được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa sau khi uống. Mặc dầu Ceclor CD có thể uống

lúc no hoặc lúc đói, tuy nhiên uống lúc no thuốc sẽ được hấp thu tốt hơn. Uống thuốc sau khi ăn một giờ, sinh khả dụng của Ceclor CD trên 90% so với cefaclor. Nếu uống lúc đói thì con số này là 77%. So với Cefaclor (uống lúc đói), nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh của Ceclor CD (đo cả lúc no lẫn lúc đói) đều thấp hơn và đạt đến chậm hơn từ 40 đến 90 phút. Các thuốc ức chế H<sub>2</sub> dùng chung không làm hạn chế sự hấp thu của Ceclor CD. Các thuốc kháng acid chứa hydroxide nhôm hoặc hydroxide magnesium được uống một giờ sau khi dùng Ceclor CD, không ảnh hưởng đến tốc độ nhưng làm giảm 17% mức độ hấp thu của Ceclor CD.

Sau khi dùng liều 375 mg, 500 mg và 750 mg, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh lần lượt là 4, 8 và 11 mg/ml đạt được sau 2,5 đến 3 giờ. Không ghi nhận có sự tích lũy thuốc khi dùng liều hai lần mỗi ngày.

Thời gian bán hủy trung bình trong huyết thanh ở người bình thường khoảng một giờ (từ 0,6 - 0,9 giờ) và không phụ thuộc vào liều dùng. Ở người cao tuổi (trên 65 tuổi) có creatinine máu bình thường, thì nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh có thể cao hơn và diện tích dưới đường cong (AUC) có thể bị ảnh hưởng do giảm nhẹ chức năng thận và không có ý nghĩa trên lâm sàng. Vì vậy, không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường. Không có bằng chứng nào về sự chuyển hóa cefaclor ở người.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ceclor CD được chỉ định trong nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm sau :

- Viêm phế quản cấp và đợt cấp của viêm phế quản mạn do *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase), *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase) và *S. aureus*.
- Viêm họng và viêm amidan do *S. pyogenes* (liên cầu nhóm A). (Penicillin là thuốc thường được chọn để điều trị và phòng ngừa nhiễm khuẩn do liên cầu, kể cả điều trị dự phòng thấp khớp. Nói chung, Ceclor CD điều trị có hiệu quả các trường hợp nhiễm liên cầu ở vùng hầu họng; tuy nhiên, hiện nay chưa có các số liệu đáng kể về hiệu quả của Ceclor CD trong phòng ngừa thấp khớp).
- Viêm phổi do *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase) và *M. catarrhalis* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase).
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng bao gồm viêm bàng quang và vi khuẩn niệu không triệu chứng do *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* và *S. saprophyticus*.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do *S. pyogenes* (liên cầu nhóm A), *S. aureus* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase) và *S. epidermidis* (bao gồm những chủng tiết b-lactamase).

Nên nuôi cấy và làm kháng sinh đồ để xác định vi khuẩn gây bệnh và độ nhạy cảm với cefaclor. Có thể bắt đầu điều trị ngay trong khi chờ đợi các kết quả này, nhưng một khi đã có kết quả kháng sinh đồ, thì phải thay đổi cho phù hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ceclor CD không dùng cho người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cefaclor và các kháng sinh nhóm

cephalosporin khác.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trước khi áp dụng phương pháp điều trị với Ceclor CD, cần hỏi xem trước đây người bệnh có tiền sử phản ứng quá mẫn với cefaclor, cephalosporin, penicillin hoặc các thuốc khác hay không. Thận trọng sử dụng kháng sinh ở người bệnh mẫn cảm với penicillin và nói chung, là ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện dị ứng, nhất là dị ứng với thuốc. Nếu có phản ứng với Ceclor CD thì nên ngừng thuốc ngay. Trường hợp phản ứng nghiêm trọng có thể cần phải dùng đến adrenaline và các biện pháp hồi sức cấp cứu khác.

Viêm ruột kết màng giả gặp ở hầu hết các trường hợp dùng kháng sinh phổ rộng (gồm các nhóm macrolide, penicillin bán tổng hợp và cephalosporin) ; vì vậy việc cân nhắc chẩn đoán bệnh nhân bị tiêu chảy trong khi dùng kháng sinh rất quan trọng. Viêm ruột kết màng giả có thể ở mức độ từ nhẹ đến nặng. Trường hợp nhẹ chỉ cần ngừng thuốc, trường hợp nặng phải cần đến những biện pháp điều trị thích hợp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Sử dụng Ceclor CD dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng vi khuẩn không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận, nếu bị bội nhiễm, phải có các biện pháp điều trị thích hợp.

**Tính gây ung thư, đột biến và vô sinh :** Chưa có các nghiên cứu trên loài vật để xác định khả năng gây ung thư và đột biến của Ceclor CD. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản cho thấy không có bằng chứng gây vô sinh.

**Sử dụng cho trẻ em :** Chưa xác định được tính hiệu quả và độ an toàn trên trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản thực hiện ở chuột nhắt, chuột cống với liều gấp 12 lần và ở loài chồn sương với liều gấp 3 lần liều dùng tối đa cho người không thấy có bằng chứng gây vô sinh hoặc gây nguy hại cho bào thai do cefaclor. Tuy nhiên chưa có đầy đủ các nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu trên loài vật không phải bao giờ cũng có thể suy đoán được đáp ứng của người, nên chỉ dùng thuốc này trên phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

**Chuyển dạ và sinh đẻ :** Chưa nghiên cứu việc dùng Ceclor CD trong thời kỳ chuyển dạ sinh. Chỉ nên dùng thuốc khi thật cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có nghiên cứu về việc dùng Ceclor CD trên đối tượng này. Một lượng nhỏ cefaclor được tìm thấy trong sữa mẹ sau khi dùng một liều 500 mg. Nồng độ trung bình trong sữa là 0.18, 0.21, 0.16 mg/ml tương ứng với các thời điểm sau 2, 3, 4 và 5 giờ. Sau 1 giờ nồng độ trong sữa chỉ ở dạng vết. Ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ chưa được biết. Cẩn thận khi dùng Ceclor CD cho các bà mẹ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Mức độ hấp thu Ceclor CD giảm nếu uống các loại thuốc kháng acid có chứa hydroxide nhôm

hoặc hydroxide magnesium trong vòng 1 giờ sau khi uống Ceclor CD. Các thuốc kháng H<sub>2</sub> không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu thuốc. Cũng như các kháng sinh thuộc nhóm b-lactam khác, probenecid ức chế sự thải trừ Cefaclor qua thận (có lẽ cả với Ceclor CD). Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có tương tác đối với các thuốc khác.

**Các sai lệch đối với kết quả xét nghiệm :** Người bệnh dùng Ceclor CD có thể có kết quả dương tính giả đối với xét nghiệm đường niệu khi thử với các dung dịch Benedict, Fehling hoặc với viên Clinitest, nhưng không ảnh hưởng khi dùng phương pháp Tes-Tape (Glucose Enzymatic Test Strip, USP. Lilly).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đa số các phản ứng phụ của Ceclor CD trong các thử nghiệm lâm sàng đều nhẹ và chỉ thoáng qua. Ngừng thuốc do các phản ứng phụ xảy ra ở 1,7% số người bệnh. Sau đây là các phản ứng phụ được ghi nhận khi dùng Ceclor CD trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ xảy ra các phản ứng thường dưới 1%.

Hệ tiêu hóa : tiêu chảy (3,4%), buồn nôn (2,5%), nôn và khó tiêu.

Phản ứng quá mẫn : Khoảng 1,7% người bệnh có phản ứng nổi ban, nổi mề đay và ngứa. Có gặp một trường hợp (0,03%) phản ứng giống-bệnh-huyết-thanh trong số 3.272 người bệnh dùng Ceclor CD trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát.

Nhiều trường hợp phản ứng giống-bệnh-huyết-thanh đã từng được ghi nhận ở người bệnh dùng cefaclor gồm các triệu chứng như : hồng ban đa dạng, nổi mẩn và các biểu hiện ngoài da khác kèm theo viêm khớp/đau khớp, không hoặc có sốt và khác với bệnh huyết thanh kinh điển ở chỗ ít khi gặp bệnh lý hạch bạch huyết và protein niệu, không có phức hợp miễn dịch lưu hành và các phản ứng này không để lại di chứng. Đôi khi có các triệu chứng đơn thuần xảy ra nhưng không phải là phản ứng giống-bệnh-huyết-thanh. Trong các nghiên cứu tiếp tục thêm sau đó, các phản ứng giống-bệnh-huyết-thanh xuất hiện còn là do quá mẫn cảm và thường dễ xảy ra trong hoặc sau khi dùng liệu trình cefaclor lần thứ hai (hoặc kế tiếp). Các phản ứng này thường xảy ra ở trẻ em hơn là ở người lớn và biến thiên từ 1 trên 200 người bệnh (0,5%) trong một nghiên cứu khu trú ; 2 trên 8346 người bệnh (0,024%) trong các thử nghiệm lâm sàng rộng rãi (với tỉ lệ xảy ra ở trẻ em là 0,055%) và 1 trên 38000 người bệnh (0,003%) theo các báo cáo ngẫu nhiên. Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng thường xảy ra vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần trong vòng vài ngày sau khi ngừng thuốc ; các phản ứng này hiếm khi cần phải nhập viện, thường chỉ kéo dài trong một thời gian ngắn (thời gian nằm viện trung bình 2-3 ngày, dựa trên những kết quả khảo sát sau khi đưa thuốc vào thị trường). Đối với những trường hợp cần vào viện, các triệu chứng thường thấy từ nhẹ đến nặng và thường nặng hơn đối với trẻ em. Các thuốc kháng histamine và corticoid tỏ ra có hiệu quả trong xử trí các dấu hiệu và triệu chứng này. Không có di chứng trầm trọng nào được ghi nhận.

Hệ tạo máu và bạch huyết : tăng bạch cầu ưa eosin.

Hệ tiết niệu sinh dục : Nhiễm candida âm đạo (2,5%) và viêm âm đạo (1,7%).

Sau đây là các phản ứng phụ gặp ở người bệnh dùng Ceclor CD ; chưa rõ có phải do thuốc gây ra hay không :

Hệ thần kinh trung ương : nhức đầu, chóng mặt và ngủ gà.

Gan : Tăng thoái qua SGOT, SGPT và phosphatase kiềm.

Thận : Tăng thoái qua BUN hoặc creatinine.

Các xét nghiệm : Giảm tiểu cầu thoái qua, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu limphô, giảm bạch cầu đa nhân trung tính và kết quả phân tích nước tiểu bất thường.

Ngoài các phản ứng phụ gặp ở người bệnh dùng Ceclor CD được liệt kê ở trên, dưới đây là các phản ứng phụ và những thay đổi xét nghiệm ghi nhận được ở người bệnh dùng cefaclor :

Hồng ban đa dạng, sốt, phản ứng phản vệ (thường dễ xảy ra ở người bệnh có tiền sử dị ứng penicillin), hội chứng Stevens-Johnson, thử nghiệm Coombs trực tiếp dương tính và ngừa bộ phận sinh dục. Các triệu chứng viêm ruột kết màng giả có thể xuất hiện trong hoặc sau khi điều trị bằng kháng sinh. Các phản ứng dạng phản vệ có thể biểu hiện qua các triệu chứng riêng lẻ gồm phù mạch, suy nhược, phù (ở mắt và chi), khó thở, dị giác, ngất hoặc dẫn mạch.

Hiếm khi các triệu chứng quá mẫn kéo dài trong vài tháng.

Các phản ứng sau đây rất ít khi gặp ở người bệnh dùng cefaclor :

Hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm thận kẽ có hồi phục, rối loạn chức năng gan bao gồm ứ mật, thời gian prothrombin kéo dài ở người bệnh dùng cefaclor cùng với warfarin, hưng phấn có hồi phục, căng thẳng, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực cơ, thiếu máu bất sản, tăng bạch cầu hạt và thiếu máu huyết tán.

Ngoài ra còn gặp các phản ứng như ở những người dùng kháng sinh nhóm b-lactam bao gồm : Viêm ruột kết, rối loạn chức năng thận và bệnh lý thận do nhiễm độc.

Một vài kháng sinh nhóm b-lactam có thể gây kích hoạt các cơn động kinh, nhất là ở người bị suy thận không được giảm liều đủ mức. Nếu cơn động kinh xuất hiện liên quan đến việc dùng thuốc, nên ngừng thuốc ngay. Có thể dùng thuốc chống động kinh khi cần thiết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ceclor CD có thể uống lúc đói hoặc lúc no. Tuy nhiên uống lúc no thuốc được hấp thu tốt hơn (xem Dược động học). Viên thuốc không được cắt, nghiền nát hoặc nhai.

Liều khuyên dùng trong viêm họng, viêm amidan, nhiễm khuẩn da và các cấu trúc da là 375 mg, dùng 2 lần trong 24 giờ. Với nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới, liều khuyên dùng là 375 mg, dùng 2 lần trong 24 giờ hoặc 500 mg, dùng mỗi ngày 1 lần. Liều khuyên dùng trong viêm phế quản là 375 mg hoặc 500 mg, dùng 2 lần trong 24 giờ. Với bệnh viêm phổi, liều khuyên dùng là 750 mg, dùng 2 lần trong 24 giờ.

Trong nhiễm khuẩn do *S. pyogenes* (liên cầu nhóm A), liệu trình Ceclor CD nên kéo dài ít nhất là 10 ngày.

Ceclor CD nên được bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15°C đến 30°C (59°F đến 86°F).

### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu và triệu chứng : Các triệu chứng ngộ độc khi dùng quá liều Ceclor CD có thể gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị và tiêu chảy. Mức độ đau vùng thượng vị và tiêu chảy phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng. Nếu có thêm các triệu chứng khác, có thể là do phản ứng thứ phát của một bệnh tiềm ẩn, phản ứng dị ứng hay tác động của chứng ngộ độc khác đi kèm.

Điều trị : Để điều trị quá liều, cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác giữa các loại thuốc, dược động học bất thường của người bệnh.

Bảo đảm đường thở thông, hô hấp hỗ trợ và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì ở mức cho phép các dấu hiệu sinh tồn, các chất khí trong máu, các chất điện giải... Có thể làm giảm sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa bằng cách dùng than hoạt. Trong nhiều trường hợp, biện pháp này có hiệu quả hơn là rửa ruột hoặc gây nôn. Nên cân nhắc việc dùng than hoạt thay cho việc rửa dạ dày hoặc kết hợp cả hai phương pháp. Dùng nhiều liều than hoạt liên tiếp có thể làm gia tăng sự thải trừ các thuốc đã được hấp thu. Cần bảo vệ đường thở của người bệnh khi áp dụng biện pháp rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt.

Dùng thuốc lợi niệu mạnh, thẩm phân màng bụng, thẩm phân tách máu hoặc truyền máu tỏ ra không có hiệu quả trong xử trí quá liều cefaclor.

## 92. CEDAX

SCHERING-PLOUGH

Viên nang 200 mg : vỉ 2 viên, hộp 3 vỉ.

Viên nang 400 mg : vỉ 2 viên, hộp 3 vỉ.

Hỗn dịch 36 mg/ml : chai 30 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ceftibuten dihydrate	200 mg

cho 1 viên	
Ceftibuten dihydrate	400 mg

cho 1 ml hỗn dịch	
Ceftibuten dihydrate	36 mg

## TÍNH CHẤT

### Dược lý học :

Giống như hầu hết các kháng sinh b-lactam, tác động diệt khuẩn của ceftibuten là kết quả của sự ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Do đặc tính của cấu trúc hóa học, ceftibuten bền vững với các b-lactamase. Nhiều vi khuẩn sinh b-lactamase đề kháng với pécicilline hay các céphalosporine có thể bị ức chế bởi ceftibuten.

Ceftibuten-trans hình thành do sự isomere hóa ceftibuten (dạng cis) chỉ có 1/4 - 1/8 hoạt tính của ceftibuten.

### Vi khuẩn học :

Ceftibuten có tính bền vững cao với các pécicillinase và céphalosporinase qua trung gian plasmide. Tuy nhiên chất này không bền vững với một vài céphalosporinase qua trung gian nhiễm sắc thể ở các vi khuẩn như *Citrobacter*, *Enterobacter* và *Bacteroides*. Cũng như những b-lactam khác, ceftibuten không nên sử dụng cho các dòng đề kháng với b-lactam bằng cơ chế tổng quát như qua tính thấm thấu hay các protéine gắn kết pécicilline (PBP) ví dụ như dòng *S. pneumoniae* đề kháng pécicilline. Ceftibuten ưu tiên gắn kết với PBP-3 của *E. coli* là kết quả của sự hình thành các thể sợi ở 1/4 - 1/2 nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và phân giải ở nồng độ gấp 2 lần MIC. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) cho dòng *E. coli* nhạy cảm và đề kháng pécicillinase cũng gần bằng MIC.

Ceftibuten đã được chứng minh in vitro và trên lâm sàng có tác dụng trên hầu hết các dòng vi khuẩn sau :

Gram dương : *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (trừ các dòng đề kháng pécicilline).

Gram âm : *Haemophilus influenzae* (cả hai dòng b-lactamase dương tính và âm tính) ; *Hemophilus para-influenzae* (b-lactamase dương tính và âm tính) ; *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (hầu hết là b-lactamase dương tính) ; *Escherichia coli* ; *Klebsiella* sp. (bao gồm *K. pneumoniae* và *K. oxytoca*) ; *Proteus indol* dương tính (bao gồm *P. vulgaris*) cũng như các loài *Proteus* khác, như *Providencia* ; *P. mirabilis* ; *Enterobacter* sp (bao gồm *E. cloacae* và *E. aerogenes*), *Salmonella* sp ; *Shigella* sp.

Ceftibuten đã chứng minh in vitro có hoạt tính chống lại hầu hết các dòng vi khuẩn sau ; tuy nhiên, vẫn chưa xác định được tính hữu hiệu trên lâm sàng :

Gram dương : *Streptococcus* nhóm C và nhóm G.

Gram âm : *Brucella*, *Neisseria*, *Aeromonas hydrophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia*



rettgeri, Providencia stuartii và các dòng Citrobacter, Morganella và Serratia không đa tiết céphalosporinase qua trung gian nhiễm sắc thể.

Ceftibuten không có hoạt tính trên Staphylococcus, Enterococcus, Acinetobacter, Listeria, Flavobacteria và Pseudomonas spp. Thuốc cho thấy có tác dụng rất ít trên hầu hết các vi khuẩn kỵ khí, bao gồm hầu hết các dòng Bacteroides. Ceftibuten-trans không có hoạt tính trên vi khuẩn in vitro và in vivo với các dòng này.

#### **Thử nghiệm tính nhạy cảm :**

Phương pháp khuếch tán : Các phương pháp định lượng yêu cầu phải đo đường kính vòng vô khuẩn để ước tính độ nhạy cảm của kháng sinh. Ceftibuten được thử nghiệm bằng phương pháp đĩa để đánh giá tính nhạy cảm được mô tả bởi Bauer AW và cộng sự ; Am J Clinical Pathology 1966 ; 45 ; 493, Ủy Ban Quốc Gia về Chuẩn Mực Xét Nghiệm Lâm Sàng, tiêu chuẩn được chấp thuận : tháng tư 1990 và đăng ký liên bang 1974 ; 39 (30 tháng 5) 19182 - 19184. Kết quả nhạy cảm là biện giải sự tương ứng giữa đường kính vòng vô khuẩn thu được từ đĩa xét nghiệm với MIC của ceftibuten.

Kết quả xét nghiệm dùng đĩa kháng sinh chuẩn duy nhất chứa 30 mg ceftibuten sẽ được biện luận theo tiêu chuẩn sau : Đường kính  $\geq 21$  mm là nhạy cảm (S) ; 18-20 mm là nhạy cảm trung gian (MS),  $\leq 17$  mm là đề kháng (R). Kết quả "Nhạy cảm" nghĩa là vi khuẩn gây bệnh có thể bị ức chế với nồng độ kháng sinh thông thường đạt được trong máu. Kết quả "Trung gian" nghĩa là vi khuẩn nhạy cảm khi dùng kháng sinh liều cao hoặc khi các vùng bị nhiễm khuẩn như các mô và dịch cơ thể (như nước tiểu) đạt được nồng độ kháng sinh cao. Kết quả "Đề kháng" cho thấy nồng độ kháng sinh đạt được không thể ức chế được vi khuẩn và nên chọn kháng sinh khác. Các phương pháp chuẩn mực yêu cầu phải sử dụng các vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm. Với đĩa tẩm 30 mg ceftibuten phải tạo được vòng vô khuẩn với đường kính 29-35 mm đối với E. coli ATCC 25922.

Nên sử dụng đĩa 30 mg ceftibuten cho tất cả các xét nghiệm in vitro các mẫu phân lập. Đĩa thủy tinh (céfalotine) để thử nghiệm tính nhạy cảm của céphalosporine không thích hợp vì phổ khác với ceftibuten.

Phương pháp pha loãng : phương pháp được dùng thử nghiệm tính nhạy cảm của Cedax là phương pháp pha loãng của Ủy Ban Quốc Gia về Chuẩn Mực Xét Nghiệm Lâm Sàng. Tiêu chuẩn được chấp thuận : Các phương pháp thử nghiệm tính nhạy cảm bằng phương pháp pha loãng cho vi khuẩn hiếu khí. Thạch Mueller-Hinton hay nước canh cấy Mueller-Hinton điều chỉnh ion là môi trường được khuyến cáo cho các vi khuẩn gây bệnh được cô lập bằng cách thông thường và phát triển nhanh và Haemophilus sp. Máu và các thành phần của máu có thể được thêm vào trong thử nghiệm một số Streptococcus nhất định.

Vi khuẩn có thể được xem là nhạy cảm với ceftibuten nếu giá trị MIC cho ceftibuten là  $\leq 8$  mg/ml, và đề kháng nếu MIC  $\geq 32$  mg/ml. Vi khuẩn có MIC 16 mg/ml là nhạy cảm trung gian. Giống như các phương pháp khuếch tán tiêu chuẩn, các phương pháp pha loãng cũng yêu cầu

sử dụng vi khuẩn chứng ở phòng xét nghiệm. Bột ceftibuten tiêu chuẩn phải cho giá trị MIC trong khoảng 0,125-0,5 mg/ml cho E. coli ATCC 25922 và  $\geq$  32 mg/ml cho S. aureus ATCC 29213.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các loại nhiễm khuẩn do các chủng nhạy cảm :

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, bao gồm các nhiễm khuẩn đặc hiệu sau : viêm họng, viêm amidan và sốt tinh hồng nhiệt ở người lớn và/hoặc trẻ em ; viêm xoang cấp ở người lớn, viêm tai giữa ở trẻ em.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới ở người lớn, bao gồm viêm phế quản, đợt cấp của viêm phế quản mạn và viêm phổi cấp ở bệnh nhân có thể điều trị bằng đường uống, nghĩa là những người nhiễm khuẩn tiên phát mắc phải trong cộng đồng.

Nhiễm khuẩn đường niệu ở trẻ em và người lớn, cả hai trường hợp có và không có biến chứng. Viêm ruột và viêm dạ dày ruột ở trẻ em do Salmonella, Shigella hay E. coli. Không chứng minh được hoạt tính của Cedax với các loài Campylobacter hay Yersinia.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có dị ứng với céphalosporine hay với bất kỳ thành phần nào của Cedax.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thật cẩn thận khi sử dụng các kháng sinh céphalosporine cho bệnh nhân có nghi ngờ hay đã biết chắc là có dị ứng với pénicilline. Khoảng 5% bệnh nhân có tiền sử dị ứng với pénicilline có phản ứng chéo với céphalosporine. Phản ứng quá mẫn cấp trầm trọng (phản vệ) cũng đã được báo cáo trên những bệnh nhân dùng pénicilline và céphalosporine và phản ứng quá mẫn chéo với phản vệ cũng đã xuất hiện. Nếu xuất hiện phản ứng phản vệ với Cedax, ngưng thuốc và dùng các liệu pháp thích hợp. Phản vệ nặng cần cấp cứu thích hợp như dùng adrenaline, truyền dịch, kiểm soát thông khí và cho thở oxygen, kháng histamine, corticoide, các amine tăng huyết áp và theo dõi cẩn thận.

Trong quá trình điều trị với các kháng sinh phổ rộng như Cedax, sự thay đổi hệ sinh thái đường ruột có thể dẫn đến tiêu chảy do dùng kháng sinh, bao gồm viêm đại tràng có giả mạc do độc tố của Clostridium difficile. Bệnh nhân có thể bị tiêu chảy trung bình đến nặng hoặc đôi khi bị tử vong, có hay không có mất nước, trong hay sau quá trình điều trị với kháng sinh. Xem xét chẩn đoán này rất quan trọng ở những bệnh nhân được ghi nhận là có tiêu chảy kéo dài trong khi sử dụng kháng sinh phổ rộng như Cedax.

Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng Cedax ở bệnh nhân suy thận nặng cũng như những bệnh nhân đang làm thẩm phân.

Cedax được thẩm phân một cách dễ dàng. Bệnh nhân thẩm phân nên được theo dõi cẩn thận và nên dùng Cedax ngay khi phẩm phân.

Nên kê toa Cedax cẩn thận ở người có tiền sử bệnh tiêu hóa có biến chứng, đặc biệt là viêm đại tràng mãn.

### **Sử dụng cho trẻ em :**

Chưa xác định được tính an toàn và hữu hiệu của Cedax ở trẻ em nhỏ hơn 6 tháng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ có thai và trong lúc sinh nở. Do các nghiên cứu sinh sản trên thú vật không phải bao giờ cũng có thể suy đoán cho người, nên cần nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra do sự sử dụng Cedax trong những trường hợp lâm sàng trên đối với cả bà mẹ và thai nhi.

Không tìm thấy Cedax trong sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện để nghiên cứu tương tác của Cedax và các yếu tố sau : liều cao thuốc kháng acide aluminium-magnésium hydroxyde, ranitidine và liều duy nhất tiêm tĩnh mạch théophylline. Không có tương tác đáng kể nào xảy ra.

Không biết được tác dụng của Cedax trên nồng độ trong huyết tương cũng như dược động học của théophylline uống. Cho đến nay không có tương tác có ý nghĩa nào đã được báo cáo.

Tương tác thuốc/Thức ăn : Dùng đồng thời với thức ăn không làm ảnh hưởng đến hiệu lực của viên nang Cedax. Tuy nhiên, tốc độ và mức độ hấp thu của Cedax dưới dạng hỗn dịch có thể bị ảnh hưởng khi dùng chung với thức ăn.

Tương tác thuốc/Kết quả xét nghiệm : Không có tương tác hóa học hay xét nghiệm nào được ghi nhận với Cedax. Kết quả dương tính giả trong xét nghiệm Coombs trực tiếp đã được báo cáo trong quá trình sử dụng các céphalosporine khác. Tuy nhiên, các kết quả xét nghiệm dùng tế bào hồng cầu của người khỏe mạnh để xét nghiệm xem Cedax có gây các phản ứng với test Coombs in vitro không cho phản ứng dương tính, ngay cả với nồng độ cao đến 40 mg/ml.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong các thử nghiệm lâm sàng của khoảng 300 bệnh nhân, nói chung Cedax an toàn và được dung nạp tốt với đa số các tác dụng ngoại ý quan sát được có tính chất trung bình và thoáng qua và tỷ lệ xuất hiện là hiếm cho đến rất hiếm.

Tác dụng ngoại ý thường được báo cáo nhiều nhất là trên đường tiêu hóa, bao gồm buồn nôn (<= 3%) và tiêu chảy (3%) và nhức đầu (2%).

Tác dụng ngoại ý được báo cáo hiếm xuất hiện bao gồm khó tiêu, viêm dạ dày, nôn mửa, đau bụng và chóng mặt. Rất hiếm khi Clostridium difficile đi kèm với tiêu chảy từ trung bình đến nặng ; không cần phải nhập viện. Co giật cũng được báo cáo rất hiếm nhưng không nhất thiết là do trị liệu. Tác dụng này đã được báo cáo ở 1 bệnh nhân lớn tuổi mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đang điều trị với nhiều thuốc trong đó có théophylline, đã bị co giật từng cơn 5 ngày sau khi bắt đầu điều trị với Cedax.

Hầu hết các tác dụng ngoại ý đã đáp ứng với điều trị triệu chứng hay giảm đi sau khi ngưng dùng Cedax.

Các bất thường xét nghiệm trên lâm sàng, bao gồm giảm hemoglobin, giảm bạch cầu, tăng bạch

cầu ưa eosine, tăng tiểu cầu được báo cáo xuất hiện rất hiếm. Cũng được báo cáo rất hiếm là sự gia tăng thoáng qua của AST (SGOT), ALT (SGPT) và LDH. Hiếm khi các tác dụng ngoại ý này được xem như là do trị liệu với Cedax.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Cũng giống như những kháng sinh dùng theo đường uống khác, thời gian điều trị nói chung là 5-10 ngày. Đối với những nhiễm khuẩn do Streptococcus pyogenes, nên dùng Cedax tối thiểu là 10 ngày.

Người lớn : Liều khuyến cáo Cedax là 400 mg mỗi ngày. Có thể dùng viên nang Cedax không phụ thuộc vào bữa ăn. Đối với điều trị những chỉ định sau, có thể dùng 400 mg một lần mỗi ngày : Viêm xoang cấp do vi khuẩn, viêm phế quản cấp, cơn bộc phát cấp của viêm phế quản mãn và nhiễm khuẩn đường tiểu có hay không có biến chứng.

Đối với việc điều trị viêm phổi mắc phải trong cộng đồng ở bệnh nhân có thể dùng thuốc theo đường uống, liều khuyến cáo là 200 mg mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân người lớn bị suy thận : Trừ trường hợp hệ số thanh thải créatinine < 50 ml/phút, dược động học của Cedax không bị ảnh hưởng nhiều để cần phải điều chỉnh liều. Nếu thanh thải créatinine trong khoảng 49 đến 30 ml/phút, nên giảm liều hàng ngày xuống còn 200 mg. Với thanh thải créatinine trong khoảng 29 đến 5 ml/phút, liều hàng ngày nên dùng là 100 mg. Nếu lựa chọn phương pháp kéo dài thời gian sử dụng, có thể dùng liều 400 mg Cedax trong 48 giờ (mỗi 2 ngày) cho bệnh nhân có thanh thải créatinine trong khoảng 39-40 ml/phút, và 96 giờ (mỗi 4 ngày) cho bệnh nhân có thanh thải créatinine từ 5-29 ml/phút

Ở bệnh nhân làm thẩm phân 2 hay 3 lần mỗi tuần, có thể dùng một liều 400 mg Cedax duy nhất sau mỗi lần làm thẩm phân.

Trẻ em : Liều khuyến cáo là 9 mg/kg/ngày (tối đa 400 mg mỗi ngày) dưới dạng hỗn dịch uống. Có thể dùng một lần mỗi ngày trong điều trị các chỉ định sau : Viêm họng, có hay không có viêm amidan, viêm tai giữa cấp có chảy mủ và nhiễm trùng đường tiểu có hay không có biến chứng. Đối với viêm ruột cấp do vi khuẩn ở trẻ em, tổng liều mỗi ngày có thể chia làm hai lần với 4,5 mg/kg mỗi 12 giờ.

Trẻ em cân nặng > 45 kg hay > 10 tuổi có thể dùng liều khuyến cáo dành cho người lớn. Có thể dùng hỗn dịch Cedax 1 hay 2 giờ trước hay sau bữa ăn.

### **Pha chế hỗn dịch uống :**

- Chai 60 ml, 15 g bột để pha thuốc chứa 2,16 g ceftibuten : Khi pha chế theo hướng dẫn cho 60 ml hỗn dịch uống có nồng độ ceftibuten 36 mg/ml (180 mg/5 ml).

Lắc mạnh chai để làm tơi bột bên trong, sau đó pha chế hỗn dịch như hướng dẫn.

Cho được sữ : Thêm một lượng nước tổng cộng là 50 ml chia làm hai lần. Lắc mạnh chai sau mỗi lần thêm nước để làm ướt và phân tán hoàn toàn bột thành hỗn dịch.

Người dùng thuốc : Đổ đầy nước vào tách cho đến vạch 50 ml. Cho khoảng một nửa lượng

nước này vào chai và lắc mạnh hỗn hợp để bột được ẩm đều. Sau đó thêm phần nước còn lại vào chai và lắc mạnh hỗn hợp một lần nữa.

- Chai 30 ml, 7,5 g bột để pha thuốc chứa 1,08 g ceftibuten : Khi pha chế theo hướng dẫn cho 30 ml hỗn dịch uống có nồng độ ceftibuten 36 mg/ml (180 mg/5 ml).

Lắc mạnh chai để làm tơi bột bên trong, sau đó pha chế hỗn dịch như hướng dẫn.

Cho được sữ : Thêm một lượng nước tổng cộng là 25 ml chia làm hai lần. Lắc mạnh chai sau mỗi lần thêm nước để làm ướt và phân tán hoàn toàn bột thành hỗn dịch.

Người dùng thuốc : Đổ đầy nước vào tách cho đến vạch 25 ml. Cho khoảng một nửa lượng nước này vào chai và lắc mạnh hỗn hợp để bột được ẩm đều. Sau đó thêm phần nước còn lại vào chai và lắc mạnh hỗn hợp một lần nữa. Lắc chai kỹ trước khi đong thuốc.

### **QUÁ LIỀU**

Không quan sát được biểu hiện ngộ độc nào khi nhầm lẫn dùng Cedax quá liều. Có thể chỉ định rửa dạ dày, tuy nhiên không có chất giải độc nào đối với thuốc này. Có thể loại những lượng đáng kể ra khỏi máu bằng phương pháp lọc máu. Chưa xác định được tính hữu hiệu của việc loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân phúc mạc.

Ở người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh dùng các liều đơn cho đến 2 g Cedax, không quan sát thấy có tác dụng phụ trầm trọng nào và các kết quả xét nghiệm vẫn trong giới hạn bình thường.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2-25 °C (nhiệt độ phòng). Sau khi pha hỗn dịch 36 mg/ml có thể tồn trữ trong 14 ngày trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8 °C.

## **93. CEFAZOLIN MEIJI**

MEIJI SEIKA

c/o NOMURA

Bột pha tiêm 1 g : hộp 10 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Cefazoline	1 g

**DƯỢC LỰC**

**Tác động :**

Cefazolin Meiji là kháng sinh nhóm cephalosporin bán tổng hợp, dùng đường tiêm truyền.

**Vi sinh học :**

In vitro, Cefazolin Meiji có tác động kháng các vi khuẩn sau : Staphylococcus aureus (có hoặc không sản sinh enzym penicillinase), Streptococcus tiêu huyết beta nhóm A và các dòng Streptococci khác: Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae.

**CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm : Nhiễm trùng đường hô hấp, đường tiết niệu-sinh dục, da và mô mềm, đường mật, xương và khớp, nhiễm trùng máu và viêm nội tâm mạc.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với kháng sinh nhóm cephalosporin.

**THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trước khi dùng cefazolin, nên thận trọng hỏi tiền sử quá mẫn với cephalosporin và penicillin. Các thuốc thuộc nhóm cephalosporin nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân mẫn cảm với penicillin.

Các phản ứng quá mẫn trầm trọng cần cấp cứu bằng epinephrine và các thuốc cấp cứu khác. Có một số bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có dị ứng chéo giữa cephalosporin và penicillin. Có báo cáo các trường hợp phản ứng nặng ở bệnh nhân, bao gồm phản vệ khi dùng một trong hai thuốc.

Do đó, bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng dị ứng, đặc biệt với thuốc, nên sử dụng kháng sinh thận trọng.

**Lúc có thai :** Sự an toàn của Cefazolin Meiji để sử dụng trong thai kỳ chưa được nghiên cứu.

**Trong nhi khoa :** Sự an toàn của Cefazolin Meiji để sử dụng cho sơ sinh và trẻ sinh non chưa được nghiên cứu.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng sau đã được báo cáo :

Quá mẫn : sốt do thuốc, nổi mẩn, ngứa âm hộ và tăng bạch cầu ái toan.

Huyết học : giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thử nghiệm Coombs trực tiếp và gián tiếp dương tính.

Gan thận : tăng thoái qua SGOT, SGPT, BUN và phosphate kiềm mà không thấy dấu hiệu lâm sàng suy gan và suy thận.

Tiêu hóa : buồn nôn, chán ăn, nôn, tiêu chảy, nấm candida miệng.

Một số tác dụng ngoại ý khác : đau tại nơi tiêm bắp, đôi khi chai cứng. Viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm cũng được ghi nhận. Các phản ứng khác bao gồm ngứa hậu môn và sinh dục, nhiễm candida sinh dục, viêm âm đạo.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 1-4 g mỗi ngày chia ra nhiều lần cách nhau mỗi 6-12 giờ.

Trẻ em : 25-50 mg/kg thể trọng/ngày chia ra nhiều lần cách nhau mỗi 6-8 giờ.

Cefazolin Meiji có thể dùng đường tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch sau khi pha. Để pha Cefazolin Meiji, có thể dùng dung môi là nước cất pha tiêm hay sodium chloride 0,9%. Lượng dung môi có thể là 2,5 ml cho lọ 1 g.

## 94. CELESTAMINE

SCHERING-PLOUGH

Viên nén : vỉ 20 viên, hộp 1 vỉ - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Bétaméthasone	0,25 mg
Dexchlorphéniramine maléate	2 mg

### DƯỢC LỰC

Viên nén Celestamine phối hợp hai tác động kháng viêm và kháng dị ứng của corticoide là bétaméthasone, một dẫn xuất của prednisolone và tác động kháng histamine của dexchlorphéniramine maléate.

Phối hợp bétaméthasone và dexchlorphéniramine maléate cho phép giảm liều corticoide mà vẫn thu được hiệu quả tương tự khi chỉ dùng riêng corticoide đó với liều cao hơn.

### CHỈ ĐỊNH

Viên nén Celestamine được chỉ định trong những trường hợp phức tạp của dị ứng đường hô hấp, dị ứng da và mắt, cũng như những bệnh viêm mắt cần chỉ định hỗ trợ bằng corticoide toàn thân.

Các trường hợp tiêu biểu bao gồm dị ứng phấn hoa hay bụi trầm trọng, hen phế quản nặng, viêm mũi dị ứng kinh niên, viêm da dị ứng (eczéma), viêm da tiếp xúc, các tương tác thuốc và bệnh huyết thanh.

Các chứng viêm mắt bao gồm viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm thể mi không có u hạt, viêm mống mắt - thể mi, viêm màng mạch, viêm màng mạch - võng mạc và viêm màng mạch nho.

Viên nén Celestamine kiểm soát sự tiết dịch rỉ và viêm của các chứng bệnh ở mắt, do đó giúp

bảo tồn sự phối hợp hoạt động đồng nhất của mắt trong khi vẫn cho phép điều trị nhiễm trùng đặc hiệu hay những nguyên do khác bằng phương pháp điều trị thích hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định viên nén Celestamine cho bệnh nhân bị nhiễm nấm toàn thân, trẻ sơ sinh và trẻ thiếu tháng, bệnh nhân đang dùng thuốc IMAO và trên những người có quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc hay với những thuốc có cấu trúc tương tự.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bétaméthasone :

- Nên điều chỉnh liều khi diễn tiến bệnh được giảm bớt hay gia tăng, theo đáp ứng riêng biệt của từng bệnh nhân với phương pháp điều trị hay khi bệnh nhân có thêm các stress về cảm xúc hay về thể chất như nhiễm trùng nặng, phẫu thuật hay chấn thương. Có thể cần theo dõi đến 1 năm sau khi ngưng quá trình điều trị bằng corticoide liều cao hay dùng kéo dài.
- Nên dùng liều thấp nhất có thể được để kiểm tra tình trạng bệnh. Trước khi ngưng thuốc nên giảm liều từ từ.
- Tác động của corticoide được gia tăng ở bệnh nhân nhược giáp hay bệnh nhân xơ gan.
- Nên cẩn thận khi dùng corticoide cho bệnh nhân herpes simplex mắt vì có khả năng gây thủng giác mạc.
- Các chứng loạn trí có thể xuất hiện khi trị liệu bằng corticoide. Các chứng không cân bằng về xúc cảm hay khuynh hướng loạn tâm thần có sẵn có thể bị nặng hơn do sử dụng corticoide.
- Nên cẩn thận khi dùng corticoide trong những trường hợp sau : viêm loét kết tràng không đặc hiệu, nếu có khả năng tiến tới thủng, abcès, hay những nhiễm trùng sinh mủ khác ; viêm túi thừa ; vừa mới nối ruột ; loét dạ dày hoạt động hay tiềm ẩn ; suy thận ; cao huyết áp ; loãng xương ; và nhược cơ nặng. Do các biến chứng từ quá trình trị liệu với corticoide phụ thuộc vào liều lượng và thời gian trị liệu, nên cân nhắc giữa lợi ích trị liệu và nguy cơ có hại trên từng bệnh nhân.
- Corticoide có thể che lấp một vài dấu hiệu của nhiễm trùng và bội nhiễm có thể xuất hiện trong quá trình điều trị. Khi dùng corticoide, sự giảm đề kháng và mất khả năng khu trú nhiễm trùng có thể xảy ra.
- Sử dụng corticoide kéo dài có thể dẫn đến đục thủy tinh thể dưới bao sau (đặc biệt ở trẻ em), glaucome có thể ảnh hưởng đến dây thần kinh thị giác, và có thể thúc đẩy nhiễm trùng thứ phát ở mắt do nấm hoặc do virus.
- Liều trung bình và liều cao corticoide làm tăng huyết áp, giữ muối-nước, và sự đào thải kali. Các tác động này hầu như ít xảy ra với những dẫn xuất tổng hợp trừ khi được dùng với liều cao. Nên cân nhắc chế độ ăn uống hạn chế muối và cung cấp thêm kali. Tất cả corticoide đều làm gia tăng sự đào thải calcium.
- Trong quá trình điều trị với corticoide, bệnh nhân không nên chủng ngừa đậu mùa. Không nên áp dụng các biện pháp miễn dịch cho bệnh nhân đang dùng corticoide, đặc biệt khi dùng với



liều cao do có thể xảy ra biến chứng thần kinh và thiếu đáp ứng kháng thể.

- Nên giới hạn việc điều trị bằng corticoide trên bệnh nhân bị lao tiến triển ở các trường hợp lao cấp hay lao lan tràn, trong những bệnh này corticoide nên được dùng kết hợp với biện pháp kháng lao thích hợp.

- Nếu corticoide được chỉ định trên bệnh nhân mắc lao tiềm ẩn, nên theo dõi chặt chẽ do có thể xuất hiện sự tái kích hoạt căn bệnh. Trong quá trình trị liệu corticoide kéo dài, bệnh nhân nên áp dụng phương pháp hóa dự phòng.

- Điều trị với corticoide có thể làm thay đổi tính di động và số lượng của tinh trùng.

Dexchlorphéniramine maléate :

- Nên dùng cẩn thận viên nén Celestamine cho bệnh nhân mắc chứng glaucome góc hẹp, loét dạ dày hẹp, tắc nghẽn môn vị tá tràng, phì đại tuyến tiền liệt hay tắc nghẽn cổ bàng quang, bệnh tim mạch bao gồm cao huyết áp, cho những người bị gia tăng áp lực nội nhãn hay cường giáp.

Tác động lên khả năng lái xe hay thao tác máy móc : Bệnh nhân nên được lưu ý khi thực hiện những hoạt động cần cảnh giác thần kinh như lái xe hay điều hành các thiết bị, máy móc...

Sử dụng thuốc cho trẻ em : Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của Celestamine ở trẻ dưới 2 tuổi. Nên theo dõi chặt chẽ sự tăng trưởng và phát triển của trẻ em do corticoide có thể làm ảnh hưởng đến tốc độ phát triển và ức chế sự sản xuất corticoide nội sinh ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, đang dùng corticoide với liều làm suy yếu miễn dịch nên được cảnh cáo tránh tiếp xúc với nguồn lây bệnh sởi hay thủy đậu, và nếu bị tiếp xúc, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ.

Sử dụng thuốc cho người già : Các thuốc kháng histamine thông thường có thể gây chóng mặt, an thần và hạ huyết áp ở các bệnh nhân trên 60 tuổi.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sử dụng Celestamine cho phụ nữ mang thai, bà mẹ cho con bú hay phụ nữ ở tuổi có con đòi hỏi phải cân nhắc giữa lợi ích điều trị và khả năng gây nguy hiểm cho bà mẹ và thai nhi hay trẻ sơ sinh. Những trẻ có mẹ dùng nhiều liều corticoide lúc có thai nên được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu suy thượng thận.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Bétaméthasone :

- Dùng đồng thời với phénobarbital, phenytoine, rifampine hay éphédrine có thể làm tăng chuyển hóa corticoide, và do đó giảm tác dụng điều trị.

- Bệnh nhân dùng cả hai thuốc corticoide và estrogène nên được theo dõi về tác động quá mức của corticoide.

- Dùng đồng thời corticoide với các thuốc lợi tiểu làm mất kali có thể dẫn đến chứng hạ kali huyết. Dùng đồng thời corticoide với các glycoside tim có thể làm tăng khả năng gây loạn nhịp hay ngộ độc digitalis đi kèm với hạ kali huyết. Corticoide có thể thúc đẩy khả năng mất kali gây

ra do amphotéricine B. Trên mọi bệnh nhân dùng bất cứ các kết hợp thuốc nào được kể trên, nên kiểm tra kỹ cation chất điện giải trong huyết thanh, đặc biệt là nồng độ kali.

- Dùng đồng thời corticoide với những thuốc chống đông thuộc loại coumarine có thể làm tăng hay giảm tác dụng chống đông, có thể cần phải điều chỉnh liều.
- Tác dụng do kết hợp thuốc kháng viêm không stéroide hay rượu với các glucocorticoide có thể làm tăng tỉ lệ hay mức độ trầm trọng của loét dạ dày-ruột.
- Corticoide có thể làm giảm nồng độ salicylate trong máu. Nên cẩn thận khi phối hợp acétylsalicylique với corticoide trong trường hợp giảm prothrombine huyết.
- Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc tiểu đường khi dùng corticoide cho người mắc bệnh tiểu đường.
- Điều trị đồng thời với glucocorticoide có thể ức chế đáp ứng với somatotropine.

Dexchlorphéniramine maléate :

- Thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) kéo dài và làm tăng tác dụng của các thuốc kháng histamine ; có thể gây chứng hạ huyết áp trầm trọng.

Dùng đồng thời dexchlorphéniramine maléate với rượu, thuốc chống trầm cảm loại tricyclique, barbiturate hay những thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương có thể làm tăng tác dụng an thần của dexchlorphéniramine. Tác động của thuốc chống đông uống có thể bị ức chế bởi các kháng histamine.

Tương tác thuốc với các xét nghiệm cận lâm sàng :

- Corticoide có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm nitroblue tetrazolium tìm sự nhiễm khuẩn và cho kết quả âm tính giả tạo.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bác sĩ nên cảnh giác đến khả năng xảy ra các tác dụng ngoại ý do sử dụng corticoide và kháng histamine, đặc biệt loại tác dụng gây an thần.

Bétaméthasone : các tác dụng ngoại ý do thành phần này của thuốc, cũng giống như những tác dụng ngoại ý khác được báo cáo từ các corticoide khác, có liên quan đến liều lượng và thời gian điều trị. Tuy nhiên, lượng corticoide trong viên thuốc thấp đã làm giảm bớt đi tỉ lệ xảy ra tác dụng phụ.

Các tác dụng ngoại ý được báo cáo bao gồm :

- Rối loạn nước và chất điện giải : giữ natri, mất kali, kiềm máu giảm kali ; giữ nước ; suy tim sung huyết trên những bệnh nhân nhạy cảm ; cao huyết áp.
- Hệ cơ xương : nhược cơ, bệnh cơ do corticoide, giảm khối cơ ; gia tăng triệu chứng nhược cơ trong bệnh nhược cơ nặng ; loãng xương ; gãy lún cột sống ; hoại tử vô khuẩn đầu xương đùi và xương cánh tay ; gãy bệnh lý các xương dài ; đứt dây chằng.
- Hệ tiêu hóa : loét dạ dày có thể gây thủng và xuất huyết sau đó ; viêm tụy, trướng bụng ; viêm loét thực quản.
- Da : làm chậm lành vết thương, teo da, da mỏng manh ; có đốm xuất huyết và mảng bầm máu

; nổi ban đỏ trên mặt ; tăng đổ mồ hôi ; sai lệch các test thử ở da ; các phản ứng như viêm da dị ứng, mề đay, phù mạch thần kinh.

- Thần kinh : co giật ; tăng áp lực nội sọ cùng với phù gai thị (u não giả) thường sau khi điều trị dài hạn ; chóng mặt ; nhức đầu.

- Nội tiết : kinh nguyệt bất thường ; hội chứng giống Cushing ; trẻ em chậm phát triển hay giảm phát triển của phôi bên trong tử cung ; sự không đáp ứng thứ phát thượng thận và tuyến yên, đặc biệt trong những giai đoạn stress như chấn thương, phẫu thuật hay bệnh tật ; giảm dung nạp carbohydrate, làm lộ ra các triệu chứng của bệnh tiểu đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insuline hay các tác nhân hạ đường huyết trên bệnh nhân tiểu đường.

- Mắt : đục thủy tinh thể dưới bao ; tăng áp lực nội nhãn, glaucome ; lồi mắt.

- Chuyển hóa : cân bằng nitơ âm tính do dị hóa protéine.

- Tâm thần : sáng khoái, cảm giác lơ lửng ; trầm cảm nặng cho đến các biểu hiện tâm thần thực sự ; thay đổi nhân cách ; dễ bị kích thích ; mất ngủ.

- Các tác dụng ngoại ý khác : phản ứng giống phản vệ hay quá mẫn và hạ huyết áp hay phản ứng giống như bị sốc.

Dexchlorphéniramine maléate :

Các phản ứng ngoại ý do thành phần này của thuốc cũng giống như những tác dụng ngoại ý được báo cáo với những thuốc kháng histamine thông thường (có tác dụng an thần), và hiếm khi gây độc tính. Cảm giác buồn ngủ nhẹ đến trung bình là tác dụng phụ thường thấy nhất. Các tác dụng phụ của các thuốc kháng histamine có tính an thần thay đổi khác nhau về mức độ và tỷ lệ. Các tác dụng phụ bao gồm những thay đổi về tim mạch, về huyết học (giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết giải), về thần kinh (lú lẫn, ảo giác, run rẩy), tiêu hóa, bí tiểu, tác dụng ngoại ý trên hô hấp và thay đổi tính tình. Tác dụng ngoại ý thông thường nhất bao gồm an thần, buồn ngủ, chóng mặt, rối loạn điều hòa, đau thượng vị, nổi ban, khô miệng và làm đặc chất tiết phế quản.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo bệnh được điều trị, mức độ trầm trọng và đáp ứng của bệnh nhân. Khi có cải thiện, nên giảm dần liều cho đến mức độ duy trì tối thiểu và nên ngưng thuốc ngay khi có thể. Khi các triệu chứng dị ứng hô hấp đã được kiểm soát đầy đủ, nên ngưng từ từ dạng phối hợp và xem xét thay thế bằng một kháng histamine duy nhất.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : Liều khởi đầu được khuyến cáo là 1 đến 2 viên, 4 lần mỗi ngày, sau khi ăn và trước lúc đi ngủ. Không được vượt quá 8 viên mỗi ngày.

Đối với trẻ nhỏ hơn nên điều chỉnh liều tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân hơn là theo tuổi tác hay thể trọng.

Trẻ từ 6 đến 12 tuổi : liều khuyến cáo là 1/2 viên, 3 lần mỗi ngày. Nếu cần thiết tăng thêm liều, tốt hơn nên dùng lúc đi ngủ. Không được vượt quá 4 viên mỗi ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Celestamine là một thuốc kết hợp và do đó, phải cân nhắc độc tính có thể có của mỗi thành phần. Độc tính từ một liều duy nhất Celestamine chủ yếu là do dexchlorphéniramine. Liều gây chết được ước lượng của thuốc kháng histamine dexchlorphéniramine maléate là 2,5-50 mg/kg.

**Triệu chứng:** Các phản ứng quá liều xảy ra với các kháng histamine thông thường (tác dụng an thần) có thể thay đổi từ tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (an thần, ngưng thở, giảm cảnh giác thần kinh, trụy tim mạch), đến kích thích (mất ngủ, ảo giác, run rẩy, co giật), thậm chí gây tử vong.

Các dấu hiệu và triệu chứng khác bao gồm chóng mặt, ù tai, mất điều hòa, nhìn đôi và hạ huyết áp. Ở trẻ em, sự kích thích vượt trội hơn, như là các dấu hiệu và triệu chứng giống atropine (khô miệng, giãn đồng tử, đỏ bừng mặt, sốt và triệu chứng trên đường tiêu hóa). Có thể xuất hiện chứng ảo giác, mất phối hợp và co giật loại động kinh cơn lớn. Ở người lớn, một chu kỳ bao gồm chứng trầm cảm với chứng buồn ngủ và hôn mê, và sau đó là pha kích động dẫn đến co giật đi sau đó là trầm cảm có thể xảy ra.

Một liều duy nhất vượt quá giới hạn của bétaméthasone thường không tạo ra các triệu chứng cấp tính. Ngoại trừ khi dùng thuốc với liều quá cao, việc quá liều glucocorticoïde vài ngày hầu như không gây kết quả nguy hại trừ khi điều này xảy ra với bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt do đang có bệnh hay đang dùng đồng thời thuốc khác có khả năng tương tác gây tác dụng ngoại ý với bétaméthasone.

**Điều trị :** Quá liều cấp : lập tức gây nôn (cho bệnh nhân còn tỉnh) hay rửa dạ dày. Chưa thấy được hiệu quả ích lợi của thẩm phân phúc mạc trong những trường hợp quá liều.

Điều trị quá liều bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Không nên dùng chất kích thích. Có thể dùng thuốc tăng huyết áp để điều trị chứng hạ huyết áp. Các cơn co giật được xử lý tốt nhất với các thuốc làm giảm hoạt động có tác dụng ngắn hạn như thiopental. Duy trì cung cấp nước đầy đủ và kiểm soát chất điện giải trong huyết thanh và trong nước tiểu, đặc biệt chú ý cẩn thận đến sự cân bằng natri và kali. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần thiết.

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ từ 2 đến 30°C.

## **95. CELESTODERM-V**

SCHERING-PLOUGH

Kem bôi ngoài da : ống 15 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 g	
Bétaméthasone valérate tính theo bétaméthasone	1,0 mg
Néomycine sulfate tính theo néomycine	3,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Bétaméthasone valérate có đặc tính kháng viêm, chống ngứa và co mạch.

Hoạt chất corticoide là bétaméthasone được vi phân tán trong thuốc kem bảo đảm sự tiếp xúc hữu hiệu với da và cho tác động khởi phát nhanh chóng.

Néomycine biểu hiện tác động kháng khuẩn tại chỗ kháng lại nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm bao gồm Staphylococcus, các chủng Proteus và Pseudomonas. Thuốc không có tác dụng chống nấm. Néomycine hiếm khi gây phát triển các chủng vi khuẩn đề kháng. Khi dùng ngoài, hoạt chất tương đối không độc và không gây kích ứng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Kem Celestoderm-V được chỉ định làm giảm những biểu hiện viêm của các bệnh da đáp ứng với corticoide khi có biến chứng nhiễm trùng thứ phát do các vi khuẩn nhạy cảm với néomycine hay khi nghi ngờ có khả năng nhiễm trùng do các vi khuẩn trên.

Các chứng bệnh được chỉ định bao gồm : vẩy nến, viêm da tiếp xúc (dermatitis venenata), viêm thần kinh da (liken simplex mạn tính), eczéma (bao gồm eczéma hình đồng tiền, eczéma ở trẻ em, eczéma dị ứng), viêm da tiết bã, viêm da do ánh nắng, viêm da ứ đọng, ngứa vùng hậu môn-sinh dục và ngứa do lão hóa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Kem Celestoderm-V bị chống chỉ định cho những bệnh nhân có tiền sử có phản ứng quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Bất kỳ tác dụng ngoại ý được báo cáo khi dùng corticoide đường toàn thân, bao gồm suy thượng thận, cũng có thể xảy ra với các corticoide dùng tại chỗ, đặc biệt ở trẻ em và trẻ sơ sinh. Sự hấp thu toàn thân của corticoide hay néomycine dùng ngoài sẽ gia tăng nếu điều trị trên một diện tích cơ thể rộng hay băng kín vết thương. Nên tránh sử dụng néomycine trên vết thương hở hay vùng da bị tổn thương. Nên áp dụng các biện pháp đề phòng thích hợp trong những trường hợp này hay trong những trường hợp dùng thuốc dài ngày, đặc biệt đối với trẻ em và trẻ sơ sinh.

Đôi khi việc sử dụng tại chỗ kéo dài các kháng sinh có thể đưa đến sự phát triển của những chủng không nhạy cảm trong đó có nấm. Nếu xảy ra điều này hay nếu có phản ứng nhạy cảm hay bội nhiễm, nên ngưng điều trị Celestoderm-V và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp.

Kem Celestoderm-V không dùng trong nhãn khoa.

Sử dụng cho trẻ em : trẻ em có thể biểu hiện nhạy cảm lớn hơn với những suy giảm trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận do corticoide tại chỗ và với những tác dụng của corticoide ngoại sinh hơn so với bệnh nhân đã trưởng thành vì có sự hấp thu mạnh hơn do tỷ lệ vùng bề mặt da rộng lớn hơn so với trọng lượng cơ thể.

Sự suy giảm trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, hội chứng Cushing, sự chậm tăng trưởng, chậm tăng cân, và tăng áp lực nội sọ đã được báo cáo xuất hiện ở trẻ em dùng corticoide tại chỗ. Các biểu hiện của sự suy thượng thận trên trẻ em bao gồm nồng độ cortisol thấp trong huyết tương và không đáp ứng với kích thích ACTH. Các biểu hiện của tăng áp lực nội sọ bao gồm thóp phồng, nhức đầu và phù gai thị hai bên.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Do tính an toàn của corticoide dùng tại chỗ sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được xác định, thuốc thuộc nhóm này chỉ nên dùng lúc có thai nếu lợi ích trị liệu cao hơn nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi. Các thuốc thuộc nhóm này không nên dùng quá độ với một liều lượng lớn hay với thời gian kéo dài cho phụ nữ mang thai.

Hiện không biết được là lượng corticosteroid dùng tại chỗ được hấp thu vào máu đủ để có thể tìm thấy trong sữa mẹ hay không. Các corticosteroid dùng toàn thân được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng rất nhỏ không có khả năng gây ảnh hưởng bất lợi cho trẻ. Tuy nhiên, khi quyết định tiếp tục điều trị hay ngưng thuốc nên lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc với bà mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng ngoại ý tại chỗ được báo cáo xuất hiện với sự sử dụng corticoide tại chỗ, đặc biệt khi dùng dưới lớp băng dính, bao gồm : rát bỏng, ngứa, kích ứng, khô da, viêm nang, rậm lông, nổi ban dạng trứng cá, ngứa sắc tố, viêm da quanh miệng, viêm da dị ứng do tiếp xúc, lột da, nhiễm trùng thứ phát, teo da, nổi vân da và bệnh hạt kê.

Độc tính trên tai, trên thận và các phản ứng nhạy cảm đã được báo cáo xuất hiện liên quan đến việc sử dụng néomycine tại chỗ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi một lớp mỏng kem Celestoderm-V vào vùng da bị nhiễm, hai hay ba lần mỗi ngày. Nên xác định khoảng cách dùng liều thích hợp tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh. Các trường hợp nhẹ có thể đáp ứng với liều một lần mỗi ngày ; các trường hợp nặng hơn có thể cần bôi thuốc nhiều lần hơn trong ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : sử dụng corticoide tại chỗ quá mức hay kéo dài có thể đè nén hoạt động chức năng tuyến yên-thượng thận, đưa đến kết quả thiếu năng thượng thận thứ phát, và cho các biểu hiện tăng tiết tuyến thượng thận, bao gồm bệnh Cushing.

Néomycine được hấp thu mạnh sau khi dùng tại chỗ, do đó có thể là một tác nhân gây độc thận mạnh. Có thể xuất hiện chứng suy thận cấp.

Điều trị : biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp được chỉ định trong trường hợp quá liều

Celestoderm. Các triệu chứng tăng tiết tuyến thượng thận thường là có hồi phục. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần thiết. Trong trường hợp ngộ độc mãn, nên ngưng thuốc từ từ. Chứng suy thận có thể được điều trị bằng lọc máu. Khi ngưng điều trị với néomycine và áp dụng những biện pháp đặc hiệu điều trị ngộ độc thận, có thể phục hồi được các tổn thương thận.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản tránh nóng.

## **96. CELESTONE**

SCHERING-PLOUGH

Viên nén 0,5 mg : hộp 100 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Bétaméthasone	0,5 mg

### **TÍNH CHẤT**

Bétaméthasone là một dẫn xuất tổng hợp của prednisolone.

### **DƯỢC LỰC**

Bétaméthasone là một corticoide thượng thận có tính kháng viêm. Bétaméthasone có khả năng kháng viêm mạnh, chống viêm khớp và kháng dị ứng, được dùng điều trị những rối loạn có đáp ứng với corticoide.

Là một glucocorticoide, bétaméthasone gây hiệu quả chuyển hóa sâu rộng và khác nhau, đồng thời làm giảm khả năng đề kháng của cơ thể đối với những tác nhân kích thích. Bétaméthasone có hoạt tính glucocorticoide cao và hoạt tính minéralocorticoide thấp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Được sử dụng trong bệnh nội tiết, cơ - xương, rối loạn chất tạo keo, da, dị ứng, mắt, hô hấp, máu, ung thư và những bệnh khác có đáp ứng với điều trị corticoide.

Rối loạn nội tiết tố : thiếu năng vỏ thượng thận sơ cấp hoặc thứ cấp (dùng kết hợp với minéralocorticoide, nếu có thể được) ; tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh ; viêm tuyến giáp không mưng mủ và tăng calci huyết có liên quan đến ung thư.

Rối loạn về cơ - xương : được dùng như một điều trị bổ sung trong thời gian ngắn (giúp cho bệnh nhân khắc phục qua giai đoạn cấp tính và lan tràn) trong chứng thấp khớp do bệnh vẩy nến ; viêm khớp dạng thấp (trong một số trường hợp có thể dùng liều duy trì thấp) ; viêm dính

khớp sống ; viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp ; viêm gân màng hoạt dịch cấp tính không đặc hiệu ; bệnh thống phong ; bệnh thấp cấp tính và viêm màng hoạt dịch.

Bệnh của chất tạo keo : trong thời kỳ lan tràn hoặc trong điều trị duy trì một số trường hợp lupus ban đỏ toàn thân, viêm cơ tim cấp tính do thấp khớp, xơ cứng bì và viêm da-cơ.

Khoa da : bệnh Pemphigus ; viêm da mụn nước dạng herpes ; hồng ban đa dạng nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson) ; viêm da tróc vảy ; u sùi dạng nấm ; bệnh vẩy nến nặng ; eczéma dị ứng (viêm da mẫn tính) và nổi mề đay.

Các trường hợp dị ứng : được dùng trong những trường hợp bị dị ứng nặng hoặc thất bại sau các điều trị thông thường, như là những trường hợp viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc dai dẳng, polyp mũi, hen phế quản (bao gồm suyễn), viêm da tiếp xúc, viêm da dị ứng (viêm da thần kinh), các phản ứng thuốc và huyết thanh.

Mắt : những tiến trình viêm và dị ứng cấp và mãn, trầm trọng liên quan đến mắt và các cấu trúc của mắt như viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, loét mép giác mạc dị ứng, herpes zona ở mắt, viêm mống mắt, viêm mống mắt thể mi, viêm hắc võng mạc, viêm phần trước, viêm màng mạch nho và viêm mạch mạc trước lan tỏa ra sau, viêm dây thần kinh mắt, viêm mắt giao cảm ; viêm võng mạc trung tâm ; viêm thần kinh sau nhãn cầu.

Hô hấp : bệnh sarcoidose có triệu chứng ; hội chứng Loeffler không kiểm soát được bằng các phương pháp khác ; ngộ độc beryllium ; phối hợp với hóa trị liệu trong điều trị bệnh lao phổi cấp và lan tỏa ; tràn khí màng phổi ; xơ hóa phổi.

Máu : giảm tiểu cầu tự phát và thứ phát ở người lớn ; thiếu máu tán huyết tự miễn dịch ; giảm nguyên hồng cầu và thiếu máu do giảm sản do di truyền ; phản ứng với đường tiêm truyền.

Ung thư : điều trị tạm thời ung thư máu và u bạch huyết bào ở người lớn và ung thư máu cấp tính ở trẻ em.

Trạng thái phù : lợi tiểu hoặc làm giảm protéine niệu không gây tăng urê huyết trong hội chứng thận hư nguyên phát hoặc do lupus ban đỏ ; phù mạch.

Các chỉ định khác : lao màng não có tắc nghẽn hoặc nguy cơ tắc nghẽn dưới màng nhện, sau khi đã điều trị bằng hóa liệu pháp kháng lao tương ứng ; viêm đại tràng loét ; liệt Bell's.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Những bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân, phản ứng nhạy cảm với bétaméthasone hoặc với các corticoide khác hoặc với bất cứ thành phần nào của Celestone.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Điều chỉnh liều tùy theo mức độ giảm hoặc tăng bệnh, đáp ứng của từng cơ địa, trong những trường hợp bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng, bị thương hoặc trải qua phẫu thuật. Cần phải giám sát đến 1 năm trong trường hợp ngưng liệu pháp corticoide dài hạn hay ở liều cao.

Corticoide có thể che khuất một vài dấu hiệu của sự nhiễm trùng. Khi sử dụng corticoide, khả năng đề kháng của cơ thể giảm và không có khả năng khu trú nhiễm trùng.

Sử dụng lâu dài corticoide có thể gây đục thủy tinh thể dưới bao (đặc biệt ở trẻ em), bệnh tăng



nhân áp có thể gây nguy hại đến thần kinh mắt và có thể làm tăng các nhiễm trùng nấm hoặc virus thứ phát ở mắt.

Ở liều trung bình và liều cao, corticoide có thể làm tăng huyết áp và tăng giữ muối nước, và tăng bài tiết kali. Những tác động này hầu như ít xảy ra đối với các dẫn xuất tổng hợp ngoại trừ dùng ở liều cao. Nên áp dụng chế độ ăn hạn chế muối và giàu kali. Tất cả corticoide đều làm tăng bài tiết calci.

Không được chủng ngừa đậu mùa trong quá trình điều trị bằng corticoide. Cũng không nên dùng các liệu pháp gây giảm miễn dịch trong liệu pháp corticoide, đặc biệt ở liều cao, vì có khả năng gây các rối loạn thần kinh và làm mất tính đáp ứng của kháng thể. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng corticoide như một liệu pháp thay thế (chẳng hạn trong bệnh Addison) vẫn có thể dùng liệu pháp miễn dịch.

Bệnh nhân dùng những liều corticoide gây giảm đáp ứng miễn dịch cần lưu ý tránh tiếp xúc với nguồn lây bệnh thủy đậu và sởi ; nếu phải tiếp xúc với những môi trường này, cần có ý kiến của Bác sĩ. Điều này đặc biệt quan trọng ở trẻ em.

Điều trị bằng corticoide trong bệnh lao thể hoạt động, nên giới hạn ở thể lao cấp và lan tỏa trong đó corticoide được dùng phối hợp với một chế độ kháng lao thích hợp.

Ở những bệnh nhân dùng corticoide điều trị lao tiềm tàng hoặc phản ứng với lao tố, cần phải quan sát kỹ vì có thể xảy ra phản ứng. Trong suốt quá trình điều trị dài hạn bằng corticoide, bệnh nhân nên được dùng hóa dự phòng. Nếu dùng rifampine để dự phòng, thì chú ý đến tác dụng của nó làm tăng chuyển hóa thành thải corticoide ở gan, có thể cần điều chỉnh liều corticoide.

Trong trị liệu, nên dùng liều corticoide thấp nhất có thể ; khi có thể giảm liều, nên giảm từ từ. Nếu giảm nhanh liều corticoide, có thể gây suy thượng thận thứ phát do thuốc và nguy cơ này có thể giảm thiểu bằng cách ngưng thuốc từ từ. Suy thượng thận có thể kéo dài nhiều tháng sau khi ngưng trị liệu ; do đó, nếu có stress trong thời gian này, nên dùng lại liệu pháp corticoide. Nếu bệnh nhân đã dùng liệu pháp corticoide trước đó, liều có thể được tăng lên. Nên dùng đồng thời muối và/hoặc liệu pháp mineralocorticoide bởi vì sự tiết mineralocorticoide có thể bị suy giảm.

Hiệu quả corticoide có thể được tăng lên ở những bệnh nhân thiếu năng tuyến giáp hoặc bị xơ gan.

Sử dụng thận trọng corticoide ở những bệnh nhân bị herpes simplex vì có thể gây thủng giác mạc.

Các rối loạn tâm thần có thể xảy ra trong liệu pháp corticoide, đồng thời có thể làm nặng thêm các bất ổn tâm lý và khuynh hướng bị bệnh tâm thần.

Corticoide nên được sử dụng thận trọng trong viêm loét đại tràng không đặc hiệu, nếu có nguy cơ bị thủng, áp-xe hoặc nhiễm trùng mưng mủ, viêm túi thừa, vừa qua phẫu thuật nối ruột ; loét dạ dày đã thể hiện hoặc tiềm tàng ; suy thận ; cao huyết áp ; loãng xương và nhược cơ

nặng.

Do biến chứng của liệu pháp glucocorticoide tùy thuộc vào liều lượng và thời gian điều trị, cho nên việc quyết định điều trị có thể có lợi hoặc hại khác nhau ở từng bệnh nhân.

Vì việc sử dụng corticoide có thể gây rối loạn mức độ tăng trưởng và ức chế sự sản xuất corticoide nội sinh ở trẻ em. Do đó cần thận trọng ở những bệnh nhân điều trị dài hạn.

Corticoide có thể làm thay đổi tính di động và số lượng tinh trùng ở một vài bệnh nhân.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Do chưa có công trình nghiên cứu, việc sử dụng Celestone trong thời kỳ có thai và thời kỳ nuôi con bú nên được cân nhắc giữa lợi ích trị liệu và những nguy cơ khi sử dụng thuốc ở người mẹ, bào thai hoặc đứa bé. Đứa bé có mẹ dùng nhiều liều corticoide phải được quan sát cẩn thận về những dấu hiệu suy thượng thận.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Sử dụng đồng thời với phénobarbital, phénytoine, rifampicine hoặc éphédrine có thể làm tăng chuyển hóa corticoide, làm giảm tác dụng điều trị.

Bệnh nhân dùng đồng thời corticoide và estrogène nên được theo dõi về khả năng tăng hiệu quả của corticoide.

Sử dụng đồng thời corticoide và thuốc lợi tiểu giảm kali có thể gây hạ kali huyết. Sử dụng đồng thời corticoide với các glucoside trợ tim có thể làm tăng khả năng gây loạn nhịp hoặc độc tính của digitalis có liên quan đến việc hạ kali huyết. Corticoide có thể làm tăng việc hạ kali huyết gây bởi amphotéricine B. Trong tất cả các bệnh nhân dùng phối hợp các loại thuốc trên, cần phải theo dõi chặt chẽ nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh, đặc biệt là nồng độ kali. Dùng đồng thời corticoide với thuốc chống đông máu loại coumarine có thể làm tăng hay giảm hiệu quả chống đông. Trường hợp này cần phải điều chỉnh liều lượng.

Phối hợp của thuốc kháng viêm không stéroide hoặc rượu với glucocorticoide có thể gây tăng loét dạ dày ruột.

Corticoide có thể làm giảm nồng salicylate trong máu.

Trong bệnh giảm prothrombine trong máu, nên thận trọng khi phối hợp acide acétyl salicylique với corticoide.

Có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đái tháo đường khi có phối hợp với corticoide.

Dùng đồng thời liệu pháp glucocorticoide có thể ức chế hiệu quả của somatotropine.

Các tương tác trong các xét nghiệm ở phòng thí nghiệm : corticoide có thể ảnh hưởng trên thử nghiệm nitro-blue tétrazolium đối với nhiễm khuẩn và tạo ra kết quả âm tính giả tạo.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những tác dụng bất lợi của Celestone cũng giống như đối với các loại corticoide khác, có liên quan đến liều lượng và thời gian điều trị. Thông thường những tác dụng này là có thể hồi phục hoặc giảm bớt bằng cách giảm liều ; nói chung, tốt hơn nên ngưng thuốc trong những trường hợp này.

Rối loạn nước và điện giải : giữ muối và nước, suy tim sung huyết, mất kali, cao huyết áp, kiềm huyết giảm kali.

Trên hệ cơ xương : suy yếu cơ, bệnh lý cơ do corticoide, giảm khối lượng cơ, làm nặng thêm triệu chứng nhược cơ, loãng xương, gãy lún cột sống, hoại tử vô trùng đầu xương đùi và đầu xương cánh tay, gãy xương dài bệnh lý, đứt dây chằng.

Trên đường tiêu hóa : loét dạ dày với thủng hoặc xuất huyết, viêm tụy, trướng bụng, viêm loét thực quản.

Bệnh về da : làm chậm sự lành vết thương, lên da non, da mỏng giòn ; có đốm xuất huyết và mảng bầm máu ; hồng ban ở mặt ; tăng tiết mồ hôi ; thay đổi các kết quả xét nghiệm da ; dị ứng như viêm da dị ứng, nổi mề đay ; phù mạch thần kinh.

Thần kinh : co giật ; tăng áp lực nội sọ với phù gai thị (gây bướu giả ở não) thường sau khi điều trị ; chóng mặt ; nhức đầu.

Nội tiết : rối loạn kinh nguyệt ; hội chứng giống Cushing ; làm giảm tăng trưởng của phôi trong tử cung hoặc sự phát triển của đứa bé ; mất đáp ứng tuyến yên và thượng thận thứ phát, đặc biệt trong thời gian bị stress, ví dụ như chấn thương, giải phẫu hoặc bị bệnh ; làm giảm dung nạp carbohydrate ; các biểu hiện của bệnh đái tháo đường tiềm ẩn, gây tăng nhu cầu về insuline hoặc các tác nhân hạ đường huyết trong điều trị bệnh đái tháo đường.

Mắt : gây đục thủy tinh thể dưới bao, tăng nhãn áp, glaucome, chứng lồi mắt.

Chuyển hóa : Cân bằng nitrogène âm tính do dị hóa protéine.

Tâm thần : gây sáng khoái, cảm giác lâng lâng ; các biểu hiện suy giảm tâm lý trầm trọng ; thay đổi nhân cách ; mất ngủ.

Các tác dụng khác : sốc phản vệ hoặc phản ứng tăng miễn cảm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng thay đổi tùy theo từng loại bệnh, mức độ nặng nhẹ và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu của bétaméthasone có thể thay đổi từ 0,25 đến 8 mg/ngày, tùy theo chứng bệnh đang điều trị. Trong những trường hợp nhẹ, thường chỉ dùng liều khởi đầu thấp là đủ, ngoại trừ ở một số bệnh nhân phải dùng liều cao.

Liều khởi đầu nên được duy trì hoặc điều chỉnh đến khi đạt được hiệu quả mong muốn.

Nếu sau một thời gian mà vẫn chưa đạt được hiệu quả lâm sàng thỏa đáng, phải ngưng Celestone và chuyển sang điều trị khác.

Ở trẻ em, liều uống khởi đầu thường thay đổi từ 17,5 đến 200 mg (0,0017-0,25 mg)/kg cân nặng/ngày hoặc 0,5 đến 7,5 mg/m<sup>2</sup> cơ thể/ngày. Liều dùng cho trẻ em phải được kiểm soát chặt chẽ theo những điều kiện cân nhắc như ở người lớn hơn là bám sát vào tỷ lệ tuổi tác hoặc cân nặng.

Khi đã nhận được đáp ứng thích hợp thì cần xác định liều duy trì bằng cách giảm liều dần dần để đạt được liều tối thiểu có hiệu lực lâm sàng.

Trong quá trình điều trị bệnh mãn tính, nếu bệnh tự thuyên giảm, nên ngưng điều trị.

Liều Celestone có thể được tăng lên trong trường hợp bệnh nhân phải tiếp xúc với các stress khác không liên quan đến bệnh đang được điều trị. Trong trường hợp sau khi điều trị lâu dài, nếu muốn ngưng thuốc phải giảm liều từ từ.

Liều khuyến cáo cho các chứng bệnh như sau :

Viêm thấp khớp và các thương tổn khớp khác : liều khởi đầu hàng ngày từ 1 đến 2,5 mg, đến khi nhận được đáp ứng tốt, thường sau 3 hoặc 4 ngày, hoặc 7 ngày. Mặc dù nói chung không cần sử dụng liều cao nhưng có thể dùng để tạo ra đáp ứng mong muốn ban đầu. Nếu sau 7 ngày mà không có đáp ứng, nên chẩn đoán lại. Khi đã có sự đáp ứng thỏa đáng, nên giảm liều xuống 0,25 mg mỗi 2 hoặc 3 ngày đến khi đạt liều duy trì thích hợp, thường từ 0,5 đến 1,5 mg/ngày. Trong bệnh thống phong cấp tính, việc điều trị phải được tiếp tục trong vài ngày mặc dù các triệu chứng đã thuyên giảm. Điều trị bằng corticoide ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp không ngăn ngừa việc phối hợp với các phương pháp điều trị hỗ trợ khác được chỉ định.

Thấp khớp cấp tính : liều khởi đầu hàng ngày từ 6 đến 8 mg. Khi đã kiểm soát được đầy đủ chứng bệnh, liều tổng cộng hàng ngày giảm xuống 0,25 đến 0,5 mg/ngày đến khi đạt liều duy trì thỏa đáng và tiếp tục với liều này trong 4 đến 8 tuần lễ hoặc lâu hơn nữa. Khi ngưng trị liệu, nên dùng lại thuốc nếu xuất hiện lại sự tái kích hoạt lại căn bệnh.

Viêm màng hoạt dịch : liều khởi đầu từ 1 đến 2,5 mg/ngày, nên chia ra nhiều lần. Thường sau 2 đến 3 ngày sẽ nhận được đáp ứng lâm sàng, giảm liều từ từ trong vài ngày tiếp theo và sau đó ngưng thuốc. Thường chỉ cần một đợt điều trị ngắn ; nếu có tái phát, tiến hành đợt điều trị thứ hai.

Tình trạng hen suyễn : 3,5 đến 4,5 mg/ngày, trong 1 hoặc 2 ngày để giảm cơn ; sau đó giảm liều xuống 0,25 đến 0,5 mg/cách ngày đến khi đạt liều duy trì hoặc là ngưng điều trị.

Suyễn mãn tính khó trị : bắt đầu ở liều 3,5 mg (hoặc hơn)/ngày đến khi có đáp ứng hoặc dùng suốt trong 7 ngày ; sau đó giảm 0,25 đến 0,5 mg/ngày đến khi đạt được liều duy trì.

Khí phế thũng hoặc xơ hóa phổi : thường bắt đầu từ 2 đến 3,5 mg/ngày (chia nhiều lần) trong vài ngày cho đến khi có đáp ứng ; sau đó giảm 0,5 mg trong mỗi 2 hoặc 3 ngày đến khi đạt liều duy trì, thường là 1 đến 2,5 mg.

Bệnh dị ứng bụi hay phấn hoa khó trị : nên định hướng điều trị để giảm triệu chứng bệnh trong giai đoạn cao điểm. Ngày thứ nhất : dùng liều 1,5 đến 2,5 mg/ngày, chia làm nhiều lần ; sau đó giảm dần 0,5 mg mỗi ngày đến khi triệu chứng phát lại. Liều được điều chỉnh và sau đó duy trì ở liều này trong suốt đợt bệnh (thường không quá 10 đến 14 ngày) và sau đó ngưng thuốc. Chỉ dùng Celestone để hỗ trợ các trị liệu kháng dị ứng thích hợp khác khi có yêu cầu.

Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống : nhìn chung, liều khởi đầu từ 1 đến 1,5 mg x 3 lần/ngày trong vài ngày là thích hợp ; mặc dù đôi khi có thể cần liều cao hơn để đạt được đáp ứng thỏa đáng. Sau đó giảm liều từ từ đến liều duy trì vừa đủ (thường từ 1,5 đến 3 mg/ngày).

Bệnh da : liều khởi đầu từ 2,5 đến 4 mg/ngày, đến khi đạt hiệu quả mong muốn. Sau đó giảm

0,25 đến 0,5 mg mỗi 2 hoặc 3 ngày cho đến khi đạt đến liều duy trì.

Trong các rối loạn ngắn hạn và tự hạn chế : thường có thể ngưng thuốc mà không gây tái phát sau khi kiểm soát được căn bệnh trong vòng vài ngày. Liều lượng rất thay đổi trong các điều trị dài hạn.

Trong những rối loạn trên, thầy thuốc nên tham khảo thêm tài liệu điều trị.

Viêm mắt (hậu phòng) : liều khởi đầu từ 2,5 đến 4,5 mg/ngày, chia làm nhiều lần, đến khi đạt sự kiểm soát mong muốn, hoặc điều trị trong vòng 7 ngày. Sau đó giảm 0,5 mg mỗi ngày đến liều duy trì để điều trị các rối loạn mãn tính. Thông thường ở những bệnh cấp tính hay tự hạn chế, người ta ngưng thuốc sau một khoảng thời gian thích hợp.

Hội chứng sinh dục-thượng thận : liều dùng thay đổi tùy theo cơ địa và được điều chỉnh để duy trì nồng độ 17-kétostéroide niệu nằm trong giới hạn bình thường, và thường có hiệu quả ở liều 1 đến 1,5 mg/ngày, chia nhiều lần.

Liều một lần trong ngày : để tạo thuận lợi cho bệnh nhân đồng thời vẫn đảm bảo nguyên tắc cải thiện liều, liều duy trì hàng ngày có thể được dùng một lần vào mỗi sáng sớm.

Điều trị cách ngày : không được áp dụng cho liệu pháp corticoide vì bétaméthasone có thời gian bán hủy dài (từ 36 đến 54 giờ), với tác dụng ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận. Nếu điều trị trong thời gian dài, nên xem xét dùng chế độ liều xen kẽ bétaméthasone với một tác động adrénocorticoide tức thời (như prednisone, prednisolone hoặc méthylprednisolone).

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : Quá liều cấp tính glucocorticoide (bao gồm bétaméthasone) không dẫn đến tình trạng nguy kịch. Ngoại trừ ở liều cực cao, một vài ngày dùng glucocorticoide quá liều hầu như không gây ra các hậu quả nguy hại trừ những trường hợp thuộc về chống chỉ định đặc hiệu, như ở bệnh nhân đái tháo đường, glaucome hoặc viêm loét dạ dày, hoặc những bệnh nhân đang được điều trị bằng digitaline, chống đông máu loại coumarine hoặc thuốc lợi tiểu mất kali.

Điều trị : trường hợp bị quá liều cấp tính, nên điều trị tức khắc bằng cách gây nôn hoặc thụt rửa dạ dày. Mặc khác, nên có các điều trị thích hợp đối với các biến chứng do tác dụng chuyển hóa của corticoide, hoặc do tác dụng gây độc của bệnh gốc hoặc những bệnh cùng mắc đồng thời, hoặc những hậu quả do tương tác thuốc.

## **97. CELLCEPT**

HOFFMANN - LA ROCHE

viên nang 250 mg : hộp 300 viên - Bảng A.

viên nén 500 mg : hộp 150 viên - Bảng A.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mycophénolate mofétil	250 mg

cho 1 viên	
Mycophénolate mofétil	500 mg

#### DƯỢC LỰC

Mycophénolate mofétil có tên hóa học là ester 2-morpholinoéthylique de l'acide mycophénolique (MPA). MPA là một chất ức chế chọn lọc men ionosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), do đó nó ức chế sự tổng hợp nhân nucleotide của guanosine mà không cần thâm nhập vào ADN. Do sự tổng hợp nhân purine rất cần thiết cho tạo thành các tế bào lymphô B và T, trong khi các loại tế bào khác thì có thể tận dụng cơ chế tái sử dụng nhân purine, MPA có hiệu lực kìm tế bào trên các tế bào lymphô đáng kể hơn hẳn so với trên các tế bào khác.

Khả năng gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng trên thai kỳ :

Trong những nghiên cứu trên chuột cống và chuột nhắt, mycophénolate mofétil không gây bướu.

Mycophénolate mofétil không gây đột biến trên các động vật thử nghiệm.

Mycophénolate mofétil không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên chuột cống đực. Trong một nghiên cứu về khả năng thụ thai và sinh sản của chuột cống cái, đã quan sát thấy có dị dạng (nhất là ở mắt và ở đầu) ở lứa chuột con đầu ( $F_1$ ) trong khi ở chuột mẹ không có dấu hiệu ngộ độc. Ở các chuột cái mẹ được cho dùng thuốc ( $P_1$ ) cũng như ở các chuột con, đực hoặc cái, của thế hệ thứ nhất ( $P_2$ ), không thấy có hậu quả gì trên khả năng sinh sản.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

Sau khi uống thuốc, mycophénolate mofétil được hấp thu nhanh và phần lớn qua đường tiêu hóa, sau đó được chuyển hóa thành MPA là chất chuyển hóa có hoạt tính. Dùng bằng đường uống, mycophénolate mofétil không được phát hiện trong huyết tương.

Ảnh hưởng của thức ăn :  $C_{max}$  giảm còn 77%.

Dạng viên nang và viên nén cho nồng độ  $C_{max}$  khác nhau, nhưng có AUC (diện tích dưới đường cong) tương đương nhau.

Độ sinh khả dụng trung bình của mycophénolate mofétil dùng đường uống, tính theo AUC của

AMP, chiếm 94% so với sinh khả dụng của mycophénolate mofétil khi dùng đường tĩnh mạch.

Phân phối :

Do ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột, thường quan sát thấy có một đỉnh thứ nhì của AMP sau khi uống thuốc từ 6 đến 12 giờ. Diện tích dưới đường cong (AUC) của MPA giảm khoảng 40% khi mycophénolate mofétil được dùng đồng thời với cholestyramine (mỗi lần 4 g, ngày 3 lần), điều này cho thấy ảnh hưởng quan trọng của chu kỳ gan-ruột.

Ở những nồng độ đáng kể về lâm sàng, có 97% MPA gắn kết với albumine huyết tương. Ở những nồng độ MPAG được quan sát ở bệnh nhân ghép thận đã được ổn định, có 82% MPAG gắn kết với albumine huyết tương. Ở những nồng độ MPAG cao hơn, chẳng hạn ở những nồng độ được 1quan sát ở bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động hay ở bệnh nhân bị suy thận nặng, tỉ lệ gắn kết in vitro chỉ có 62%.

Chuyển hóa :

MPA chủ yếu được chuyển hóa nhờ men glucuronyl transférase thành glucuronide phénolique MPA (MPAG), chất này không có hoạt tính dược lý.

Đào thải :

Khó xác định được thời gian bán hủy (T<sub>1/2</sub>) của MPA do bị ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán hủy biểu kiến vào khoảng 16 đến 18 giờ. Khoảng 93% liều dùng được đào thải qua thận, phần lớn dưới dạng MPAG, và khoảng 5,5% được đào thải qua phân.

Dược động trong một số trường hợp đặc biệt :

Trong một nghiên cứu được thực hiện với liều duy nhất (6 người mỗi nhóm), AUC của MPA ở bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) cao hơn khoảng 28-75% so với AUC ở người khỏe mạnh hay ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ hơn. Việc tăng trung bình của AUC của MPA ở bệnh nhân suy thận nặng có thể so sánh với khi tăng liều mycophénolate mofétil đến 2-3 g/ngày. Ở những bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động, AUC<sub>0-12</sub> trung bình của MPA có thể so sánh với ở những bệnh nhân được ghép cơ quan có tiến triển bình thường. Suy gan không ảnh hưởng đến dược động của thuốc. Chưa có nghiên cứu dược động ở bệnh nhân cao tuổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

CellCept được chỉ định để dự phòng các phản ứng thải ghép ở những bệnh nhân được ghép thận dị thân. CellCept phải được dùng đồng thời với cyclosporine và corticoide.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Một số trường hợp dị ứng với CellCept đã được quan sát. Do đó chống chỉ định CellCept cho bệnh nhân quá nhạy cảm với mycophénolate mofétil hay với acide mycophénolique. Tính dung nạp và hiệu quả của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác lập.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cũng như đối với tất cả các bệnh nhân được dùng thuốc ức chế miễn dịch và thường dùng dưới dạng phối hợp, những bệnh nhân dùng CellCept có nguy cơ bị u lymphô bào và các loại bướu ác

tính khác, nhất là ở da. Nguy cơ này dường như có liên quan nhiều đến liều dùng và thời gian điều trị hơn là do việc sử dụng một loại thuốc được kê toa.

Việc ức chế quá mức hệ thống miễn dịch cũng có thể làm cơ thể dễ mắc các bệnh nhiễm trùng. Ở những bệnh nhân dùng CellCept hay các thuốc ức chế miễn dịch khác, thấy có tăng các bệnh tăng sinh tế bào lymphô hay u lymphô bào ở 0,6-1% bệnh nhân trong một nghiên cứu có kiểm soát về việc dự phòng phản ứng thải ghép (0-0,3% ở nhóm chứng).

Trong 3 công trình nghiên cứu có kiểm soát về việc dự phòng phản ứng thải ghép, một số trường hợp tử vong (tỉ lệ tương tự nhau là < 1%) do bị các bệnh nhiễm trùng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được dùng thuốc ức chế miễn dịch, ở nhóm dùng CellCept và cả ở nhóm chứng. Dưới 1,5% bệnh nhân dùng CellCept để dự phòng phản ứng thải ghép bị giảm bạch cầu trung tính nặng ( $ANC < 500/ml$ ).

Cần theo dõi số lượng bạch cầu trung tính ở bệnh nhân dùng CellCept.

Trường hợp giảm bạch cầu trung tính ( $AUC < 1,3 \times 10^3/ml$ ), phải ngưng hoặc giảm liều CellCept, ngoài ra cần làm các test chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân nếu cần.

Một vài trường hợp hiếm ghi nhận có xuất huyết và thủng dạ dày-ruột ở bệnh nhân được điều trị bằng CellCept. Do việc dùng CellCept có liên quan đến việc tăng những tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa như loét dạ dày-ruột, xuất huyết, thủng... phải thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân đang có những bệnh ở đường tiêu hóa. Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới  $25 ml/phút/1,73 m^2$ ), dùng CellCept liều duy nhất, thấy AUC của MPA và MPAG trong huyết tương tăng cao so với bệnh nhân bị suy thận ít hơn hay ở người khỏe mạnh. Những bệnh nhân này không được dùng liều hàng ngày trên  $1 g \times 2$  lần, và phải đặc biệt theo dõi.

Ở những bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động,  $AUC_{0-12}$  trung bình của MPA có thể so sánh với ở những bệnh nhân được ghép cơ quan có tiến triển bình thường, trong khi đó  $AUC_{0-12}$  của MPAG lại cao gấp 2-3 lần. Không cần phải chỉnh liều ở những bệnh nhân này, nhưng phải tăng cường theo dõi.

Không nên dùng CellCept cùng lúc với azathioprine. Do cholestyramine làm giảm đáng kể AUC của MPA, nên đặc biệt thận trọng khi dùng đồng thời CellCept với các thuốc gây cản trở chu kỳ gan-ruột, do có thể làm giảm hiệu lực của CellCept.

Test sinh học :

Nên kiểm tra công thức máu mỗi tuần một lần trong tháng điều trị đầu, sau đó 2 tuần một lần trong 2 tháng kế và mỗi tháng một lần trong những tháng tiếp theo trong năm điều trị đầu.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Dùng thuốc có thể gây nguy cơ cho bào thai, tuy nhiên có thể cân nhắc với lợi ích điều trị mang đến cho người mẹ. Nên dùng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong thời gian dùng CellCept. Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy rằng mycophénolate mofétیل được bài tiết qua sữa mẹ. Hiện chưa có số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ ở người. Tuy nhiên do có nhiều loại thuốc



được bài tiết qua sữa mẹ và do những nguy cơ về tác dụng ngoại ý của mycophénolate mofétil có thể xảy ra cho trẻ bú mẹ, nên quyết định hoặc ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc. Trong trường hợp này, lợi ích điều trị cho người mẹ phải được ưu tiên.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không dùng đồng thời CellCept và azathioprine.

Aciclovir : nếu dùng 2 thuốc này đồng thời, AUC của cả hai thuốc này tăng đáng kể : MPAG tăng 8,6% và aciclovir tăng 17,4%. Nồng độ trong huyết tương của MPAG và aciclovir tăng trường hợp bệnh nhân bị suy thận do hai chất này cạnh tranh trên sự bài tiết ở ống thận và do đó dẫn đến việc tăng nồng độ của cả hai chất này.

Thuốc kháng acide (magnesium hydroxyde và aluminium hydroxyde) : sự hấp thu của mycophénolate mofétil giảm khi dùng đồng thời với các thuốc kháng acide.

Cholestyramine : AUC của MPA giảm 40%.

Cyclosporine A : dược động của cyclosporine A không bị biến đổi bởi mycophénolate mofétil.

Ganciclovir : không thấy có tương tác thuốc giữa mycophénolate mofétil và ganciclovir dùng đường tĩnh mạch.

Thuốc tránh thai dạng uống : không thấy có tương tác thuốc giữa mycophénolate mofétil và dạng phối hợp noréthistérone (1 mg) và éthinylestradiol (35 mg). Nghiên cứu này được thực hiện với liều duy nhất, có thể giúp kết luận rằng không xảy ra tương tác thuốc quan trọng. Tuy nhiên khi CellCept được dùng dài hạn, không thể loại trừ có thể ảnh hưởng đến dược động của các thuốc tránh thai cũng như hiệu lực của chúng.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole : không thấy có ảnh hưởng trên sinh khả dụng của MPA.

Các tương tác khác : dùng đồng thời probénécide và mycophénolate mofétil thấy có dấu hiệu tăng gấp 3 lần AUC của MPA. Một số thuốc khác được bài tiết qua ống thận cũng có thể xảy ra tương tác với MPAG như tăng nồng độ MPAG trong huyết tương hay của các thuốc được bài tiết qua ống thận.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khó có thể xác định đâu là tác dụng ngoại ý của một thuốc ức chế miễn dịch do có thể đó là những triệu chứng của một bệnh lý tiềm ẩn nhất là do có nhiều thuốc được sử dụng đồng thời. Các tác dụng ngoại ý thường gặp có liên quan đến việc dùng CellCept là tiêu chảy, giảm bạch cầu, nhiễm trùng máu và nôn mửa. Ngoài ra, một số nhiễm trùng có thể xảy ra với tần suất cao. Dưới đây là một số tác dụng ngoại ý được ghi nhận trong các khảo sát lâm sàng có kiểm soát ở những bệnh nhân được điều trị bằng CellCept với tuần suất  $\geq 10\%$  và từ 3 đến 10% :

Tổng quát :

-  $\geq 10\%$  : nhiễm trùng máu (19,7%), nhiễm trùng (20,9%), sốt (23,3%), suy nhược (16,1%), nhức đầu (21,1%), đau ngực/cử, (4%), đau bụng (27,6%), đau lưng (12,1%), đau không xác định được vị trí (33,0%).

- từ 3 đến 10% : nang, xuất huyết, thoát vị, căng bụng, đau âm hộ, hội chứng cúm, phù mắt.

Máu và hệ bạch huyết :

- >= 10% : giảm bạch cầu (34,5%), giảm tiểu cầu (10,1%), thiếu máu (25,8%), thiếu máu nhược sắc (11,5%).

- từ 3 đến 10% : tăng bạch cầu, tăng hồng cầu.

Hệ tiết niệu :

- >= 10% : nhiễm trùng đường tiểu (37,2%), hoại tử ống thận (10,0%), huyết niệu (14,0%).

- từ 3 đến 10% : albumine niệu, thận ứ nước, tiểu khó, đái dầm, rối loạn đường tiểu.

Tim mạch :

- >= 10% : cao huyết áp (32,4%).

- từ 3 đến 10% : huyết khối, hạ huyết áp (kể cả hạ HA tư thế), rung nhĩ, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, giãn mạch.

Chuyển hóa :

- >= 10% : tăng đường huyết (12,4%), giảm phosphate huyết (15,8%), phù nề, ngay cả ở ngoại biên (12,2%).

- từ 3 đến 10% : tăng một số thông số sinh học : g-GT, SGPT, SGOT, LDH, phosphatase kiềm, calcium, cholesterol, lipide, acide urique và creatinine ; giảm nồng độ potassium, calcium, glucose và proteine trong máu, nhiễm toan, mất nước, tăng thể tích máu, tăng cân.

Tiêu hóa :

- >= 10% : nôn (23,6%), mửa (13,6%), khó tiêu (17,6%), tiêu chảy (36,1%), táo bón (17,6%), nhiễm Candida ở miệng (12,1%).

- từ 3 đến 10% : xuất huyết dạ dày-ruột, nhiễm trùng, chán ăn, sưng nướu, viêm nướu, viêm thực quản, viêm dạ dày, viêm ruột, đầy hơi, tắc ruột, rối loạn trực tràng, các giá trị bất thường của chức năng gan.

Hô hấp :

- >= 10% : nhiễm trùng (23,0%), khó thở (17,3%), ho (15,6%).

- từ 3 đến 10% : viêm phổi, phù phổi, viêm phế quản, viêm hầu, viêm xoang, viêm mũi.

Thần kinh :

- >= 10% : mất ngủ (11,8%), run rẩy (11,5%).

- từ 3 đến 10% : chóng mặt, dị cảm, tăng trương lực, lo âu.

Da và phần phụ :

- >= 10% : nhiễm trùng Herpes simplex (20,0%).

- từ 3 đến 10% : zona, loét da, ung thư da, bầm máu, mụn trứng cá, ngoại ban, rậm lông, ra mồ hôi nhiều.

Nội tiết :

- từ 3 đến 10% : tiểu đường, rối loạn chức năng tuyến giáp.

Cơ, xương :

- từ 3 đến 10% : đau khớp, đau cơ, vọp bẻ bắp chân, nhược cơ.

Cơ quan cảm giác :

- từ 3 đến 10% : viêm kết mạc, giảm thị lực.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trong dự phòng thải ghép, liều hàng ngày của mycophénolate mofétil 2 g/ngày được dung nạp tốt hơn so với liều 3 g/ngày. Đối chiếu với nhóm bệnh nhân dùng azathioprine hay giả dược thấy nhóm bệnh nhân dùng CellCept có tần suất bị tiêu chảy, nôn mửa, nhiễm trùng máu và nhiễm trùng tiểu cao hơn. Ngoài ra, giảm bạch cầu cũng thường xảy ra hơn ở nhóm dùng CellCept so với nhóm chứng, và thường xảy ra ở nhóm dùng liều 3 g/ngày hơn.

Trong các nghiên cứu dự phòng thải ghép, các nhiễm trùng xâm lấn do cytomegalovirus cũng thường được quan sát ở những bệnh nhân dùng liều 3 g/ngày so với nhóm dùng liều 2 g/ngày và nhóm dùng các thuốc đối chứng.

Khi dự phòng phản ứng thải ghép bằng CellCept hay một thuốc đối chứng và được phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác, nguy cơ nhiễm trùng dẫn đến tử vong xảy ra đồng đều ở cả hai nhóm với tỉ lệ < 1%.

Giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC 500/ml) xảy ra ở < 1,5% bệnh nhân dùng CellCept để dự phòng thải ghép. Trong các nghiên cứu có kiểm soát về dự phòng thải ghép, tai biến xảy ra các bệnh lý ác tính thấp và tương tự với những tai biến được liệt kê trong y văn đối với những bệnh nhân được ghép thận dị thân. Tai biến gây tăng sinh tế bào lymphô và u lymphô bào hơi cao ở nhóm bệnh nhân dùng CellCept (khoảng 1%) so với ở nhóm chứng (0-0,3%).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dự phòng thải ghép :

Liều tốt nhất sau khi đã cân nhắc giữa lợi và hại là 2 g (2x4 viên nang hoặc 2x2 viên nén). Ở những bệnh nhân ghép thận, liều hàng ngày được khuyến cáo là 2 g. Nếu cần phải tăng cường ức chế miễn dịch, có thể tăng liều CellCept đến 3 g/ngày (2x6 viên nang hoặc 2x3 viên nén).

Liều đầu tiên của CellCept phải được dùng trong vòng 72 giờ sau phẫu thuật ghép.

CellCept phải được dùng đồng thời với cyclosporine và corticoide.

Hướng dẫn liều trong những trường hợp đặc biệt :

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng mạn tính (tốc độ lọc dưới 25 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>), nên tránh dùng liều cao hơn 1 g CellCept, 2 lần/ngày sau giai đoạn dùng thuốc ngay sau phẫu thuật ghép.

Ở bệnh nhân có mảnh ghép chậm hoạt động, nên chỉnh liều cho thích hợp.

Trường hợp giảm bạch cầu trung tính (AUC < 1,3x10<sup>3</sup>/ml), phải ngưng hoặc giảm liều CellCept, ngoài ra cần làm các test chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân nếu cần.

### **QUÁ LIỀU**

Cho đến nay, không có trường hợp nào được báo cáo về quá liều mycophénolate mofétil ở người.

MPA và MPAG không thấm phân được. Tuy nhiên, trường hợp nồng độ MPAG trong máu tăng

cao (> 100 mg/ml), dùng biện pháp thẩm phân có thể loại một lượng nhỏ MPAG. Dùng các tác nhân giữ acide mật như cholestyramine có thể làm tăng sự đào thải của thuốc và của MPA.

## 98. CEPODEM

RANBAXY

Viên nén 100 mg : vỉ 6 viên, hộp 5 vỉ.

Viên nén 200 mg : vỉ 6 viên, hộp 5 vỉ.

Hỗn dịch uống 50 mg/5 ml : chai 60 ml.

Hỗn dịch uống 100 mg/5 ml : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cefpodoxime proxetil, tương đương Cefpodoxime	100 mg
cho 1 viên	
Cefpodoxime proxetil, tương đương Cefpodoxime	200 mg

cho 5 ml hỗn dịch	
Cefpodoxime proxetil, tương đương Cefpodoxime	50 mg
cho 5 ml hỗn dịch	
Cefpodoxime proxetil, tương đương Cefpodoxime	100 mg

### MÔ TẢ

Cefpodoxime proxetil là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 phổ kháng khuẩn rộng dùng đường uống. Đây là tiền dược của cefpodoxime. Cefpodoxime proxetil có cấu trúc hóa học là RS-1-(isopropoxycarbonyloxy) ethyl(+)-6R,7R-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((Z)-methoxyimino)acetamido)-3-methoxymethyl-8-oxo-5thia-1-azabicyclo (4.2.0) oct-2-ene-2 carboxylate. Công thức phân tử của Cefpodoxime proxetil là  $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$  và khối lượng phân tử là 557,61.

### DƯỢC LỰC

**Cơ chế tác động :**

Tác dụng kháng khuẩn của Cefpodoxime thông qua sự ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn nhờ sự acyl hóa các enzymes transpeptidase gắn kết màng ; điều này ngăn ngừa sự liên kết chéo của các chuỗi peptidoglycan cần thiết cho độ mạnh và độ bền của thành tế bào vi khuẩn.

**Phổ kháng khuẩn :**

Cefpodoxime proxetil có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc ổn định đối với b-lactamases. Phổ kháng khuẩn bao gồm Staphylococcus aureus ngoại trừ Staphylococci đề kháng methicillin, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae và Streptococcus spp. khác (Nhóm C, F, G). Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với cefpodoxime bao gồm các chủng sinh b-lactamase và không sinh b-lactamase của H. influenzae, H. para-influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoea, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri và Citrobacter diversus. Cefpodoxime cũng hiệu quả đối với Peptostreptococcus spp.

**Thử nghiệm độ nhạy cảm :**

Kết quả thử nghiệm bằng cách sử dụng một đĩa khuếch tán 10 mg được giải thích như sau :

Đường kính (mm)	Đánh giá
>= 21	Nhạy cảm (S)
18-20	Nhạy cảm trung bình (I)
<= 17	Đề kháng (R)

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, cefpodoxime proxetil được hấp thu và thủy phân nhanh thành cefpodoxime. Trong các tế bào biểu mô ở ruột nhóm ester được giải phóng do đó chỉ có cefpodoxime đi vào máu. Sau khi dùng liều 100 mg, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 1,4 mg/ml đạt được trong khoảng 2 giờ. Khi được uống cùng với thức ăn, mức độ hấp thu và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương tăng lên ; diện tích dưới đường cong AUC tăng 33% ở các con vật nuôi. Thuốc được gắn kết với protein huyết tương khoảng 29%. Nồng độ cefpodoxime trong các mô thay đổi tùy các liều khác nhau của cefpodoxime proxetil theo bảng dưới đây :

Nồng độ của Cepodem tại các mô :

Liều lượng	Mô	Nồng độ mg/g
100 mg	Amiđan	0,24

200 mg	Phổi	0,63
200 mg	Nốt bông ở da	1,6

In vivo có sự chuyển hóa nhỏ của cefpodoxime. Khoảng 33% liều dùng được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 2,8 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cepodem được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây :

- Nhiễm khuẩn hô hấp trên bao gồm viêm tai giữa cấp, viêm xoang, viêm amidan và viêm họng.
- Viêm phổi cấp tính mắc phải trong cộng đồng.
- Nhiễm lậu cầu cấp chưa có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn đường tiểu chưa có biến chứng.
- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cepodem được chống chỉ định ở các bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với cefpodoxime proxetil.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Cần phải nghĩ đến viêm đại tràng màng giả ở các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi uống cefpodoxime proxetil.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Cần thận trọng đặc biệt ở các bệnh nhân đã có đáp ứng phản vệ đối với penicillin. Không nên chỉ định Cepodem cho các bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với cephalosporin hoặc các b-lactam khác. Phản ứng dị ứng dễ xảy ra ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Tính gây ung thư, đột biến gen :

Các thử nghiệm lâu dài về tính gây ung thư trên vật thí nghiệm chưa được tiến hành. Các thử nghiệm về tính gây đột biến của Cefpodoxime gồm cả thử nghiệm Ames, thử nghiệm sai lạc nhiễm sắc thể, thử nghiệm gây đột biến gene và thử nghiệm vi nhân in vivo đều âm tính.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu đã tiến hành ở nhiều loại vật thí nghiệm không cho thấy bất kỳ biểu hiện gây quái thai hoặc gây độc cho thai ; tuy nhiên, có thể chỉ định cefpodoxime cho phụ nữ có thai chỉ khi thực sự cần thiết. Do phản ứng nặng nề ở trẻ bú mẹ, cần thận trọng quyết định nên ngưng bú hay ngưng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nồng độ trong huyết tương giảm khoảng 30% khi Cefpodoxime proxetil được chỉ định cùng với thuốc kháng acid hoặc ức chế H<sub>2</sub>. Khi chỉ định Cepodem đồng thời với hợp chất được biết là gây độc thận, nên theo dõi sát chức năng thận. Nồng độ cefpodoxime trong huyết tương gia tăng

khi chỉ định Cepodem với probenecid.

Thay đổi các giá trị xét nghiệm : Cephalosporins làm cho thử nghiệm Coomb trực tiếp dương tính.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng thường nhẹ và thoáng qua, bao gồm : đi tiêu chảy, buồn nôn, nôn ói, đau bụng, viêm đại tràng và đau đầu. Hiếm khi xảy ra phản ứng quá mẫn, nổi ban, chướng ngứa, chóng mặt, chướng tăng tiểu cầu, chướng giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu ưa eosin.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Người lớn :**

Nhiễm khuẩn hô hấp trên, kể cả viêm amidan và viêm họng : 100 mg mỗi 12 giờ trong 10 ngày.

Viêm phổi cấp tính mắc phải trong cộng đồng : 200 mg mỗi 12 giờ trong 14 ngày.

Nhiễm lậu cầu cấp chưa có biến chứng : liều duy nhất 200 mg.

Nhiễm khuẩn đường tiểu chưa có biến chứng : 100 mg mỗi 12 giờ trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da : 400 mg mỗi 12 giờ trong 7 - 14 ngày.

#### **Trẻ em :**

Viêm tai giữa cấp tính : 10 mg/kg/ngày (tối đa 400 mg/ngày chia làm 2 lần) trong 10 ngày.

Viêm họng và viêm amidan : 10 mg/kg/ngày (tối đa 200 mg/ngày chia làm 2 lần) trong 10 ngày.

Cepodem nên được chỉ định cùng với thức ăn. Ở các bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút), khoảng cách giữa liều nên được tăng đến 24 giờ.

Không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân xơ gan.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều đối với cefpodoxime proxetil chưa được báo cáo. Triệu chứng do dùng thuốc quá liều có thể gồm có buồn nôn, nôn, đau thượng vị và đi tiêu chảy. Trong trường hợp có phản ứng nhiễm độc nặng nề do dùng quá liều, thăm phân máu hay thăm phân phức mạc có thể giúp loại bỏ cefpodoxime ra khỏi cơ thể, đặc biệt khi chức năng thận bị suy giảm.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

## GLAXOWELLCOME

viên nang 250 mg : hộp 100 viên.

viên nang 500 mg : hộp 100 viên.

thuốc tiêm 1 g : hộp 1 ống thuốc.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang 250 mg	
Céfalexine	250 mg
cho 1 viên nang 500 mg	
Céfalexine	500 mg

cho 1 ống thuốc	
Céfalexine	1 g

### DƯỢC LỰC

Céfalexine là một kháng sinh diệt khuẩn có hoạt tính lên nhiều loại vi khuẩn gram dương và gram âm.

Céfalexine bền vững với tác động của pénicillinase của Staphylococcus, và do đó, kháng lại các chủng Staphylococcus aureus không nhạy cảm với pénicilline (hay ampicilline) do có khả năng sản xuất enzyme pénicillinase. Céfalexine cũng có hoạt tính lên đa số các E. coli đề kháng ampicilline.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Céfalexine hầu như được hấp thu hoàn toàn, ngay cả khi có sự hiện diện của thức ăn, và không bị ảnh hưởng bởi các bệnh đường tiêu hóa, sau khi cắt một phần dạ dày, chứng thiếu acide chlorhydrique, vàng da hay bệnh có túi thừa (ở tá tràng hay hồng tràng). Thuốc được đào thải với nồng độ cao qua nước tiểu.

Thời gian bán hủy thường khoảng 1 giờ, nhưng lâu hơn ở trẻ sơ sinh (xem Liều lượng).

Ceporex có mức độ an toàn cao.

### CHỈ ĐỊNH

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp : viêm phế quản cấp và mãn và giãn phế quản có bội nhiễm.
- Nhiễm khuẩn tai mũi họng : viêm tai giữa, viêm xương chũm, viêm xoang, viêm amygdale và viêm họng.
- Nhiễm trùng đường tiểu : viêm bể thận cấp và mãn, viêm bàng quang và viêm tuyến tiền liệt.



Dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu tái phát.

- Nhiễm khuẩn sản và phụ khoa.
- Nhiễm khuẩn da, mô mềm và xương.
- Bệnh lậu và giang mai (khi dùng pécicilline không phù hợp)
- Trong nha khoa : thay thế tạm thời điều trị phòng ngừa với pécicilline cho bệnh nhân mắc bệnh tim phải điều trị bệnh răng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với céphalosporine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ceporex thường được dung nạp tốt ở bệnh nhân dị ứng pécicilline, tuy nhiên cũng có một số rất ít phản ứng chéo xảy ra. Giống như những kháng sinh được đào thải chủ yếu qua thận, khi chức năng thận suy yếu, nên giảm bớt liều lượng Ceporex cho thích hợp (xem Liều lượng).

Ở bệnh nhân dùng Ceporex, có thể gây phản ứng dương tính giả tạo trong xét nghiệm glucose niệu với dung dịch Benedict hay dung dịch Fehling hoặc có dương tính giả tạo với các viên nén "Clinitest" nhưng không có tác dụng này với các xét nghiệm dựa trên cơ sở enzyme.

Ceporex có thể ảnh hưởng lên xét nghiệm créatinine bằng picrate kiểm, cho một kết quả cao giả, tuy nhiên mức độ tăng cao hầu như không quan trọng trên lâm sàng.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và kinh nghiệm trong lâm sàng không cho thấy bằng chứng về tác động gây quái thai, tuy nhiên nên thận trọng khi dùng trong những tháng đầu của thai kỳ như đối với mọi loại thuốc khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một số ít bệnh nhân dùng Ceporex có thể bị rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Như với những kháng sinh phổ rộng khác, Ceporex có thể gây tăng trưởng vi khuẩn cộng sinh (đôi khi có thể xuất hiện *Candida albicans* dưới dạng viêm âm đạo).

Một số rất ít bệnh nhân có xảy ra giảm bạch cầu trung tính có hồi phục.

Ít khi có nổi ban do thuốc, mề đay và dát sần.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đa số trường hợp nhiễm trùng ở người lớn đáp ứng với liều uống 1-2 g/ngày chia làm nhiều lần.

Đối với hầu hết các nhiễm trùng, chế độ liều lượng đơn giản như sau có thể thỏa đáng :

**Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi** : 500 mg x 3 lần mỗi ngày.

**Trẻ em 5-12 tuổi** : 250 mg x 3 lần mỗi ngày.

**Trẻ em 1-5 tuổi** : 125 mg x 3 lần mỗi ngày.

**Dưới 1 tuổi** : 125 mg x 2 lần mỗi ngày.

Để phù hợp hoàn cảnh, đặc biệt với bệnh nhân đi lại thường xuyên, lượng dùng hàng ngày có thể chia làm 2 liều bằng nhau, nghĩa là 1 g x 2 lần mỗi ngày cho người lớn mắc bệnh nhiễm trùng đường niệu.

n Cũng nên xem xét cân nhắc các thông tin sau :

### **Người lớn :**

p Nhiễm trùng nặng hay khu trú sâu, đặc biệt trong những trường hợp vi khuẩn kém nhạy cảm : nên tăng liều đến 1 g x 3 lần mỗi ngày, hay 1,5 g x 4 lần mỗi ngày.

p Dự phòng nhiễm trùng đường tiểu tái phát : liều khuyến cáo nên dùng là 125 mg mỗi tối và có thể dùng liên tục trong vài tháng.

**Trẻ em :** nên tính toán liều lượng dựa trên trọng lượng cơ thể, đặc biệt ở các trẻ nhỏ. Các khuyến cáo về liều lượng sau cho trẻ em dựa trên liều lượng bình thường 25-60 mg/kg/ngày. Đối với các nhiễm trùng mãn, nhiễm trùng trầm trọng hay khu trú sâu, liều lượng này nên tăng đến 100 mg/kg/ngày (dùng tối đa 4 ngày).

**Trẻ nhỏ hơn hoặc 3 tháng tuổi :** 62,5-125 mg x 2 lần mỗi ngày.

**Trẻ 4 tháng-2 năm :** 62,5-125 mg x 4 lần mỗi ngày hay 125-500 mg x 2 lần mỗi ngày.

**Trẻ 3-6 tuổi :** 125-250 mg x 4 lần mỗi ngày hay 250-500 mg x 2 lần mỗi ngày.

**Trẻ em 7-12 tuổi :** 250-500 mg x 4 lần mỗi ngày hay 500-1 g x 2 lần mỗi ngày.

**Chú ý :** đối với hầu hết các nhiễm trùng cấp, nên tiếp tục điều trị ít nhất hai ngày sau khi các dấu hiệu trở lại bình thường và triệu chứng giảm bớt, nhưng trong các nhiễm trùng đường niệu và giang mai phức tạp, tái phát hay mãn tính nên điều trị 2 tuần (dùng 500 mg x 4 lần mỗi ngày). Đối với bệnh lậu, thường dùng liều duy nhất 3 g với 1 g probénécide cho đàn ông và 2 g với 0,5 g probénécide cho phụ nữ. Dùng kết hợp với probénécide sẽ làm kéo dài thời gian đào thải của céfalexine và làm tăng nồng độ trong huyết thanh đến 50-100%. Cho đến nay, Ceporex chưa cho thấy có độc tính lên thận, tuy nhiên như đối với những kháng sinh đào thải chủ yếu do thận, có thể xuất hiện sự tích tụ không cần thiết khi chức năng thận giảm dưới một nửa mức bình thường. Do đó, liều lượng tối đa được khuyến cáo (nghĩa là 6 g/ngày cho người lớn và 4 g/ngày cho trẻ em) nên giảm cho phù hợp ở những bệnh nhân này.

Ở người già, nên xem xét cân nhắc khả năng suy thận.

Người lớn đang điều trị thẩm phân từng đợt nên dùng thêm 500 mg sau mỗi đợt thẩm phân, nghĩa là liều tổng cộng tối đa 1 g vào ngày đó. Đối với trẻ em, nên dùng liều bổ sung là 8 mg/kg.

### **QUÁ LIỀU**

Nồng độ trong huyết thanh của céfalexine có thể giảm một phần lớn do thẩm phân phúc mạc hay thẩm phân máu.

### **BẢO QUẢN**

Nên bảo quản tránh ánh sáng cho viên nang.

Xirô pha xong có thể giữ tính năng của thuốc trong vòng 10 ngày nếu bảo quản nơi lạnh, thích hợp nhất là giữ trong tủ lạnh. Thuốc có thể pha loãng với nước (không phải dạng xirô BP) sau đó nên dùng trong vòng 7 ngày.

## 100. CEREBROLYSIN

### EBEWE - ARZNEIMITTEL

**dung dịch tiêm :** hộp 10 ống tiêm 1 ml, hộp 5 ống tiêm 5 ml và hộp 5 ống tiêm 10 ml.

**dung dịch tiêm :** lọ 20 ml, 30 ml và 50 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Tinh chất peptide từ não lợn	215,2 mg
ứng với :	
Acide amine	85%
Peptide có trọng lượng phân tử thấp	15%

### DƯỢC LỰC

#### Đặc điểm :

Cerebrolysin là hợp chất chứa các peptide và acide amine, được sản xuất từ protéine tinh khiết ở não lợn bằng công nghệ sinh học, dựa trên phương pháp dùng enzyme cắt đoạn chuẩn hóa có kiểm soát. Khoảng 15% trọng lượng khô của thuốc là các peptide có trọng lượng phân tử thấp không quá 10 KD và 85% còn lại là acide amine.

Dung dịch dùng để tiêm hoặc truyền, không chứa protéine, lipide hoặc các hợp chất có tính kháng nguyên.

1 ml Cerebrolysin chứa 215,2 mg tinh chất peptide từ não lợn.

#### Dược lực :

Cerebrolysin là một thuốc thuộc nhóm dinh dưỡng thần kinh, bao gồm các acide amine và peptide có hoạt tính sinh học cao, tác động lên não theo nhiều cơ chế khác nhau và có thể được giải thích cô đọng như sau :

- Tăng cường và cải thiện chuyển hóa của các tế bào thần kinh, do đó ngăn chặn được hiện tượng nhiễm acid lactic trong thiếu oxy não hoặc thiếu máu não.
- Điều chỉnh sự dẫn truyền synap thần kinh, từ đó cải thiện được hành vi và khả năng học tập.
- Có hiệu quả dinh dưỡng thần kinh giống như NGF (nerve growth factor - vì thế riêng ở khía cạnh đặc biệt này Cerebrolysin còn được gọi là nerve growth factor like). Hiệu quả này bao gồm : tăng biệt hóa tế bào thần kinh, đảm bảo chức năng thần kinh và bảo vệ tế bào não tránh khỏi tổn thương do thiếu máu và nhiễm độc gây ra.

Cơ chế tác dụng, tính năng, hiệu quả của Cerebrolysin được chứng minh qua một loạt các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, trên động vật và trên các thử nghiệm lâm sàng tiêu biểu là những thí nghiệm như sau :

Nuôi cấy tế bào thần kinh trong môi trường Cerebrolysin đã chứng minh được rằng Cerebrolysin có đặc tính giống NGF ở chỗ đảm bảo cho tế bào thần kinh sống bởi vì trước đó việc nuôi cấy tế bào thần kinh chỉ thực hiện trong môi trường có NGF. Sau đó đặc tính trên của Cerebrolysin cũng được chứng minh qua thử nghiệm tách rời vùng Fimbria-fornix ở não chuột, gây ra hiện tượng chết tế bào ở hồi hải mã do thiếu NGF. Trên thí nghiệm này, việc thêm Cerebrolysin vào làm ngăn ngừa sự thoái hóa và teo tế bào thần kinh cholinergique bị hư hại, đã tăng số tế bào sống sót từ 30-50%. Các thí nghiệm trên đã chứng tỏ đặc tính duy trì sự sống tế bào thần kinh của Cerebrolysin.

Điều đặc biệt quan trọng là NGF tự nhiên không thể ứng dụng điều trị vì trọng lượng phân tử quá lớn, không vượt qua hàng rào máu não được nên không thể tiêm truyền ngoại biên. Còn Cerebrolysin do trọng lượng phân tử nhỏ nên có thể tiêm truyền ngoại biên mà vẫn cho tác dụng giống như tiêm thẳng vào não thất do dễ dàng vượt qua hàng rào máu não.

Rất nhiều thử nghiệm khác nhau trên động vật mô phỏng bệnh tật của người đã được nghiên cứu trong đó đặc biệt quan trọng là thí nghiệm mô phỏng thiếu oxy ở tế bào thần kinh (mô phỏng đột quỵ thiếu máu) với việc đưa vào môi trường nuôi cấy tế bào thần kinh chất cyanure đã tạo ra hiện tượng thiếu oxy ở tế bào thần kinh dẫn đến chết tế bào. Đưa Cerebrolysin trước hay sau khi xử lý chất độc vào môi trường trên có tác dụng cứu sống tế bào thần kinh (hơn 60%) do tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh của Cerebrolysin. In vivo các khảo sát sau khi gây nghẽn động mạch cảnh hai bên cho thấy điều trị bằng Cerebrolysin làm giảm 50% tỷ lệ tử vong do ngăn ngừa sự phù nề do ngộ độc trong thân não và phần nền của não trước.

Các gốc tự do là sản phẩm cuối cùng của các tổn thương thiếu máu cục bộ hay tổn thương do ngộ độc. Chúng làm hại các tế bào thần kinh và dẫn đến sự chết hoại của tế bào. Tác dụng điều biến chuyển hóa quan trọng nhất của Cerebrolysin là giảm gốc tự do, tăng hiệu quả sử dụng oxy trong tế bào thần kinh, chính vì thế có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh.

Nghiên cứu ở mức độ sâu hơn, người ta nhận thấy rằng Cerebrolysin biến đổi dẫn truyền qua synapse thần kinh trên vùng CA<sub>1</sub>, ở mô não chuột tại hồi hải mã. Phân tích chi tiết đã chứng minh rằng sự ức chế là ức chế tiền synapse và có thể giảm bớt với liều thấp 8-cyclopentylthéophylline là một chất ức chế đặc hiệu của thụ thể A<sub>1</sub> của adénosine. Do không tìm thấy bất kỳ một lượng adénosine nào trong Cerebrolysin, tác dụng trên thụ thể adénosine A<sub>1</sub> là gián tiếp, có lẽ là do sự phóng thích chất chủ vận nội sinh.

Bên cạnh đó đã chứng minh được rằng Cerebrolysin tác động trên hàng rào máu não ở mức độ tăng vận chuyển tích cực glucose qua hàng rào máu não do tăng tổng hợp ARN thông tin, đặc hiệu cho tổng hợp một chất mang là GLUT1 glucotransporter.

**Thử nghiệm lâm sàng :**

Ba thử nghiệm lâm sàng quan trọng minh họa cho tác dụng của Cerebrolysin và các chỉ định của nó như sau :

- Thử nghiệm lâm sàng của giáo sư Ruther (1984) trên bệnh nhân Alzheimer với phương pháp mù đôi và placebo có kiểm soát đã chứng minh tác dụng của Cerebrolysin khi tiêm tĩnh mạch 30 ml Cerebrolysin với 70 ml dung dịch muối sinh lý 5 ngày mỗi tuần, trong 4 tuần lễ đã cải thiện tình trạng lâm sàng, triệu chứng của 61,7% bệnh nhân (đánh giá dựa trên tiêu chuẩn CGI : Clinical Global Impression, tiêu chuẩn SCAG : Sandoz clinical Assesment of Geriatric của Hoa Kỳ).
- Thử nghiệm trên đột quỵ nghẽn mạch của giáo sư Koppi (1996) đã đưa ra khái niệm điều trị bổ sung ("add-on therapy") bằng Cerebrolysin bên cạnh điều trị căn bản "Standard therapy" hay điều trị thường qui. Quan trọng nhất là Cerebrolysin nhằm vào các tế bào vùng xung quanh tổn thương trong đột quỵ gọi là vùng "tranh tối tranh sáng". Các tế bào này mặc dù chưa chết nhưng đã giảm chuyển hóa đến mức tối thiểu vì vậy gần như mất chức năng. Mục tiêu của việc điều trị đột quỵ là không để cho các tế bào này chết và bình thường hóa hoạt động của nó. Vì vậy, nhiều tác giả còn gọi vùng này là "vùng điều trị". Cerebrolysin với các tính năng dinh dưỡng thần kinh của nó có thể cứu vãn các tế bào vùng này vì vậy được coi là một thuốc quan trọng bên cạnh điều trị căn bản để phục hồi chức năng thần kinh.
- Đối với các chấn thương sọ não, thử nghiệm quan trọng nhất là thử nghiệm của giáo sư Duma (1990). Cerebrolysin tác dụng rất rõ trên bệnh nhân chấn thương sọ não dựa trên các chỉ tiêu giảm thời gian dùng máy thở, giảm thời gian nằm viện và quan trọng và khách quan nhất là chỉ tiêu tăng áp lực bơm máu lên não. Điều đó có nghĩa là hợp chất này có thể làm giảm hiện tượng phù não sau chấn thương. Ngoài ra, Cerebrolysin còn có tác dụng bảo vệ các tế bào thần kinh sau chấn thương sọ não.

#### **Độc tính :**

Cerebrolysin dung nạp tốt, có tính an toàn cao. Ở người, với liều điều trị thuốc không gây ra bất kỳ triệu chứng nhiễm độc nào. Những số liệu về độc tính như sau :

Độc tính cấp : Sau một liều Cerebrolysin tiêm tĩnh mạch duy nhất, các giá trị LD50 quan sát được (với thời gian thí nghiệm là 14 ngày) như sau : ở chuột cống : chuột đực là 68 ml/kg thể trọng, chuột cái là 74 ml/kg thể trọng ; ở chó là 52,2 ml/kg thể trọng ở cả hai phái tính.

Độc tính mạn (nhiều liều sau 6 tháng) : Ở chuột đực cho dùng với liều lên đến 12,5 ml/kg thể trọng mỗi ngày, tiêm trong vòng 26 tuần chỉ thấy có biến đổi nhẹ về công thức máu ; ở chó, liều cao nhất là 9 ml/kg thể trọng hàng ngày trong vòng 28 ngày (khoảng lớn hơn 5 lần liều điều trị ở người) và 4,5 ml/kg thể trọng hàng ngày trong vòng 26 tuần (khoảng lớn hơn lần liều điều trị ở người) không thấy có phản ứng nào chứng tỏ động vật không dung nạp Cerebrolysin.

Người ta cũng đã chứng minh rằng sản phẩm phân giải của protéine não lợn là Cerebrolysin qua hơn 30 năm được sử dụng không cho thấy có sự lây nhiễm nào do nguồn gốc từ động vật mà từ đó thuốc được tinh chế. Điều này đặc biệt có ý nghĩa trong giai đoạn hiện nay khi đang có bệnh bò điên có thể ảnh hưởng cho con người. Năm 1994, Bộ Y Tế Liên Bang Đức đã khẳng định tính

an toàn vô hại của Cerebrolysin trong đó có đề cập đến bệnh bò điên và sự an toàn chung đối với các sản phẩm có nguồn gốc từ động vật.

Độc tính trên chức năng sinh sản : Khi tiêm Cerebrolysin vào động vật (thỏ, chuột) đang có thai ở liều rất cao vẫn không thấy có biến đổi gì trong thai kỳ. Không thấy có độc tính với bào thai hoặc gây quái thai hoặc ảnh hưởng tới sự phát triển của thai nhi ; không thấy có ảnh hưởng gì đến thế hệ sau (F1 và F2). Không thấy thuốc làm vô sinh hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên thú vật thử nghiệm.

Đột biến gen, nhạy cảm và khả năng gây ung thư : Cerebrolysin không cho thấy có khả năng gây đột biến gen, tác động gây nhạy cảm cũng như gây ung thư in vitro cũng như in vivo.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các peptide của Cerebrolysin vượt qua hàng rào máu não. 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch, hoạt tính dinh dưỡng thần kinh có thể được phát hiện trong huyết thanh người chứng tỏ thuốc có hiệu quả kéo dài ngay cả khi dùng một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất.

### **CHỈ ĐỊNH**

Sa sút trí tuệ :

- Bệnh Alzheimer ;
- Bệnh sa sút trí tuệ do mạch não.

Đột quy : dùng trong pha cấp và phục hồi chức năng của đột quy nghẽn mạch và chảy máu. Cerebrolysin là một thuốc hữu hiệu dùng trong điều trị bổ sung ("add-on therapy") bên cạnh điều trị thường qui, với mục tiêu ngăn ngừa vùng mô não bị hư hại một phần xung quanh nơi đột quy khởi tiến dần đến tình trạng hoại tử và làm bình thường hóa trở lại chuyển hóa tế bào thần kinh đã bị ảnh hưởng do tình trạng bệnh.

Chấn thương sọ não : dùng trong pha cấp và thời kỳ phục hồi chức năng, đặc biệt sau chấn động, đụng dập não hoặc phẫu thuật thần kinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với những thành phần của thuốc.
- Tình trạng động kinh hoặc động kinh cơn lớn, hoặc người động kinh do tần xuất động kinh tăng lên.
- Suy thận nặng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng Cerebrolysin cùng với các thuốc chống trầm cảm hoặc IMAO có thể gây tăng tích lũy thuốc. Trong trường hợp dùng các thuốc này đồng thời, nên giảm liều.

Không pha truyền Cerebrolysin cùng các dung dịch chứa acide amine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù các số liệu trên động vật không cho thấy bằng chứng về tính gây quái thai, chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở phụ nữ có thai. Do đó, trừ phi lợi ích trị liệu cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra, không nên dùng Cerebrolysin lúc có thai cũng như trong thời gian cho con bú.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nói chung Cerebrolysin dung nạp tốt. Nếu tiêm quá nhanh có thể gây ra cảm giác nóng. Trong một số hiếm các trường hợp, phản ứng nhạy cảm có thể được biểu hiện qua chứng ớn lạnh, nhức đầu hay tăng nhẹ thân nhiệt. Cho đến nay không có trường hợp nào có triệu chứng không mong muốn kéo dài hoặc đe dọa đến tính mạng người bệnh.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều dùng mỗi ngày cho người lớn :**

Bệnh sa sút trí tuệ :

- Bệnh Alzheimer : 5-10 ml.
- Sa sút trí tuệ do bệnh mạch não : 5-10 ml.

Đột quỵ :

- Đột quỵ trong cơn cấp : 30 ml.
- Phục hồi chức năng sau đột quỵ : 10 ml.

Chấn thương não :

- Chấn thương sọ não trong cấp cứu : 30 ml.
- Phục hồi chức năng sau chấn thương não : 10 ml.

Sau phẫu thuật thần kinh : 10 ml.

**Liều cho trẻ em :** 0,1-0,2 ml/kg thể trọng/24 giờ.

**Thời gian điều trị :** 4 tuần cho một liệu trình (28 ngày), có thể nhắc lại 6 tháng sau khi ngưng thuốc và phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Độ dài của thời gian điều trị và liều lượng tùy thuộc vào tuổi của người bệnh và mức độ nặng nhẹ của bệnh. Trong trường hợp nặng, không nên ngưng thuốc đột ngột mà nên tiếp tục điều trị bằng cách tiêm thuốc mỗi ngày một lần và 2 ngày một lần, trong thời gian 4 tuần.

Khi cần tiêm truyền, pha Cerebrolysin trong 100 ml dung dịch muối hoặc đường đẳng trương truyền trong vòng 20-60 phút.

**Chú ý :** Không pha thuốc với dung dịch acide amine. Không dùng kèm theo các thuốc IMAO.

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi an toàn, xa tầm tay trẻ em.

Để thuốc nơi khô ráo, ở nhiệt độ dưới 25° C, tránh ánh sáng.

## **CETAPHIL SKIN CLEANSER**

### **GALDERMA**

**Lotion dùng ngoài da :** chai 125 ml, 250 ml, 500 ml.

### **MÔ TẢ**

Cetaphil Skin Cleanser chứa cetyl alcohol, stearyl alcohol, sodium lauryl sulfate, propylene glycol, methyl hydroxybenzoate, propyl hydroxybenzoate, propyl hydroxybenzoate và nước tinh khiết.

Do đặc điểm bào chế, Cetaphil Skin Cleanser là dạng nước rửa không phải xà phòng, có chứa

glycerin, cetyl alcohol và propylene glycol, nhưng không chứa dầu hay chất béo. Nó không làm mất lớp màng lipid bảo vệ cho da được ẩm và dùng rất tốt cho người có da nhạy cảm hay da dễ bị kích ứng.

Cetaphil Skin Cleanser có pH tương đương với pH bình thường của da, vào khoảng 6,5, nhờ đó cho phép rửa sạch da một cách êm dịu và triệt để mà không cần phải dùng phối hợp với xà phòng.

Cetaphil Skin Cleanser không gây mụn trứng cá và cũng không gây kích ứng khi sử dụng, không làm khô da, không có tính kiềm ; có pH bằng với pH bình thường của da và không chứa hương liệu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng cho da bị mụn trứng cá, chàm thể tạng, eczema, rôm sảy, hăm da, ngứa, da khô, da nhạy cảm, vẩy cá, đỏ da, vẩy nến, bỏng nắng, viêm da dị ứng, chàm tiếp xúc, da bị lão hóa, nám da, da bị kích ứng khi sử dụng benzoyl peroxide, tretinoine, adapalene...

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ dùng ngoài da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho da mặt, tay, toàn thân, ngày 2-4 lần.

Với nước : Xoa lên da rồi rửa lại với nước.

Dùng khô : Bôi lên da, xoa nhẹ bằng tay, xong lau lại bằng giấy hoặc vải mềm.

## **101. CÉTORNAN 10 g**

JACQUES LOGEAIS

c/o HYPHENS

Bột pha uống và dùng đường thực quản 10 g : hộp 50 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
L-ornithine oxoglurate monohydrate	10 g
tương ứng : Azote	1,30 g

### **DƯỢC LỰC**

L-ornithine oxoglurate monohydrate là một dẫn xuất của acide amine, có chứa 13,08% azote.



Một gói 10 g cung cấp 1,30 g azote. Các khảo sát được thực hiện trên chuột cống bình thường và thiếu dinh dưỡng cho thấy rằng thuốc có khả năng cung cấp azote và cải thiện tiến trình lên sụn và kích thích sự bài tiết hormone (insuline, hormone tăng trưởng).

Các kiểm tra lâm sàng cho thấy rằng có sự cải thiện đáng kể trên biểu đồ azote.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống Cétornan 10 g, hàm lượng ornithine oxolate không thay đổi ; ngược lại, hàm lượng của acide glutamique, proline và đặc biệt là của ornithine được tăng lên.

### **CHỈ ĐỊNH**

Bổ sung vào dinh dưỡng (thiên nhiên hoặc nhân tạo) đối với người thiếu dinh dưỡng hoặc trong tình trạng tăng dị hóa.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tiêu chảy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Đường thực quản : 2 gói/ngày, pha với các chất bổ sung dinh dưỡng khác, đưa vào cơ thể bằng ống thông thực quản.
- Đường uống : 2 gói/ngày chia làm 2 lần, hòa tan trong 1 ly nước.

## **102. CETRIZET**

SUN PHARMA

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cetirizin dihydrochlorid	10 mg
Tá dược: Lactose BP, tinh bột BP, polyvinyl pyrrolidon K30 BP, cellulose vi tinh thể BP, talcum BP, magnesi stearat BP, silicon dioxid keo NF, tinh bột natri glycolat NF, eudragit E100 IH, titan dioxid BP, polyethylen glycol 6000 BP, natri lauryl sulfat BP.	

## **DƯỢC LỰC**

Cetirizet là một kháng histamin hiệu nghiệm ít gây buồn ngủ ở những liều hoạt động dược lý, có thêm tác dụng chống dị ứng. Nó là chất kháng H<sub>1</sub> chọn lọc với những tác dụng có thể bỏ qua lên các cơ quan cảm thụ khác, do đó hoàn toàn không có tác dụng kháng Cholinergic và Serotonin. Cetirizet ức chế thời kỳ đầu histamin - gián tiếp của phản ứng dị ứng, giảm sự thâm nhập của những tế bào viêm và giải phóng những chất trung gian kèm theo đáp ứng dị ứng muện.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Mức cao điểm trong máu vào khoảng 0,3 mg/ml đạt được vào khoảng từ 30 đến 60 phút sau khi uống một liều 10 mg Cetirizin. Thời gian bán hủy huyết tương xấp xỉ 11 giờ hấp thụ nhất quán ở mọi đối tượng. Tốc độ thanh thải ở thận là 30 ml/phút và thời gian bán hủy xấp xỉ 9 giờ. Cetirizin liên kết mạnh với Protein huyết tương.

## **CHỈ ĐỊNH**

Cetirizin Dihydroclorid được chỉ định cho điều trị viêm mũi kinh niên, viêm mũi dị ứng theo mùa (Hay fever) và mề đay tự phát mãn tính và những bệnh ngoài da liên quan đến histamin như ngứa....

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Cetirizin Dihydroclorid đối với bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ dẫn xuất nào của thuốc.

Chống chỉ định Cetirizin Dihydroclorid đối với phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú vì chất này bài tiết vào sữa.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Những thử nghiệm ở người tình nguyện khỏe mạnh ở mức 20 và 25 mg/ngày không thấy tác dụng lên sự nhanh nhẹn cũng như thời gian phản ứng. Tuy nhiên, bệnh nhân không nên sử dụng quá liều đề nghị nếu đang lái xe hoặc đang vận hành máy.

## **LÚC CÓ THAI**

Không có tác dụng ngoại ý nào khi nghiên cứu trên động vật. Không sử dụng hoặc sử dụng ít Cetirizin Dihydroclorid trong thời kỳ thai nghén. Cũng như với các thuốc khác, tránh sử dụng Cetirizine khi mang thai.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong những thí nghiệm chức năng tâm thần vận động khách quan tỷ lệ an thần Cetirizin Dihydroclorid là tương tự như đối với placebo. Có quan sát thấy một số tác dụng phụ nhẹ và tạm thời như nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, kích động, khô miệng và khó chịu dạ dày ruột. Nếu cần thiết, liều sử dụng là 5 mg vào buổi tối.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng uống.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1 viên 10 mg/ngày.

Chưa có số liệu y tế đủ hiệu quả để đề nghị sử dụng Cetirizin Dihydroclorid cho trẻ dưới 12 tuổi.

## QUÁ LIỀU

Ngủ gà có thể là triệu chứng quá liều khi uống 50 mg Cetirizin Dihydroclorid trong một liều đơn. Trong trường hợp quá liều lượng lớn, nên rửa dạ dày và áp dụng các biện pháp trợ giúp thông thường. Đến nay chưa có thuốc giải độc đặc trị.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng (thích hợp từ 15°C đến 30°C).

## 103. Children's TYLENOL

MC NEIL

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Hỗn dịch uống 80 mg/2,5 ml : chai 60 ml, nắp cấu tạo đặc biệt để trẻ em không tự mở được.

THÀNH PHẦN

cho 1/2 muỗng cà phê (2,5 ml)	
Acetaminophen (paracetamol)	80 mg

## TÍNH CHẤT

Hỗn dịch Children's Tylenol có các hương vị khác nhau, được bào chế đặc biệt khác hẳn với các loại thuốc xirô thông thường. Hỗn dịch Children's Tylenol có vị ngọt, thơm giúp trẻ dễ uống. Cũng như các sản phẩm Tylenol khác, Children's Tylenol không chứa aspirin hay cồn.

## DƯỢC LỰC

Hạ sốt nhờ tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở trung tâm điều nhiệt vùng đồi thị. Tác động trung ương để giảm đau cơ chế chưa được biết rõ.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu : Acetaminophen (paracetamol) khi dùng đường uống được hấp thu nhanh chóng và dễ dàng.

Phân phối : Acetaminophen được phân phối nhanh đến tất cả các mô. Mức độ kết hợp protein huyết tương ở liều điều trị là 10%.

Chuyển hóa : Acetaminophen được chuyển hóa hoàn toàn ở gan, theo 3 đường : liên hợp với glucuronic, liên hợp với sulfate và con đường men oxy hóa, chức năng hỗn hợp phụ thuộc cytochrome P<sub>450</sub>. Ở người lớn, phần lớn acetaminophen chuyển hóa bằng cách liên hợp với glucuronic ; ở trẻ sơ sinh, trẻ nữ nhi chủ yếu là đường liên hợp với sulfate.

Thải trừ : Acetaminophen được thải trừ qua nước tiểu. Ở người lớn, 60% liều dùng được thải trừ dưới dạng liên hợp glucuronic, 30% dưới dạng liên hợp sulfate, 4% dưới dạng liên hợp cysteine và mercapturic và dưới 4% dưới dạng không đổi. Ở trẻ em tỷ lệ tương tự, nhưng thuốc được chuyển hóa dưới dạng liên hợp sulfate nhiều hơn, dạng liên hợp glucuronic ít hơn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhanh chóng hạ sốt, giảm đau nhức thông thường và giảm khó chịu trong các trường hợp cảm lạnh, cúm, mọc răng, đau răng, đau đầu, đau tai, đau sau khi tiêm chủng, viêm họng...

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Trẻ nhạy cảm với acetaminophen.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Uống acetaminophen có thể làm sai lệch kết quả định lượng acid uric trong máu bằng phương pháp acid phosphotungstic ; và định lượng đường máu bằng glucose-oxydase-peroxydase.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Kích ứng dạ dày nhẹ, có thể xảy ra nhưng rất hiếm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cân nặng (kg)	Tuổi	Mỗi lần uống	
		Số muỗng cà phê*	Số ml
Dưới 5	Dưới 4 tháng	Hỏi ý kiến bác sĩ	Hỏi ý kiến bác sĩ
5 - 8	4 tháng - 11 tháng	1/2	2,5 ml
9 - 10	12-23 tháng	3/4	3,75 ml
11 - 16	2-3 tuổi	1	5 ml
17 - 21	4-5 tuổi	1 1/2	7,5 ml
22 - 26	6-8 tuổi	2	10 ml
27 - 31	9-10 tuổi	2 1/2	12,5 ml
32 - 42	11 tuổi	3	15 ml

\* Mỗi muỗng cà phê tương đương 5 ml. Để hiệu quả nhanh và an toàn cho bé, dùng ly nhựa Tylenol để chia liều chính xác : 1 TSP = 1 muỗng (5ml), 1 1/2 TSP = 1 1/2 muỗng (7,5ml)...

Các lần uống cách nhau ít nhất 4 giờ, không quá 5 lần mỗi ngày.

Lắc kỹ chai thuốc trước khi dùng.

## QUÁ LIỀU

Liều tối thiểu gây độc ở trẻ em là 150 mg/kg.

Triệu chứng : buồn nôn, nôn, biếng ăn, xanh tái.

Xử trí : rửa dạ dày hoặc gây nôn bằng xirô ipeca, dùng chất giải độc N-acetylcysteine.

## BẢO QUẢN

Để ngoài tầm với của trẻ em.

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

## 104. CHOPHYTOL ROSA oral

ROSA-PHYTOPHARMA

c/o TEDIS

viên bao : hộp 180 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cynara scolymus, cao khô	0,20 g

## DƯỢC LỰC

Liều pháp thực vật có tác dụng lợi mật, tăng thải nước ở thận.

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng các rối loạn khó tiêu : trướng bụng, đầy hơi, chướng tiêu, ợ hơi, buồn nôn.

Được chỉ định để làm dễ dàng các chức năng đào thải ở thận và ở gan.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không dùng trong trường hợp bị nghẽn đường mật và suy tế bào gan.

Trường hợp bị tiêu chảy hay đau bụng, nên gián đoạn việc dùng thuốc.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Dùng liều cao có thể gây tiêu chảy.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn.

Uống với một ít nước, mỗi lần 1 đến 2 viên trước 3 bữa ăn chính hay khi có các rối loạn tiêu hóa.

## 105. CIDERMEX

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

thuốc mỡ : ống 10 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Triamcinolone acétonide	100 mg
Néomycine sulfate tính theo dạng base	350 000 UI

### DƯỢC LỰC

Liệu pháp phối hợp corticoide và kháng sinh điều trị ngoài da.

- Kháng viêm do tác động của triamcinolone acétonide, thuộc nhóm corticoide có tác động khá mạnh.

- Kháng khuẩn do tác động của néomycine là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ aminoside.

Cidermex có corticoide là thành phần hoạt chất chính.

Thành phần kháng sinh được phối hợp trong công thức để điều trị các nhiễm trùng phối hợp nhưng không được chỉ định để dự phòng.

Phối hợp này chỉ có ưu thế so với liệu pháp corticoide đơn thuần trong những ngày điều trị đầu và chỉ khi có nhiễm trùng, nhất là nhiễm trùng do tụ cầu khuẩn.

Tuy nhiên, nếu có nhiễm trùng nhiều, cần phải dùng đến kháng sinh đường toàn thân.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Mức độ thuốc qua da và tác dụng toàn thân phụ thuộc vào diện tích bôi thuốc, mức độ thay đổi của da, thời gian điều trị. Tác dụng này đáng ngại khi điều trị dài ngày.

### CHỈ ĐỊNH

- Các bệnh ngoài da cần điều trị bằng liệu pháp corticoide tại chỗ, có bội nhiễm và điều trị trong 8 ngày đầu, chủ yếu trong : eczéma do tạt dị ứng, viêm da do tiếp xúc có nhiễm trùng, eczéma đồng xu có nhiễm trùng.

- Được đề nghị trong chứng ngứa không rõ nguyên nhân ở vùng hậu môn-sinh dục, viêm bì thần kinh có nhiễm trùng, viêm da bã nhờn có nhiễm trùng, viêm da xung quanh các vết loét có nhiễm trùng, thời hạn điều trị không quá 8 ngày.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc, đặc biệt là với néomycine.

- Tổn thương nhiễm trùng nguyên phát ở da do nguồn gốc vi khuẩn, virus, nấm và ký sinh trùng. Dùng phối hợp này có thể làm cho tình trạng nặng thêm. Ngoài ra còn làm thay đổi các triệu chứng do đó sẽ khó chẩn đoán và điều trị sau này.

- Trong khoa da liễu :

- bệnh ngoài da nguyên phát do vi khuẩn, virus và nấm, như : chốc lở do eczéma, bệnh da do nhiễm trùng ;

- không dùng cho các tổn thương loét ở chân, cho vết thương không trương lực, mảng mô hoạt tử, mụn trứng cá đỏ ;

- bệnh da có bội nhiễm nhưng có chống chỉ định bôi bít.

- Không bôi lên mí mắt (nguy cơ tăng nhãn áp).

- Trẻ em dưới 2 tuổi, vì nguy cơ néomycine qua da, và gây độc cho tai.

- Vết thương ở vú khi đang cho con bú, vì trẻ có thể hấp thu thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Sự hiện diện của corticoide không làm mất các biểu hiện dị ứng ở da hoặc niêm mạc đối với néomycine nếu có, nhưng có thể làm cho dấu hiệu lâm sàng nhẹ đi.

Trường hợp đã xảy ra nhạy cảm ở da hoặc niêm mạc đối với néomycine dùng ngoài thì sẽ có ảnh hưởng sau này nếu dùng một kháng sinh cùng họ bằng đường tổng quát.

Nếu bôi thuốc lên một bề mặt rộng hoặc băng kín, triamcinolone và/hoặc néomycine có thể đi vào máu, gây tác dụng toàn thân giống như dùng corticoide hoặc kháng sinh đường tổng quát.

Tác dụng này đặc biệt đáng lo ở trẻ còn bú và trẻ nhỏ.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không bôi thuốc mỡ Cidermex vào mắt và các tổn thương có rỉ dịch và xếp nếp do có thể gây bít vết thương tạo thuận lợi cho nhiễm trùng xảy ra.

- Thời gian điều trị thường không nên quá 8 ngày vì :

- không thấy có lợi khi dùng quá thời hạn này ;

- bôi thuốc lâu ngày ở mặt hoặc trên các tổn thương diện rộng có thể gây các tác dụng ngoại ý như khi điều trị bằng corticoide đường tổng quát.

- do trong thành phần có néomycine, có khả năng gây chọn lựa chủng đề kháng.

- Không nên bôi thuốc trên bề mặt rộng, nhất là ở trẻ còn bú (xem Tác dụng ngoại ý).

- Ở trẻ còn bú : không nên bôi thuốc ở các nếp da hoặc dưới lớp tã không thấm nước.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Do sự hiện diện của néomycine, một aminoside, có độc tính trên tai, và có khả năng hấp thu toàn thân, do đó khuyên không nên sử dụng ở phụ nữ có thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Thiếu những bằng chứng về việc thuốc qua sữa mẹ, nên tránh bôi trên ngực khi đang nuôi con bú, vì trẻ có thể hấp thu thuốc.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Do triamcinolone :

Thường hiếm gặp nếu điều trị ngắn hạn : có thể gây da rộp, phát ban dạng mụn trứng cá hoặc mụn mủ, chướng rậm lông, mất sắc tố, viêm da quanh miệng, gây ra hoặc làm nặng thêm mụn trứng cá đỏ (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Do néomycine :

- Có thể gây eczéma dị ứng do tiếp xúc.
- Có thể gây dị ứng chéo với các kháng sinh khác thuộc họ aminoside.
- Có thể gây tác dụng toàn thân (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng), nhất là khi bôi thuốc trên diện rộng, vết thương có chảy máu và điều trị cho trẻ còn bú, điều trị dài ngày.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Giới hạn điều trị trong vòng một tuần.

- thông thường : bôi thuốc 1 hoặc 2 lần/ngày ; giới hạn diện tích điều trị, xoa nhẹ.
- tránh bôi lớp thuốc quá dày.

## 106. CILOXAN

ALCON

dung dịch nhỏ mắt 0,3% : lọ 5 ml.

thuốc mỡ tra mắt 0,3% : tube 3,5 g.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml	
Ciprofloxacin HCl	3,5 mg
ứng với : Ciprofloxacin base	3 mg
Chất bảo quản : Benzakonium chloride 0,006%.	
Tá dược : Sodium acetate, Acetic acid, Mannitol 4,6%, Edetate disodium 0,05%, Hydrochloric Acid và/hoặc Sodium hydroxide (để điều chỉnh pH) và nước tinh	



khiết.	
Độ pH xấp xỉ 4,5 và độ thẩm thấu xấp xỉ 300 mOsm.	

cho 1 g thuốc mỡ	
Ciprofloxacin HCl	3,33 mg
ứng với : Ciprofloxacin base	3 mg
Tá dược : dầu khoáng chất và mỡ petrolatum trắng.	

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Thuốc nhỏ mắt và thuốc mỡ Ciloxan (Ciprofloxacin HCl) là thuốc kháng khuẩn tổng hợp, tiết trùng, đa liều dùng trong nhãn khoa.

Hấp thu toàn thân : Một nghiên cứu về hấp thu toàn thân đã được thực hiện, trong đó dung dịch nhỏ mắt Ciloxan được nhỏ mỗi hai giờ khi đang thức trong vòng hai ngày, và thêm năm ngày tiếp sau đó nhỏ mỗi bốn giờ khi đang thức. Nồng độ trong huyết tương tối đa của ciprofloxacin được ghi nhận là dưới 5 ng/ml. Nồng độ trung bình thường dưới 2,5 ng/ml.

Vi trùng học : Ciprofloxacin có hoạt tính phổ rộng trong điều kiện phòng thí nghiệm (in vitro) chống lại nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm. Tác dụng diệt khuẩn của ciprofloxacin là do khả năng ức chế hoạt động của enzym DNA-gyrase, là enzym cần thiết cho sự tổng hợp DNA của vi khuẩn.

Ciprofloxacin đã cho thấy khả năng chống lại hầu hết các chủng vi khuẩn sau trong điều kiện phòng thí nghiệm và trên các nhiễm trùng lâm sàng (xem phần Chỉ định).

#### Gram dương :

Staphylococcus aureus (gồm chủng nhạy cảm với methicillin và kháng methicillin),  
Staphylococcus epidermidis,  
Streptococcus pneumoniae,  
Streptococcus (Nhóm Viridans).

#### Gram âm :

Pseudomonas aeruginosa,  
Serratia marcescens.

In vitro, ciprofloxacin cho thấy có hoạt tính đối với hầu hết các chủng vi khuẩn sau đây ; tuy nhiên, chưa biết rõ ý nghĩa lâm sàng của những dữ kiện này.

Gram dương :

*Enterococcus faecalis* (nhiều chủng chỉ nhạy cảm trung bình),  
*Staphylococcus haemolyticus*,  
*Staphylococcus hominis*,  
*Staphylococcus saprophyticus*,  
*Streptococcus pyogenes*.

Gram âm :

*Acinetobacter calcoaceticus* subsp. *anitratus*,  
*Aeromonas caviae*,  
*Brucella melitensis*,  
*Campylobacter coli*,  
*Campylobacter jejuni*,  
*Citrobacter diversus*,  
*Citrobacter freundii*,  
*Edwardsiella tarda*,  
*Enterobacter aerogenes*,  
*Enterobacter cloacae*,  
*Enterobacter coli*,  
*Haemophilus ducreyi*,  
*Haemophilus influenzae*,  
*Haemophilus parainfluenzae*,  
*Klebsiella pneumoniae*,  
*Klebsiella oxytoca*,  
*Legionella pneumophila*,  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*,  
*Morganella morganii*,  
*Neisseria gonorrhoeae*,  
*Neisseria meningitidis*,  
*Pasteurella multocida*,  
*Proteus mirabilis*,  
*Proteus vulgaris*,  
*Providencia rettgeri*,  
*Providencia stuartii*,  
*Salmonella enteritidis*,  
*Salmonella typhi*,  
*Shigella sonnei*,  
*Shigella flexneri*,

Vibrio cholerae,  
Vibrio para-haemolyticus,  
Vibrio vulnificus,  
Yersinia enterocolitica.

Các loại vi khuẩn khác : Chlamydia trachomatis (chỉ nhạy cảm trung bình) và Mycobacterium tuberculosis (chỉ nhạy cảm trung bình).

Như đối với hầu hết các vi khuẩn kỵ khí, bao gồm Bacteroides fragilis và Clostridium difficile, hầu hết các chủng Pseudomonas cepacia và một số chủng Pseudomonas maltophilia đề kháng với ciprofloxacin.

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) thường không vượt quá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) khoảng hơn hệ số 2. Sự đề kháng ciprofloxacin trong phòng thí nghiệm thường xuất hiện muộn (đột biến nhân đôi từng bước).

Ciprofloxacin không gây phản ứng chéo với các kháng sinh khác như các beta-lactam hay các aminoglycosid ; vì vậy các vi khuẩn đề kháng với các thuốc này có thể nhạy cảm với ciprofloxacin.

Các nghiên cứu lâm sàng :

Sau trị liệu bằng dung dịch nhỏ mắt Ciloxan, 76% bệnh nhân bị loét giác mạc có kết quả cấy vi khuẩn dương tính được chữa khỏi về mặt lâm sàng và 92% trường hợp loét có hiện tượng tái tạo biểu mô hoàn toàn. Trong các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm thực hiện trong khoảng thời gian 3 và 7 ngày, 52% bệnh nhân bị viêm kết mạc và có kết quả cấy vi khuẩn dương tính được chữa khỏi về mặt lâm sàng ; và khi kết thúc điều trị, trên 70-80% trường hợp có tất cả các tác nhân gây bệnh đều bị tiêu diệt.

Sau khi trị liệu bằng thuốc mỡ tra mắt Ciloxan, 75% bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng viêm kết mạc nhiễm khuẩn và có kết quả cấy vi khuẩn dương tính được chữa khỏi về mặt lâm sàng và khoảng 80% trường hợp trong đó các tác nhân gây bệnh đều bị tiêu diệt khi kết thúc điều trị (ngày thứ 7).

Khả năng sinh ung thư, gây đột biến, rối loạn sinh sản :

Tám thử nghiệm in vitro về khả năng gây đột biến đã được thực hiện với ciprofloxacin cho kết quả như sau :

Salmonella / Thử nghiệm vi lạp thể (âm tính)

- Thử nghiệm sửa chữa ADN với E. coli (âm tính)
- Thử nghiệm về sự đột biến trên tế bào Lympho chuột (dương tính)
- Thử nghiệm HGPRT tế bào Chinese Hamster (âm tính)
- Thử nghiệm về sự biến đổi của tế bào phôi Syrian Hamster (âm tính)
- Thử nghiệm về sự đột biến trên nấm men đơn bào cerevisiae (âm tính)
- Thử nghiệm về sự chuyển đổi gen và trao đổi chéo của sự gián phân trên nấm men đơn bào cerevisiae (âm tính)

- Thử nghiệm sửa chữa ADN tế bào gan chuột cống (dương tính)

Vì hai trong tám thử nghiệm dương tính, nhưng các kết quả của ba hệ thống thử nghiệm sau đây thực hiện trong phòng thí nghiệm cho kết quả âm tính :

- Thử nghiệm sửa chữa ADN tế bào gan chuột cống,

- Thử nghiệm vi nhân (chuột nhắt),

- Thử nghiệm gây chết gen trội (chuột nhắt),

Các nghiên cứu dài hạn về tính sinh ung thư trên chuột và chuột nhắt đã được thực hiện hoàn tất. Không có bằng chứng nào cho thấy ciprofloxacin có khả năng sinh ung thư và sinh u trên những loài này sau thời gian hai năm cho uống thuốc hàng ngày.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc mỡ và dung dịch nhỏ mắt Ciloxan được chỉ định trong điều trị các nhiễm trùng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm trong những bệnh lý sau :

Loét giác mạc :

*Pseudomonas aeruginosa*,

*Serratia marcescens*\*,

*Staphylococcus aureus*,

*Staphylococcus epidermidis*,

*Streptococcus pneumoniae*,

*Streptococcus* (Nhóm Viridans)\*.

\*Hiệu lực đối với vi khuẩn chỉ được nghiên cứu ở khoảng 10 bệnh nhiễm trùng.

Viêm kết mạc :

*Staphylococcus aureus*,

*Staphylococcus epidermidis*,

*Streptococcus pneumoniae*.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định trên bệnh nhân có tiền căn quá mẫn với ciprofloxacin hay thành phần khác của thuốc. Có tiền căn quá mẫn với các quinolone khác cũng bị chống chỉ định dùng ciprofloxacin.

### **CHÚ Ý DÙNG**

Chỉ dùng tại chỗ, không được tiêm vào mắt.

Người ta đã ghi nhận có phản ứng quá mẫn nặng và thường nguy hiểm đến tính mạng trên bệnh nhân được điều trị với quinolone đường toàn thân, đôi khi với liều đầu tiên. Một số phản ứng có kèm theo tình trạng trụy tim mạch, mất tri giác, phù thanh quản hay mặt, khó thở, nổi mề đay và ngứa. Chỉ một số ít bệnh nhân trong tiền căn có phản ứng quá mẫn. Các phản ứng phản vệ trầm trọng cần phải điều trị cấp cứu ngay bằng epinephrine và các biện pháp hồi sức khác, bao gồm thở oxy, truyền dịch tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch kháng histamine, corticosteroid, các amin hoạt mạch và xử trí đường hô hấp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát : Như với các kháng sinh khác, dùng ciprofloxacin kéo dài có thể gây ra tình trạng bội phát của các vi khuẩn không nhạy cảm, kể cả vi nấm. Nếu có bội nhiễm, nên có biện pháp điều trị thích hợp. Bất cứ khi nào cần đánh giá lâm sàng, nên thăm khám cho bệnh nhân cùng với sự hỗ trợ của dụng cụ phóng đại như đèn khe và nhuộm huỳnh quang, nếu có điều kiện. Ngay khi có nổi ban ở da hay một số dấu hiệu khác của phản ứng quá mẫn, nên ngưng dùng ciprofloxacin. Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân loét giác mạc do vi khuẩn 35 (16,5%) trong số 210 bệnh nhân có hiện tượng kết tủa tinh thể màu trắng khu trú ở phần nông của tổn thương giác mạc. Hiện tượng kết tủa xảy ra trong vòng 24 giờ đến 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Ở một bệnh nhân, sự kết tủa được rửa ngay khi vừa xuất hiện. Sự dung giải được ghi nhận trong 1-8 ngày ở 17 bệnh nhân. Sự dung giải được ghi nhận trong 10-13 ngày ở 5 bệnh nhân. Trên 9 bệnh nhân, không có ngày dung giải chính xác. Tuy nhiên, qua thăm khám trong quá trình treo dõi, 18-44 ngày sau khi xảy ra hiện tượng này, người ta ghi nhận có sự dung giải hoàn toàn của chất kết tủa. 3 bệnh nhân hoàn toàn không có thông tin về kết quả. Hiện tượng kết tủa không cản trở việc tiếp tục dùng ciprofloxacin, và cũng như không gây ảnh hưởng ngoại ý lên quá trình lâm sàng của loét hay thị lực (xem mục Tác dụng ngoại ý).

#### **Dùng trong nhi khoa :**

Độ an toàn và hiệu quả điều trị khi sử dụng cho trẻ dưới 1 tuổi (đối với dạng dung dịch nhỏ mắt) và dưới 2 tuổi (đối với dạng thuốc mỡ tra mắt) chưa được khẳng định.

Mặc dù ciprofloxacin và các dẫn xuất quinolones khác gây các bệnh về khớp khi thử nghiệm dùng bằng đường uống trên một loài chó săn còn nhỏ, việc dùng tại chỗ trên mắt của ciprofloxacin trên các động vật thử nghiệm còn nhỏ không cho thấy gây ra một bệnh lý nào trên khớp và không có bằng chứng cho thấy dạng dùng trong nhãn khoa có một tác dụng nào trên các khớp xương chịu trọng lượng cơ thể.

#### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu về sinh sản đã được thực hiện trên chuột và chuột nhắt với liều sáu lần cao hơn liều thông thường dùng cho người và cho thấy không có bằng chứng về rối loạn sinh sản hay tổn thương thai do dùng ciprofloxacin. Như đối với hầu hết các kháng sinh khác, trên thỏ, ciprofloxacin (liều 30 và 100 mg/kg dùng theo đường uống) gây ra tình trạng rối loạn tiêu hóa dẫn đến sụt cân của thỏ mẹ và làm tăng tỷ lệ xảy thai. Không có hiện tượng sinh quái thai với các liều đã sử dụng. Khi dùng qua đường tĩnh mạch với liều lên đến 20 mg/kg, không có hiện tượng độc tính cho mẹ cũng như không có hiện tượng nhiễm độc cho phôi hay sinh quái thai. Trong thời kỳ thai nghén, dung dịch nhỏ mắt Ciloxan chỉ nên dùng khi đã cân nhắc giữa ích lợi và nguy cơ cho thai.

#### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Vẫn chưa được biết ciprofloxacin dùng tại chỗ có được bài tiết qua sữa người hay không. Tuy nhiên, sau một liều đơn 500 mg theo đường uống, đã tìm thấy ciprofloxacin trong sữa người. Nên lưu ý hơn khi dùng thuốc mỡ và dung dịch nhỏ mắt Ciloxan cho bà mẹ nuôi con bú.

Mặc dù ciprofloxacin và các quinolone khác gây ra bệnh lý ở khớp trên động vật chưa trưởng thành ở đa số loài được thử nghiệm sau khi cho dùng theo đường uống, ciprofloxacin dùng nhỏ tại mắt cho động vật chưa trưởng thành không gây ra bệnh lý ở khớp ; và không có bằng chứng cho thấy dạng nhỏ mắt có bất kỳ ảnh hưởng nào lên các khớp chịu lực.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc được thực hiện với ciprofloxacin nhỏ mắt. Tuy nhiên, khi dùng đường toàn thân một số quinolone, người ta đã nhận thấy có tình trạng tăng nồng độ huyết thanh của theophylline, ngăn cản chuyển hóa caffeine, tăng cường khả năng tác dụng của thuốc chống đông dạng uống, warfarin và các dẫn xuất của nó, và cũng ghi nhận sự gia tăng creatinine huyết thanh trên bệnh nhân dùng đồng thời với cyclosporin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý liên quan với thuốc thường được báo cáo nhất là cảm giác khó chịu hay rát tại chỗ. Trong các nghiên cứu về loét giác mạc có dùng thuốc thường xuyên, khoảng 17% (dung dịch) và 13% (thuốc mỡ) bệnh nhân có tình trạng kết tủa tinh thể màu trắng (xem mục Thận trọng lúc dùng). Dưới 10% bệnh nhân có xảy ra các tác dụng ngoại ý khác, bao gồm cứng bờ mi, có vảy/tinh thể, cảm giác có dị vật, ngứa, sưng huyết giác mạc và có vị khó chịu sau khi nhỏ thuốc. Dưới 1% bệnh nhân có các tác dụng ngoại ý như nhuộm màu giác mạc, bệnh kết mạc/viêm kết mạc, phản ứng dị ứng, sưng mí mắt, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, thâm nhiễm giác mạc, buồn nôn và giảm thị lực.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dung dịch nhỏ mắt :

Liều dùng được khuyến cáo trong điều trị loét giác mạc là : nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh mỗi 15 phút trong vòng sáu giờ đầu, sau đó nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh mỗi 30 phút trong khoảng thời gian còn lại của ngày đầu tiên. Ngày thứ 2, nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh mỗi giờ. Vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 14, nhỏ 2 giọt vào mắt bị bệnh mỗi 4 giờ. Có thể tiếp tục điều trị hơn 14 ngày nếu chưa có hiện tượng tái tạo biểu mô hoàn toàn.

Liều dùng được khuyến cáo trong điều trị viêm kết mạc do vi khuẩn là : nhỏ 1 hay 2 giọt vào túi kết mạc mỗi 2 giờ khi đang thức, trong vòng 2 ngày ; nhỏ một hay hai giọt vào túi kết mạc mỗi 4 giờ khi đang thức, trong 5 ngày tiếp theo.

Thuốc mỡ :

Tra một đoạn khoảng 1-1,5 cm vào túi kết mạc, 3 lần mỗi ngày trong hai ngày đầu tiên, sau đó 2 lần mỗi ngày cho 5 ngày kế tiếp.

### **QUÁ LIỀU**

Khi quá liều tại chỗ do thuốc mỡ hay dung dịch nhỏ mắt Ciloxan có thể dùng nước ấm để rửa mắt.

### **BẢO QUẢN**

Dung dịch nhỏ mắt : bảo quản ở nhiệt độ 2-30°C. Tránh ánh sáng.

Thuốc mỡ : 2-25°C.

## 107. CIPROBAY

BAYER PHARMA

viên bao film 250 mg : hộp 10 viên.

viên bao film 500 mg : hộp 10 viên.

dung dịch tiêm truyền 100 mg/50 ml : chai 50 ml.

dung dịch tiêm truyền 200 mg/100 ml : chai 100 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên Ciprobay 250	
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	291 mg
tương ứng : Ciprofloxacin	250 mg

cho 1 viên Ciprobay 500	
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	582 mg
tương ứng : Ciprofloxacin	500 mg

cho 1 chai 50 ml	
Ciprofloxacin	100 mg

cho 1 chai 100 ml	
Ciprofloxacin	200 mg

## **DƯỢC LỰC**

Ciprofloxacin là một hoạt chất mới thuộc nhóm quinolone do Bayer AG phát triển. Chất này ức chế men gyrase (gyrase inhibitors) của vi khuẩn.

Vi sinh học :

Ciprobay có hoạt tính mạnh, diệt khuẩn phổ rộng. Nó cản thông tin từ nhiễm sắc thể (vật chất di truyền) cần thiết cho chuyển hóa bình thường của vi khuẩn. Điều này làm cho vi khuẩn bị giảm khả năng sinh sản một cách mau chóng.

Do cơ chế tác động đặc hiệu này, Ciprobay không bị đề kháng song song với các kháng sinh khác không thuộc nhóm ức chế men gyrase. Vì vậy, Ciprobay có hiệu lực cao chống lại những vi khuẩn kháng các loại kháng sinh như aminoglycoside, penicillin, cephalosporin, tetracycline và các kháng sinh khác.

Trong khi sự phối hợp Ciprobay với kháng sinh họ beta-lactam và các aminoglycosides chủ yếu tạo ra hiệu quả bổ sung và không thay đổi trong điều kiện in-vitro, thì trong điều kiện in-vivo, nó thường tạo ra hiệu quả cộng hưởng (như khi phối hợp với azlocillin), đặc biệt trên động vật bị giảm bạch cầu trung tính.

Ciprobay có thể phối hợp với các thuốc sau :

Pseudomonas : azlocillin, ceftazidime.

Streptococci : mezlocillin, azlocillin và các kháng sinh họ b-lactam có hiệu lực khác.

Staphylococci : các kháng sinh họ b-lactam, đặc biệt isoxazoly|penicillin, vancomycin.

Vi khuẩn kỵ khí : metronidazol, clindamycin.

## **PHỔ KHÁNG KHUẨN**

Ciprobay tác động bằng cách diệt khuẩn. Theo các khảo nghiệm in-vitro :

Các vi khuẩn sau được xem là có nhạy cảm :

*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indole dương tính và indole âm tính), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia* ; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella* ; *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*.

Các vi khuẩn sau biểu thị các mức độ nhạy cảm khác nhau :

*Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* và *Mycobacterium fortuitum*.

Các vi khuẩn sau thường đề kháng :

*Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*.

Với một vài ngoại lệ, các vi khuẩn yếm khí có độ nhạy cảm từ vừa phải (như *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) đến đề kháng (như *Bacteroides*).

Ciprobay không có hiệu lực kháng *Treponema pallidum*.



## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Độ khả dụng sinh học của Ciprobay khoảng 70-80%. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau khi uống thuốc 60-90 phút. Ciprobay hiện diện với nồng độ cao tại những vị trí nhiễm trùng chẳng hạn như trong các dịch của cơ thể và trong các mô. Thời gian bán hủy 3-5 giờ. Chỉ cần uống thuốc hai lần mỗi ngày vào buổi sáng và buổi chiều tối.

Sau khi truyền tĩnh mạch, 75% liều được dùng sẽ bị bài tiết qua nước tiểu và thêm 14% qua phân. Hơn 90% hoạt chất sẽ bị bài tiết trong 24 giờ đầu tiên.

Bảng sau biểu thị nồng độ Ciprobay (mg/l) sau khi tiêm truyền 30 phút và sau khi cho uống.

	Thời gian sau khi kết thúc truyền và uống thuốc					
	30 phút	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
100 mg TM	0,8	0,6	0,4	0,3	0,1	0,1
200 mg TM	1,7	2,1	0,7	0,4	0,2	0,1
400 mg TM	3,7	4,6	1,7	1,0	0,5	0,2
250 mg uống	0,9	1,3	0,9	0,5	0,3	0,2
500 mg uống	1,7	2,5	2,0	1,3	0,6	0,4
750 mg uống	2,9	3,5	2,9	1,7	0,8	0,5

Các số liệu khác :

Thời gian bán hủy trong huyết thanh xấp xỉ 4 giờ (3-5 giờ).

Thể tích phân bố (ở giai đoạn hằng định) xấp xỉ 2,8 l/kg.

Độ thanh lọc thận xấp xỉ 5 ml/phút kg.

Độ gắn kết protein xấp xỉ 30%.

Độ thẩm thấu dung dịch truyền 300 mOsm.

Thành phần NaCl dung dịch truyền 900 mg/100 ml.

## CHỈ ĐỊNH

Các bệnh nhiễm trùng có biến chứng và không biến chứng gây ra do các bệnh nguyên nhạy cảm với ciprofloxacin.

- Các bệnh nhiễm trùng của :

- . đường hô hấp. Trong các trường hợp viêm phổi do phế cầu (Pneumococcus) ở bệnh nhân ngoại trú, không nên dùng Ciprobay như là một thuốc đầu tay. Tuy nhiên Ciprobay có thể được dùng trong trường hợp viêm phổi do Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Haemophilus, Branhamella, Legionella và Staphylococcus.
- . tai giữa (viêm tai giữa) và các xoang (viêm xoang), đặc biệt nguyên nhân do vi khuẩn gram âm, kể cả Pseudomonas hay Staphylococcus,
- . mắt,
- . thận và/hoặc đường tiết niệu,
- . cơ quan sinh dục, kể cả bệnh lậu, viêm phần phụ, viêm tiền liệt tuyến,
- . ổ bụng (như nhiễm trùng đường tiêu hóa hoặc đường mật, viêm phúc mạc),
- . da và mô mềm,
- . xương khớp,
- Nhiễm trùng huyết.
- Nhiễm trùng hoặc có nguy cơ nhiễm trùng (dự phòng) trên bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu (như bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc có tình trạng giảm bạch cầu).
- Chỉ định cho tình trạng khử nhiễm ruột có chọn lọc trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch (Ciprobay dạng uống).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng Ciprobay trong các trường hợp quá mẫn cảm với hóa trị liệu bằng ciprofloxacin hoặc các quinolone khác. Không được chỉ định Ciprobay cho trẻ em, thiếu niên đang tăng trưởng và phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, vì không có thông tin nào về tính an toàn của thuốc trên nhóm bệnh nhân này, và vì các thực nghiệm trên súc vật cho thấy rằng không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ tổn thương sụn khớp của những cơ thể chưa phát triển hoàn toàn về kích thước. Các thực nghiệm trên súc vật vẫn chưa thu được bằng chứng nào về các ảnh hưởng sinh quái thai (dị dạng).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ciprobay phải dùng một cách thận trọng ở người lớn tuổi. Trong các trường hợp động kinh hoặc có các thương tổn thần kinh trung ương khác (như giảm ngưỡng co giật, tiền căn co giật, giảm lưu lượng tuần hoàn não, thay đổi cấu trúc não hoặc đột quy), Ciprobay chỉ nên dùng sau khi thấy ích lợi của điều trị ưu thế hơn nguy cơ, vì các bệnh nhân này có thể bị nguy hiểm do tác dụng phụ lên thần kinh trung ương.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ion sắt, sucralfate hoặc thuốc kháng acid có chứa nhôm, magnesium và calcium làm giảm sự hấp thu của Ciprobay dạng uống. Vì vậy, nên uống Ciprobay 1-2 giờ trước khi uống thuốc kháng acid hoặc tối thiểu 4 giờ sau khi uống thuốc kháng acid. Sự hạn chế này không áp dụng cho các thuốc kháng acid không có chứa nhôm hydroxide và magnesium hydroxide (như dùng được thuốc chẹn thụ thể H<sub>2</sub>).

Dùng đồng thời Ciprobay và theophylline có thể gây ra sự gia tăng ngoại ý nồng độ theophylline trong huyết thanh. Điều này có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn do theophylline gây ra. Nếu buộc phải dùng đồng thời hai chế phẩm, nên kiểm tra nồng độ theophylline trong huyết thanh và nên giảm liều theophylline một cách hợp lý.

Từ các thí nghiệm trên súc vật, người ta biết rằng sự phối hợp quinolone (các chất ức chế men gyrase) liều rất cao với vài thuốc kháng viêm không phải steroid (ngoại trừ acetylsalicylic acid) có thể gây ra co giật.

Cho đến nay, những phản ứng như thế vẫn chưa quan sát thấy ở bệnh nhân uống Ciprobay.

Trong một số trường hợp đặc biệt, người ta vẫn ghi nhận có sự gia tăng thoáng qua của creatinine huyết thanh khi dùng đồng thời Ciprobay và cyclosporin. Vì lẽ đó, cần phải thường xuyên theo dõi nồng độ creatinine huyết thanh (mỗi tuần hai lần) cho những bệnh nhân này.

Dùng đồng thời Ciprobay với warfarin có thể làm tăng hoạt tính của warfarin.

Trong những trường hợp đặc biệt, dùng đồng thời Ciprobay với glibenclamide có thể làm tăng hoạt tính của glibenclamide (hạ đường huyết).

Probenecid cản trở sự bài tiết qua thận của Ciprobay. Dùng đồng thời Ciprobay với probenecid có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của Ciprobay.

Metoclopramide làm gia tăng hấp thu Ciprobay làm cho thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương ngắn hơn. Không có ảnh hưởng lên độ khả dụng sinh học của Ciprobay.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ sau đã được ghi nhận trong thời gian dùng ciprofloxacin, nhưng không nhất thiết đều xảy ra ở mọi bệnh nhân.

Các tác dụng phụ sau đây đã được thấy :

- Ảnh hưởng lên đường tiêu hóa :

Buồn nôn, tiêu chảy, nôn, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, đầy hơi hoặc mất cảm giác ngon miệng. Nếu bị tiêu chảy trầm trọng và kéo dài trong hoặc sau điều trị, phải đi khám bệnh vì triệu chứng này có thể che khuất bệnh tiêu hóa trầm trọng (viêm đại tràng giả mạc) cần phải điều trị ngay lập tức. Trong những trường hợp này, phải ngưng dùng Ciprobay và thay thế bằng một trị liệu thích hợp (như uống vancomycin 250 mg dùng 4 lần trong 24 giờ). Chống chỉ định dùng thuốc kháng nhu động ruột.

- Ảnh hưởng lên hệ thần kinh :

Chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ, kích động, run rẩy. Rất hiếm : liệt ngoại biên, vã mồ hôi, dáng đi không vững vàng, co giật, trạng thái lo âu, bị ác mộng, lú lẫn, trầm cảm, ảo giác, một số trường hợp có phản ứng tâm thần (thậm chí tiến triển tới hành vi gây nguy hiểm cho bản thân).

Các phản ứng này đôi khi xảy ra sau liều Ciprobay đầu tiên. Trong những trường hợp này, phải ngưng dùng Ciprobay ngay lập tức và thông báo cho thầy thuốc.

- Phản ứng trên những giác quan :

Rất hiếm : mất cảm giác về mùi, vị, rối loạn thị lực (như nhìn đôi, nhìn màu), ù tai, rối loạn thính lực tạm thời, đặc biệt ở tần số cao.

- Phản ứng quá mẫn cảm :

Các phản ứng này đôi khi xảy ra sau liều Ciprobay đầu tiên. Trong những trường hợp này, phải ngưng dùng Ciprobay ngay lập tức và thông báo cho thầy thuốc.

Phản ứng ở da như nổi ban, ngứa, sốt do thuốc.

- Rất hiếm :

Xuất huyết dạng chấm (petechiae), bóng xuất huyết (haemorrhagic bullae), và nốt nhỏ (papules) với lớp bọc chắc biểu hiện sự liên quan với mạch máu (viêm mạch).

Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell

Viêm thận kẽ, viêm gan, hoại tử tế bào gan rất hiếm khi dẫn đến suy gan đe dọa tính mạng.

Phản ứng phản vệ hay kiểu phản vệ (phù mắt, phù mạch, phù thanh quản ; khó thở tiến triển đến tình trạng choáng đe dọa tính mạng) có thể xảy ra, đôi khi sau liều Ciprobay đầu tiên. Trong những trường hợp này, phải ngưng dùng Ciprobay ngay lập tức và cần phải điều trị (điều trị choáng).

- Ảnh hưởng lên hệ tim mạch :

Rất hiếm : nhịp tim nhanh, phù mắt, cơn migrain, ngất.

- Ảnh hưởng khác :

Ở các khớp : rất hiếm : khó chịu ở khớp, cảm giác uể oải, đau cơ, viêm bao gân, hơi nhạy cảm với ánh sáng, giảm chức năng thận thoáng qua kể cả suy thận tạm thời.

- Một số trường hợp hiếm đã xảy ra viêm gân Achill trong thời gian dùng Ciprobay. Tình trạng viêm gân Achill có thể dẫn đến đứt gân. Vì vậy, khi có dấu hiệu viêm gân Achill (như sưng đau), nên ngưng dùng Ciprobay và đi khám bệnh.

- Ảnh hưởng lên máu và sự tạo máu :

Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tế bào bạch cầu, chứng giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu ; rất hiếm : tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, biến đổi giá trị của prothrombin.

- Ảnh hưởng lên các tham số xét nghiệm/cặn lắng nước tiểu :

Có thể làm tăng thoáng qua các transaminase và phosphatase kiềm, cũng như gây vàng da tắc mật, đặc biệt trên những bệnh nhân có tổn thương gan trước đó ; tăng thoáng qua urea, creatinine hay bilirubin trong huyết thanh ; tăng đường huyết : trên những ca đặc biệt, có thể có tinh thể niệu và huyết niệu.

- Phản ứng tại chỗ rất hiếm : viêm tĩnh mạch.

Lưu ý cho những người điều khiển phương tiện, máy móc :

Ngay cả khi dùng thuốc theo đúng hướng dẫn, thuốc có thể ảnh hưởng lên tốc độ phản xạ đến mức giảm khả năng điều khiển xe cộ và vận hành máy móc. Ảnh hưởng càng nhiều hơn khi dùng thuốc cùng với rượu.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

### Liều lượng :

Trừ khi thuốc được kê toa theo cách khác, liều hướng dẫn sau đây được đề nghị :

Ciprobay dạng uống :

Chỉ định	Liều duy nhất/hàng ngày cho người lớn (mg Ciprofloxacin) uống
Nhiễm trùng hô hấp :	
- tùy độ trầm trọng và vi khuẩn	2 x 250-500
Nhiễm trùng tiết niệu :	
- cấp, không biến chứng	2 x 125 đến 1-2 x 250
- viêm bàng quang ở phụ nữ (tiền mãn kinh)	liều duy nhất 250
- biến chứng	2 x 250-500
Lậu :	
- ngoài cơ quan sinh dục	2 x 125
- cấp, không biến chứng	liều duy nhất 250
Nhiễm trùng khác* (xem phần chỉ định)	2 x 500
* Nhiễm trùng rất trầm trọng, đe dọa tính mạng, như :	2 x 750
- Streptococcal pneumonia	
- Nhiễm trùng tái phát trong xơ nang (cystic fibrosis)	
- Nhiễm trùng xương và khớp	
- Nhiễm trùng huyết	
- Viêm phúc mạc	

Đặc biệt khi có sự hiện diện của Pseudomonas, Staphylococcus hay Streptococcus	
--	--

Trong nhiễm trùng tiết niệu do Chlamydia, nếu cần, nên tăng liều hàng ngày lên đến 2 x 750 mg. Bệnh nhân lớn tuổi nên dùng liều càng thấp càng tốt, tùy theo độ trầm trọng của bệnh và độ thanh thải creatinine.

Vì độ trầm trọng của bệnh hoặc vì những lý do khác, người ta đề nghị nên khởi đầu điều trị bằng ciprofloxacin dạng tĩnh mạch, nếu bệnh nhân không thể dùng viên bao film.

Ciprobay dạng tiêm, truyền tĩnh mạch :

Chỉ định	Liều duy nhất/hàng ngày cho người lớn (mg Ciprofloxacin) (2 x mỗi 12 giờ/ngày hay 3 x mỗi 8 giờ/ngày)
Tiêm tĩnh mạch	
Nhiễm trùng hô hấp :	
- tùy độ trầm trọng và vi khuẩn	2 x 200-400
Nhiễm trùng tiết niệu :	
- cấp, không biến chứng	2 x 100
- viêm bàng quang ở phụ nữ (tiền mãn kinh)	liều duy nhất 100
- biến chứng	2 x 200
Lậu :	
- ngoài cơ quan sinh dục	2 x 100
- cấp, không biến chứng	liều duy nhất 100
Nhiễm trùng khác* (xem phần chỉ định)	2 x 200-400
* Nhiễm trùng rất trầm trọng, đe dọa tính mạng, như :	3 x 400

- Streptococcal pneumonia	
- Nhiễm trùng tái phát trong xơ nang (cystic fibrosis)	
- Nhiễm trùng xương và khớp	
- Nhiễm trùng huyết	
- Viêm phúc mạc	
Đặc biệt khi có sự hiện diện của Pseudomonas, Staphylococcus hay Streptococcus	

Sau khi điều trị bằng đường truyền tĩnh mạch có thể tiếp tục chuyển qua đường uống. Bệnh nhân lớn tuổi nên dùng liều càng thấp càng tốt, tùy theo độ trầm trọng của bệnh và độ thanh thải creatinine.

#### **Rối loạn chức năng gan và thận :**

##### 1. Giảm chức năng thận :

Độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút hoặc nồng độ creatinine huyết thanh > 3 mg/100 ml : 2 x nửa đơn vị của liều bình thường/ngày hay 1 x 1 liều bình thường/ngày.

##### 2. Giảm chức năng thận + lọc máu :

Liều dùng giống trường hợp giảm chức năng thận : trong những ngày lọc máu sau khi lọc máu.

##### 3. Giảm chức năng thận + CAPD (thẩm phân phúc mạc liên tục ở những bệnh nhân ngoại trú) :

- Bổ sung Ciprobay dạng dịch truyền vào dịch lọc (nội phúc mạc) : 50 mg Ciprobay/lít dịch lọc, cho dùng 4 lần/ngày, mỗi 6 giờ.

- Dùng Ciprobay viên bao film (uống) 1 x 500 mg viên bao film (hay 2 x 250 mg viên bao film), cho dùng 4 lần/ngày, mỗi 6 giờ.

##### 4. Giảm chức năng gan :

Không cần chỉnh liều.

##### 5. Giảm chức năng gan và thận :

Liều dùng giống trường hợp giảm chức năng thận : xác định nồng độ Ciprobay trong huyết thanh nếu có thể.

#### **Cách dùng :**

Ciprobay dạng uống :

Uống nguyên viên với một ít nước. Thuốc được uống không phụ thuộc vào giờ ăn.

Nếu uống thuốc lúc đói, hoạt chất có thể được hấp thụ nhanh hơn.

Ciprobay dạng tiêm, truyền tĩnh mạch :

Cách dùng đường tĩnh mạch khoảng 30 phút cho 100 và 200 mg hay 60 phút cho 400 mg. Dung dịch truyền có thể dùng trực tiếp hay sau khi pha với các loại dịch truyền tĩnh mạch khác. Dung dịch truyền có thể tương thích với các dung dịch sau : dung dịch nước muối sinh lý, dung dịch Ringer và Ringer's lactate, dung dịch glucose 5% và 10%, dung dịch fructose 10%, dung dịch glucose 5% với NaCl 0,225% hoặc NaCl 0,45%.

Khi dịch truyền Ciprobay được pha với các loại dịch truyền thích hợp, dung dịch này nên được dùng ngay sau khi chuẩn bị xong, vì những lý do về vi sinh học và sự nhạy cảm với ánh sáng.

Các tình trạng bất tương hợp quan trọng :

Trừ khi biết chắc chắn có sự tương thích của thuốc với các dung dịch / thuốc, dung dịch truyền cần bản nên dùng tách riêng. Các dấu hiệu bất tương thích có thể thấy được gồm : kết tủa, đổi màu.

Dung dịch Ciprobay có thể bất tương thích với mọi dung dịch / thuốc bất ổn định về mặt vật lý và hóa học ở pH của dung dịch Ciprobay (như penicillin, dung dịch heparin), đặc biệt khi kết hợp với dung dịch kiềm (pH của dung dịch Ciprobay truyền : 3,9-4,5).

#### **Liệu trình dùng thuốc :**

Liệu trình điều trị tùy thuộc vào độ trầm trọng của bệnh diễn tiến trên lâm sàng và diễn tiến vi trùng học. Về căn bản, điều trị nên được tiếp tục một cách hệ thống tối thiểu 3 ngày sau khi hết sốt hoặc hết triệu chứng lâm sàng. Liệu trình điều trị trung bình : 1 ngày cho lậu cấp, viêm bàng quang, đến 7 ngày cho nhiễm trùng thận, đường tiết niệu và ổ bụng, suốt toàn bộ giai đoạn giảm bạch cầu của bệnh nhân bị giảm sức đề kháng, tối đa 2 tháng trong viêm xương và 7-14 ngày trong tất cả những nhiễm khuẩn khác.

Điều trị nên tiến hành tối thiểu 10 ngày trong nhiễm trùng do Streptococcus vì nguy cơ xảy ra biến chứng muộn. Sau vài ngày điều trị, có thể thay thế trị liệu Ciprobay tĩnh mạch bằng Ciprobay uống.

## **108. CITRARGININE**

LAPHAL

c/o HYPHENS

Dung dịch uống : ống 10 ml, hộp 20 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
-----------	--



Arginine citrate trung tính	1 g
Bétaine	0,5 g
Bétaine chlorhydrate	0,5 g
(Alcool 95deg)	(40 mg)
(Saccharose)	(4,4 g)

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có tác động hướng gan.

- Arginine : tham gia vào chu trình urea, giải độc amonia.
- Bétaine : là tác nhân hướng mỡ, bảo vệ gan tránh sự tích tụ của chất béo.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các rối loạn chức năng có nguồn gốc do gan.

Điều trị hỗ trợ chứng thoái hóa mỡ do rượu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận nặng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Mỗi ống thuốc có chứa 40 mg alcool éthylique 95deg.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân tiểu đường, cần lưu ý trong mỗi ống thuốc có chứa 4,4 g saccharose.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 đến 3 ống thuốc/ngày, pha loãng trong nửa ly nước.

## **109. CLAFORAN**

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Bột pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch 1 g : lọ bột + ống dung môi 4 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 đơn vị	
--------------	--

Céfotaxime muối Na, tính theo céfotaxime	1 g
(Na)	(2,09 mmol)
ống dung môi : nước cất pha tiêm	4 ml

### **DƯỢC LỰC**

Claforan là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ bêtalactamin, nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3.

#### **Phổ kháng khuẩn :**

Các loại thường nhạy cảm (nồng độ ức chế tối thiểu  $\leq 4$  mg/l) : *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Streptococcus*, *S. pneumoniae* nhạy với péricilline, *Staphylococcus* nhạy với méticilline, *Haemophilus sp*, *H. influenzae*, *Neisseria* bao gồm cả chủng *N. meningitidis* và chủng *N. gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Aeromonas hydrophila*, *Corynebacterium diptheriae*.

Các loại nhạy cảm không thường xuyên : *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Yersinia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* giảm nhạy cảm hoặc kháng với péricilline.

Các loại đề kháng (nồng độ ức chế tối thiểu  $> 32$  mg/l) : *Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus* kháng méticilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, vi khuẩn kỵ khí Gram -.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm trùng nặng do vi khuẩn nhạy cảm ở :
  - đường hô hấp, kể cả mũi và họng,
  - tai,
  - thận và đường niệu,
  - da và mô mềm,
  - xương khớp,
  - cơ quan sinh dục, kể cả lậu,
  - vùng bụng.
- Nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc, viêm màng não.
- Dự phòng nhiễm trùng quanh phẫu thuật.
- Dự phòng nhiễm trùng ở các bệnh nhân suy giảm sức đề kháng.

Ở các trường hợp rất nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng, nên phối hợp với aminoglycosides.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng cảm với cephalosporin.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Hết sức cẩn thận đối với bệnh nhân đã có tăng cảm với penicillin hay các beta-lactam khác do có thể có dị ứng chéo.
- Tránh dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Khi dùng thuốc trên 10 ngày, phải theo dõi tế bào máu : nếu có giảm bạch cầu đa nhân trung tính phải ngưng ngay thuốc.
- Nếu dùng phối hợp với aminoglycosides phải theo dõi chức năng thận.
- Nếu có tiêu chảy kéo dài hay trầm trọng phải nghĩ đến viêm đại tràng giả mạc : ngưng ngay thuốc và lập tức điều trị với vancomycine hay metronidazole uống.

## **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại của nhóm cephalosporine chưa được xác lập ở phụ nữ có thai, tuy nhiên các nghiên cứu tiến hành trên nhiều loài động vật chưa cho thấy có tác dụng sinh quái thai hay có độc tính trên thai nhi.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên nuôi con bú bằng sữa mẹ trong thời gian điều trị vì thuốc được bài tiết qua sữa mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Probenecid : tăng nồng độ và thời gian tác dụng của cefotaxime.
- Các thuốc độc thận thí dụ aminoglycosides : cần phải theo dõi sát chức năng thận.
- Thử nghiệm : thử nghiệm Coomb và thử đường trong nước tiểu bằng phương pháp không dùng enzym có thể cho kết quả dương tính giả,

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Huyết học : có thể có giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, và giảm bạch cầu. Cũng như đối với các beta-lactam khác, có thể có giảm bạch cầu hạt và hiếm hơn là mất bạch cầu hạt nhất là khi dùng lâu. Hiếm : thiếu máu tán huyết.
- Gan : có thể có tăng men gan và bilirubin.
- Thận : có thể giảm chức năng thận, đặc biệt khi phối hợp với aminoglycosides. Hiếm gặp viêm thận kẽ.
- Tiêu hóa : có thể có buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Đôi khi tiêu chảy là triệu chứng của viêm ruột hoặc viêm đại tràng giả mạc.
- Tim mạch : trong vài trường hợp riêng lẻ, có thể có loạn nhịp tim sau khi thuốc được truyền mạch nhanh qua tĩnh mạch trung ương.
- Tại chỗ : viêm đau tại nơi chích.
- Dị ứng da : nổi mề đay, nổi mẩn, ngứa. Cũng như đối với các cephalosporin khác, có vài trường hợp riêng lẻ như nổi mẩn bóng nước (hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì do độc tố) đã được báo cáo.
- Phản vệ : sốt do thuốc và phản ứng phản vệ có thể xảy ra, đôi khi có sốc.
- Phản ứng Herxheimer : như đối với tất cả các kháng sinh khác, khi điều trị các nhiễm trùng do

Borella, phản ứng này có thể xảy ra trong những ngày đầu trị liệu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi có chức năng thận bình thường :**

- Liều thông thường là 1 g x 2 lần/ngày.
- Nhiễm trùng với nhiều tác nhân gây bệnh có độ nhạy cảm từ cao đến trung bình : 1-2 g x 2 lần/ngày.
- Nhiễm trùng rất nặng, đe dọa tính mạng và không định vị được : 2-3 g x 2-4 lần/ngày.
- Bệnh lậu : 0,5 g (hoặc 1 g nếu vi khuẩn ít nhạy cảm) liều duy nhất.
- Dự phòng nhiễm trùng quanh phẫu thuật : 1-2 g 30-60 phút trước khi bắt đầu mổ. Có thể lặp lại một lần nếu nguy cơ nhiễm trùng cao.
- **Bệnh nhân suy thận** : nếu hệ số thanh thải creatinine  $\leq 5$  ml/phút : giảm 1/2 các liều duy trì, liều khởi đầu tùy độ nhạy cảm của vi khuẩn và mức độ nặng của bệnh.
- **Bệnh nhân lọc máu** : 1-2 g/ngày tùy mức độ nặng của bệnh - trong ngày lọc máu, chỉ tiêm cefotaxime sau khi lọc xong.

#### **Trẻ em có chức năng thận bình thường :**

- Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tuổi : 50-100 mg/kg/ngày chia làm 2-4 lần.
- Trong những trường hợp rất nặng đe dọa đến tính mạng, có thể dùng 150-200 mg/kg/ngày.
- Trẻ sơ sinh thiếu tháng : không nên quá 50 mg/kg/ngày.
- Dự phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật : dùng như trên tiêm một lần duy nhất 30-60 phút trước khi bắt đầu mổ. Nếu nguy cơ nhiễm trùng cao, có thể lặp lại một lần.

#### **Tiêm tĩnh mạch :**

- Phải pha đủ lượng nước tiêm : ít nhất 2 ml cho 0,5 g, 4 ml cho 1 g và 10 ml cho 2 g.
- Tốt nhất dùng ngay sau khi pha.
- Bơm chậm trong vòng 3-5 phút.

#### **Truyền tĩnh mạch :**

- Khi dùng liều cao.
  - Truyền ngắn hạn : 2 g pha vào 40 ml nước tiêm và truyền trong 20 phút.
  - Truyền liên tục : 2 g pha vào 100 ml và truyền trong 60 phút.
  - Các dung dịch sau đây có thể dùng để truyền Claforan : normal saline, Ringer, dextrose 5%, sodium lactate, Haemacel, Macrodex 6%, Rheomacrodex 10%.
  - Không được hòa sodium bicarbonate chung với cefotaxime.
  - Không được hòa các kháng sinh khác kể cả aminoglycosides với cefotaxime.
- Có thể dùng Claforan tiêm tĩnh mạch để tiêm bắp.

## **110. CLAMOXYL**

**SMITHKLINE BEECHAM**

viên nang 500 mg : hộp 12 viên.

bột uống dạng gói 250 mg : hộp 12 gói.

bột pha xirô 250 mg/5 ml : lọ 60 ml hoặc 100 ml hỗn dịch khi pha.

**THÀNH PHẦN**

Viên nang :

cho 1 viên	
Amoxicillin trihydrate	500 mg

Bột uống dạng gói 250 mg :

cho 1 gói	
Amoxicillin trihydrate	250 mg
Tá dược vừa đủ cho 1 gói : crospolividone, aspartam, stearate de magnesium, lactose, hương thơm "chanh-đào-dâu".	

Bột pha xirô 250 mg/5 ml :

cho 5 ml	
Amoxicillin trihydrate	250 mg
Tá dược vừa đủ cho 1 muỗng lường xi rô đã pha (hoặc 5 ml) : crospolividone, aspartam, stearate de magnesium, gomme xanthane, carmellose sodique, silice colloïdale khan, natri bezoate, hương thơm "chanh-đào-dâu".	

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc tại các vị trí sau :

Đường hô hấp trên (bao gồm cả Tai Mũi Họng), như viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa ;

Đường hô hấp dưới, như đợt cấp của viêm phế quản mãn, viêm phổi thùy và viêm phổi phế quản ;

Đường tiêu hóa, như sốt thương hàn ;

Đường niệu dục, như viêm thận-bể thận, lậu, sảy thai nhiễm khuẩn hay nhiễm khuẩn sản khoa. Các nhiễm khuẩn như nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc và viêm màng não do vi khuẩn nhạy cảm với thuốc nên được điều trị khởi đầu theo đường tiêm với liều cao và, nếu có thể, kết hợp với một kháng sinh khác.

Dự phòng viêm nội tâm mạc : Clamoxyl có thể được sử dụng để ngăn ngừa do khuẩn huyết có thể phát triển viêm nội tâm mạc. Tham khảo thông tin kê toa đầy đủ về các vi khuẩn nhạy cảm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử quá mẫn với các kháng sinh thuộc họ b-lactam (các penicilline, cephalosporin).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Các phản ứng quá mẫn trầm trọng và đôi khi có thể dẫn đến tử vong (phản vệ) đã được báo cáo xảy ra trên bệnh nhân dùng các kháng sinh b-lactam. Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng, nên ngưng dùng Clamoxyl và áp dụng trị liệu thay thế thích hợp. Đã có xuất hiện ban đỏ (đa dạng) đi kèm với sốt nổi hạch (tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn) ở những bệnh nhân dùng amoxicillin. Nên tránh sử dụng Clamoxyl nếu nghi ngờ có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Đã có báo cáo về hiện tượng kéo dài thời gian prothrombin dù hiếm gặp ở bệnh nhân dùng Clamoxyl. Nên theo dõi chặt chẽ khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống đông máu. Khi dùng liều cao phải duy trì thỏa đáng lượng nước thu nhận vào và đào thải ra ngoài theo đường tiểu. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận (xem thông tin kê toa đầy đủ).

Clamoxyl có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc tránh thai loại uống.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cũng như đối với tất cả các thuốc, nên tránh dùng trong thai kỳ trừ phi có ý kiến của bác sĩ cho là cần thiết. Có thể dùng Clamoxyl trong thời kỳ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Probenecid làm giảm sự bài tiết amoxicillin ở ống thận. Sử dụng thuốc này đồng thời với amoxicillin có thể làm gia tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Như các penicillin khác, tác dụng ngoại ý của thuốc không thường xảy ra hoặc hiếm gặp và hầu hết là nhẹ và tạm thời.

Phản ứng quá mẫn : Nổi ban da, ngứa ngứa, mề đay ; ban đỏ đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson ; hoại tử da nhiễm độc và viêm da bóng nước và tróc vảy và mụn mủ ngoài da toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu xảy ra một trong những rối loạn kể trên thì không nên tiếp tục điều trị. Phù thần kinh mạch (phù Quincke), phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh và viêm mạch quá mẫn ; viêm thận kẽ.

Phản ứng trên đường tiêu hóa : Buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy ; bệnh nấm candida ruột ; viêm kết tràng khi sử dụng kháng sinh (bao gồm viêm kết tràng giả mạc và viêm kết tràng xuất huyết).

Ảnh hưởng trên gan : Cũng như các kháng sinh thuộc họ b-lactam khác, có thể có viêm gan và vàng da ứ mật.

Ảnh hưởng trên thận : Tinh thể niệu.

Ảnh hưởng về huyết học : Giảm bạch cầu thoái qua, giảm tiểu cầu thoái qua và thiếu máu huyết tán ; kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothombin.

Ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương : Tăng động, chóng mặt và co giật. Chứng co giật có thể xảy ra ở bệnh nhân bị suy thận hay những người dùng thuốc với liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tùy theo đường sử dụng, tuổi tác, thể trọng và tình trạng chức năng thận của bệnh nhân, cũng như mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Thông tin về liều lượng ở đây được cung cấp dưới dạng tổng liều cho mỗi ngày, được chia làm nhiều liều sử dụng trong ngày. Phác đồ thường sử dụng nhất là ba lần mỗi ngày.

Người lớn và trẻ em trên 40 kg : Tổng liều hàng ngày là 750 mg đến 3 g, chia làm nhiều lần ;

Trẻ em dưới 40 kg : 20-50 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Nên dùng dạng Clamoxyl Hỗn Dịch Nhỏ Giọt Trẻ Em cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

### **QUÁ LIỀU**

Các trường hợp quá liều với amoxicillin thường không thể hiện triệu chứng. Sự mất cân bằng điện giải/nước nên được điều trị theo triệu chứng. Trong quá trình sử dụng liều cao amoxicillin, phải duy trì thỏa đáng lượng nước thu nhận vào và đào thải ra ngoài theo đường tiểu để giảm thiểu khả năng tinh thể niệu amoxicillin.

## **111. CLARINASE REPETAB**

SCHERING-PLOUGH

viên nén : vỉ 7 viên, hộp 2 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Loratadine	5 mg
Pseudoéphédrine sulphate	120 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc phối hợp kháng histamine và chống sung huyết không gây ngủ, có tác dụng kéo dài.

Loratadine là một kháng histamine ba vòng mạnh có tác dụng kéo dài với tác động đối kháng chọn lọc trên thụ thể H<sub>1</sub> ngoại vi .

Pseudoéphédrine sulfate là một trong những alcaloide tự nhiên của ephedra và là một chất làm co mạch dùng theo đường uống tạo ra tác dụng chống sung huyết từ từ nhưng kéo dài giúp làm co niêm mạc bị sung huyết ở đường hô hấp trên.

Niêm mạc đường hô hấp được làm giảm sung huyết thông qua tác động thần kinh giao cảm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm các triệu chứng đi kèm với viêm mũi dị ứng và chứng cảm lạnh thông thường bao gồm nghẹt mũi, hắt hơi, chảy mũi, ngứa và chảy nước mắt.

Clarinase Repetab được khuyến cáo sử dụng khi cần phối hợp tính chất kháng histamine của loratadine và chống sung huyết của pseudoéphédrine sulfate.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định ở những người đã xuất hiện quá mẫn hay đặc dị với Clarinase Repetab, với các tác nhân gây dị ứng hay với những thuốc khác có cấu trúc hóa học tương tự. Clarinase Repetab cũng chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng thuốc IMAO hay trong vòng 14 ngày sau khi ngưng thuốc, bệnh nhân glaucome góc hẹp, bí tiểu, cao huyết áp nặng, bệnh động mạch vành nặng và cường giáp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên thận trọng khi sử dụng các thuốc giống giao cảm cho bệnh nhân glaucome, loét dạ dày gây hẹp môn vị, nghẽn môn vị tá tràng, phì đại tuyến tiền liệt, tắc nghẽn cổ bàng quang, bệnh tim mạch, tăng nhãn áp hay tiểu đường.

Nên cẩn thận khi sử dụng các thuốc giống giao cảm ở bệnh nhân đang dùng digitalis.

Các thuốc giống giao cảm có thể làm kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động, co giật và/hoặc trụy tim mạch đi kèm với hạ huyết áp. Bệnh nhân suy gan nặng nên cho dùng liều khởi đầu thấp hơn do có thể giảm thanh thải loratadine ; khuyến cáo nên sử dụng liều khởi đầu là 1 viên mỗi ngày.

Nghiện thuốc và lệ thuộc thuốc : Hiện nay chưa có số liệu chứng minh sự nghiện hay lệ thuộc thuốc do loratadine.

Pseudoéphédrine sulfate, giống như các thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương khác, có gây nghiện. Với liều cao, các đối tượng thường có cảm giác bay bổng, giảm ngon miệng và cảm giác gia tăng năng lực thể chất, khả năng tinh thần và cảnh giác thần kinh. Sử dụng tiếp tục các thuốc kích thích thần kinh trung ương khác sẽ gây lờn thuốc. Ngưng thuốc đột ngột có thể gây trầm cảm.

### **Sử dụng cho trẻ em**

Chưa xác định được tính an toàn và hữu hiệu của Clarinase Repetab ở trẻ em dưới 12 tuổi.

### **Sử dụng cho người già :**

Ở bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi, các thuốc giống giao cảm có khả năng xảy ra tác dụng phụ nhiều hơn,



như gây lẫn lộn, ảo giác, co giật, ức chế hệ thần kinh trung ương và tử vong. Do đó, cần cẩn thận khi dùng chế phẩm có chứa chất này cho bệnh nhân lớn tuổi.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng Clarinase Repetab trong thai kỳ. Do đó chỉ nên dùng thuốc khi lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Do loratadine và pseudoéphédrine sulfate được tiết qua sữa, nên cân nhắc quyết định ngưng cho con bú hay ngưng dùng Clarinase Repetab.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khi dùng đồng thời với rượu, loratadine không tăng thêm tác dụng như kết quả đo được ở các nghiên cứu tâm thần vận động.

Đã có báo cáo về sự gia tăng nồng độ của loratadine trong huyết tương sau khi dùng đồng thời với ketoconazole, érythromycine hay cimétidine trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng, mà không có thay đổi có ý nghĩa nào về mặt lâm sàng (bao gồm ECG). Nên cẩn thận khi dùng chung với các thuốc khác được biết có tác dụng ức chế chuyển hóa gan ngoại trừ đã nghiên cứu xác định rõ ràng tương tác thuốc.

Khi dùng thuốc giống giao cảm cho những bệnh nhân đang sử dụng IMAO, phản ứng tăng huyết áp, bao gồm cơn tăng huyết áp có thể xuất hiện. Tác dụng hạ huyết áp của méthyldopa, mécamylamine, réserpine và các alcaloide veratrum có thể bị giảm đi do các thuốc giống giao cảm. Các tác nhân ức chế b-adrenergic cũng có thể tương tác với các thuốc giống giao cảm. Sự gia tăng tác động pacemaker (điều nhịp) lạc chỗ khi pseudoéphédrine dùng đồng thời với digitalis. Các thuốc kháng acide làm gia tăng tốc độ hấp thu pseudoéphédrine ; kaolin làm giảm tốc độ hấp thu pseudoéphédrine.

Tương tác thuốc với các xét nghiệm : Nên ngưng dùng các thuốc kháng histamine khoảng 48 giờ trước khi làm xét nghiệm trên da do các thuốc này có thể ngăn cản hay làm yếu đi các phản ứng dương tính với các chất chỉ thị có hoạt tính trên da.

In vitro, sự thêm pseudoéphédrine vào huyết thanh chứa isoenzyme MB của tim hay créatine phosphokinase huyết thanh ức chế dần dần tác động của enzyme. Ức chế hoàn toàn sau 6 giờ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng với liều lượng khuyến cáo, tỷ lệ xảy ra tác dụng ngoại ý do Clarinase Repetab cũng tương đương như tỷ lệ khi dùng placebo, với ngoại lệ được báo cáo cho tác dụng mất ngủ và khô miệng. Các tác dụng phụ khác đi kèm với cả Clarinase Repetab và placebo là nhức đầu và buồn ngủ.

Các phản ứng phụ hiếm gặp liệt kê theo tỷ lệ xuất hiện giảm dần bao gồm lo lắng, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn, đau bụng, chán ăn, khát nước, tim nhanh, viêm họng, viêm mũi, mụn nhọt, ngứa ngáy, nổi ban, mày đay, đau khớp, lú lẫn, khàn tiếng, tăng vận động, giảm cảm giác, giảm tình dục, dị cảm, rung rẩy, chóng mặt, đỏ bừng mặt, hạ huyết áp thể đứng, tăng tiết mồ hôi, đau mắt, đau tai, ù tai, bất thường vị giác, kích động, lãnh đạm, trầm cảm, sáng khoái, ác mộng,

tăng cảm giác ngon miệng, thay đổi thói quen ở ruột, khó tiêu, ợ hơi, trĩ, lưỡi mất màu, đau lưỡi, nôn mửa, bất thường thoáng qua chức năng gan, mất nước, tăng cân, cao huyết áp, đánh trống ngực, đau nửa đầu, co thắt phế quản, ho, khó thở, chảy máu cam, nghẹt mũi, chảy mũi, kích ứng mũi, mất tiểu, khó tiểu gây đau, tiểu đêm, đa niệu, bí tiểu, suy nhược, đau lưng, co thắt chân, khó ở và chuột rút. Trong quá trình đưa thuốc ra thị trường, chứng rụng tóc, phản vệ và bất thường chức năng gan đã được báo cáo xuất hiện rất hiếm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : mỗi lần 1 viên, 2 lần mỗi ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Khi có quá liều nên áp dụng điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay lập tức và duy trì các biện pháp này tùy theo tình trạng bệnh nhân.

Triệu chứng :

Có thể đi từ ức chế hệ thần kinh trung ương (buồn ngủ, ngừng thở, mất cảnh giác thần kinh, tím tái, ngất, trụy tim mạch) đến tình trạng kích thích (mất ngủ, ảo giác, rung rẩy hay co giật), thậm chí tử vong.

Các dấu hiệu và triệu chứng có thể là sợ ánh sáng, kích động, tim nhanh, đánh trống ngực, khát nước, đổ mồ hôi, buồn nôn, chóng mặt, ù tai, mất điều hòa, nhìn mờ, cao huyết áp hay tụt huyết áp. Khả năng kích thích đặc biệt rõ rệt ở trẻ em, vì là những triệu chứng giống như atropine (khô miệng ; đồng tử giãn và đỏ ; đỏ bừng mặt ; sốt ; và các triệu chứng trên đường tiêu hóa).

Với liều cao, tác dụng giống giao cảm có thể làm chóng mặt, nhức đầu, đổ mồ hôi, khát nước, tim nhanh, đau trước tim, khó tiểu, yếu cơ và căng cơ, bồn chồn, cảm giác mệt mỏi và mất ngủ. Nhiều bệnh nhân có thể xuất hiện chứng loạn tâm thần nhiễm độc với hoang tưởng và ảo giác. Một vài trường hợp bị loạn nhịp tim, trụy tim mạch, co giật, ngất và suy hô hấp.

Giá trị LD50 của thuốc phối hợp này là > 525 và 1839 mg/kg tương ứng cho chuột nhắt và chuột lớn.

Điều trị :

Nên gây nôn ngay cả khi bệnh nhân nôn một cách tự phát. Thường người ta hay dùng cách gây nôn bằng xirô ipeca. Tuy nhiên không nên gây nôn ở bệnh nhân không được tỉnh táo. Tác động của ipeca được hỗ trợ thêm bằng vận động thể chất và uống thêm 240-360 ml nước. Nếu bệnh nhân không nôn trong vòng 15 phút, nên lặp lại liều lượng ipeca. Phải áp dụng những biện pháp thận trọng bảo vệ hô hấp đặc biệt đối với trẻ em. Sau khi gây nôn, có thể thử dùng than hoạt tính trộn sệt với nước để hấp phụ phần thuốc còn lại trong dạ dày. Nếu gây nôn không thành công hay bị chống chỉ định, nên rửa dạ dày. Dung dịch nước muối sinh lý là dung dịch rửa được lựa chọn, đặc biệt trong trường hợp trẻ em. Ở người lớn có thể dùng nước máy ; tuy nhiên, lượng nước đưa vào nên được tháo ra càng nhiều càng tốt trước khi đưa thêm lượng nước kế tiếp. Thuốc tẩy muối đưa nước vào ruột và do đó có thể hữu hiệu trong việc hòa tan nhanh

chóng các chất có trong ruột. Không biết được là thuốc có thẩm phân được hay không. Sau khi gây nôn, bệnh nhân nên được theo dõi về mặt y khoa cẩn thận.

Điều trị các triệu chứng lâm sàng và thực thể của quá liều là điều trị về triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Không nên dùng các tác nhân kích thích (thuốc hồi sức). Các thuốc tăng huyết áp có thể sử dụng để điều trị tụt huyết áp. Có thể cho dùng các barbiturate tác động ngắn, diazepam hay paraldéhyde để kiểm soát động kinh. Sốt, đặc biệt ở trẻ em, có thể cần tắm đắp bằng nước ấm hay dùng chần hạ nhiệt độ. Có thể điều trị ngưng thở bằng hỗ trợ thông khí.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ từ 2-30°C. Tránh quá ẩm.

## **112. CLARITYNE**

SCHERING-PLOUGH

Viên nén 10 mg : hộp 10 viên.

Sirô 5 mg/5 ml : chai 60 ml

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Loratadine	10 mg
(Lactose)	
cho 5 ml	
Loratadine	5 mg
(Sacchrasose)	

### **DƯỢC LỰC**

Loratadine là 1 kháng histamine tricyclique mạnh có tác động kéo dài với hoạt tính đối kháng chọn lọc trên thụ thể H<sub>1</sub> ở ngoại biên.

## **CHỈ ĐỊNH**

Clarityne được chỉ định trong những triệu chứng liên quan đến viêm mũi dị ứng như hắt hơi, chảy nước mũi, và ngứa mũi, cũng như ngứa và xót mắt. Những dấu hiệu và triệu chứng ở mũi và mắt giảm nhanh chóng sau khi dùng đường uống.

Clarityne cũng được chỉ định trong điều trị các triệu chứng, dấu hiệu mề đay mạn tính và các rối loạn dị ứng ngoài da khác.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng Clarityne cho bệnh nhân có tình trạng quá mẫn hoặc đặc ứng với một trong các thành phần của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Những bệnh nhân suy gan trầm trọng nên dùng liều ban đầu thấp hơn do giảm thanh thải loratadine. Liều khởi đầu ở các bệnh nhân này là 5 mg hay 5 ml mỗi ngày hoặc 10 mg hay 10 ml mỗi 2 ngày.

Sử dụng thuốc cho trẻ em: Chưa khẳng định được tính an toàn và hiệu lực của Clarityne khi dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa khẳng định được tính an toàn khi sử dụng thuốc trong thời gian mang thai ; Do đó, chỉ dùng khi nào lợi ích của thuốc được thấy có lợi hơn những nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai. Do loratadine được bài tiết qua sữa mẹ và tăng nguy cơ của thuốc kháng histamine trên trẻ sơ sinh và sinh non, nên hoặc phải ngưng cho con bú hoặc phải ngưng thuốc trong thời gian cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khi dùng đồng thời với rượu, loratadine không có tác dụng mạnh như đo được ở các nghiên cứu tâm thần vận động.

Các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát cho thấy có sự gia tăng nồng độ loratadine trong huyết tương sau khi dùng đồng thời với ketoconazole, érythromycine hoặc cimétidine, nhưng không có sự thay đổi đáng kể (kể cả thay đổi trên điện tâm đồ). Nên thận trọng khi sử dụng cùng lúc với các dược phẩm được biết có tác động ức chế chuyển hóa gan cho đến khi có kết quả nghiên cứu đầy đủ về tương tác thuốc.

Ảnh hưởng của thuốc đến các kết quả xét nghiệm :

Nên ngưng sử dụng viên Clarityne khoảng 48 giờ trước khi tiến hành các tiến trình thử nghiệm trên da vì các thuốc kháng histamine có thể làm mất hoặc giảm những dấu hiệu của các phản ứng dương tính ngoài da.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Clarityne không gây buồn ngủ đáng kể trên lâm sàng ở liều hàng ngày 10 mg. Các tác dụng ngoại ý thông thường bao gồm mệt mỏi, nhức đầu, buồn ngủ, khô miệng, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, viêm dạ dày, và các triệu chứng dị ứng như phát ban.

Trong suốt quá trình tiếp cận thị trường của viên Clarityne, hiếm thấy trường hợp rụng tóc, sốc phản vệ, chức năng gan bất thường. Tương tự, tỷ lệ tác dụng ngoại ý đi kèm với xirô Clarityne cũng giống như ở kiểm chứng placebo. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng ở trẻ em, tỷ lệ các tác động liên quan đến điều trị như nhức đầu, an thần và lo lắng, là những tác dụng rất hiếm khi xảy ra, cũng tương tự như placebo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1 viên (10 mg) 1 lần/ngày hay 2 muỗng cà phê (10 ml) xirô Clarityne mỗi ngày.

Trẻ em 2-12 tuổi :

- cân nặng > 30 kg : 10 ml (10 mg = 2 muỗng cà phê) xirô Clarityne mỗi ngày.
- cân nặng < 30 kg : 5 ml (5 mg = 1 muỗng cà phê) xirô Clarityne mỗi ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Dùng quá liều có thể bị buồn ngủ, nhịp tim nhanh, và nhức đầu. Uống một lần 160 mg thì không có các tác dụng ngoại ý. Trong trường hợp quá liều, nên lập tức điều trị triệu chứng và điều trị nâng đỡ.

Điều trị : Bệnh nhân nên được gây nôn mặc dù khi quá liều cũng có khả năng tự nôn mửa.

Phương pháp hay được sử dụng là gây nôn bằng sirô ipeca. Tuy nhiên không nên gây nôn ở bệnh nhân bị giảm tri giác. Tác động của ipeca được hỗ trợ bởi các vận động cơ học và bằng cách cho uống từ 240 đến 360 ml nước. Nếu bệnh nhân không ói trong vòng 15 phút, nên cho dùng lại liều ipeca. Đề phòng không để hít dịch nôn vào đường hô hấp, nhất là ở trẻ em. Sau khi ói, nên dùng than hoạt dạng pha sệt với nước để hấp thu dược phẩm còn sót lại trong bao tử. Nếu gây nôn không thành công hoặc có chống chỉ định, nên tiến hành súc rửa dạ dày. Dung dịch được chọn để rửa là nước muối sinh lý, nhất là ở trẻ em. Ở người lớn, có thể dùng nước ; tuy nhiên phải tháo ra càng nhiều càng tốt trước khi bơm rửa đợt khác. Nước muối tẩy rửa dẫn nước vào đường ruột bằng sự thẩm thấu, do đó nó còn có tác động pha loãng nhanh chóng các chất chứa trong ruột. Loratadine, không thải được qua đường lọc máu ở bất kỳ mức độ nào. Nên tiếp tục theo dõi bệnh nhân sau khi điều trị cấp cứu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ trong khoảng 2-30°C.

## **113. CLEAN SKIN**

ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

c/o CT TNHH ROHTO - MENTHOLATUM (VIỆT NAM)

Kem bôi ngoài da 50 mg/g : tuýp 30 g.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 g kem	
Hoạt chất :	
Tinh dầu trà Melaleuca alternifolia (tea Tree oil)	50 mg
Tá dược :	
Hỗn hợp các esters của Hydroxybenzoic Acid	3 mg

#### DƯỢC LỰC

- Kem Mentholatum Clean Skin là một công thức trị mụn hữu hiệu, sử dụng các hoạt chất thiên nhiên, đặc biệt là tinh dầu trà (Tea Tree oil).
- Tinh dầu trà Melaleuca alternifolia đã được sử dụng ở Úc trên 50 năm để trị mụn và mụn trứng cá.
- Tinh dầu trà Melaleuca alternifolia mang đặc tính ưa mỡ nên thẩm thấu hiệu quả qua da, giúp làm tiêu mủ và nang tại vùng da bị mụn.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị mụn và mụn trứng cá.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Chỉ sử dụng ngoài da. Tránh thoa vào mắt hay mi mắt.
- Để thử xem kem có phù hợp với da, hay thoa một ít kem lên phần da ở mặt trước trong cánh tay và giữ trong 8 giờ. Nếu da bị ngứa hay mẩn đỏ không nên sử dụng.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Hướng dẫn sử dụng :

- Rửa sạch mặt.
- Thoa kem Clean Skin lên vùng da bị mụn, và xoa đều cho đến khi kem thẩm hết qua da.
- Những vùng da bị mụn nhiều, nên thoa nhiều kem Clean Skin hơn.
- Để có được kết quả nhanh chóng, nên thoa kem Clean Skin hàng ngày ; 3 lần mỗi ngày là phù hợp nhất.
- Nhớ rửa sạch mặt và thoa kem Clean Skin trước khi đi ngủ.

#### BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

## 114. CLINDAMYCIN IBI 600 mg

IBI

c/o GENESIS PHARMA

Dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch 600 mg/4 ml : ống 4 ml, , hộp 1 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Clindamycine phosphate	712,92 mg
tính theo : Clindamycine	600 mg
Tá dược : benzyl alcohol, sodium hydrate, EDTA, nước.	

### DƯỢC LỰC

Thuốc kháng sinh.

### CHỈ ĐỊNH

Clindamycin được chỉ định trong điều trị các nhiễm trùng nặng do các vi khuẩn yếm khí nhạy cảm, cũng như trong điều trị các nhiễm trùng nặng do Staphylococcus, Streptococcus và Pneumococcus. Điều trị bằng clindamycin thường kết hợp với một kháng sinh nhóm aminoglycoside, có thể được xem như là một trị liệu thay thế trong các nhiễm trùng sinh dục và nhiễm trùng vùng chậu do Chlamydia trachomatis khi việc sử dụng kháng sinh thường quy, tetracycline, bị chống chỉ định.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc chống chỉ định dùng trên bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với clindamycin hay lincomycin, hay với các thành phần khác của thuốc.

Do thành phần thuốc có benzyl alcohol, thuốc không nên dùng cho trẻ dưới 2 tuổi.

Do chưa có đầy đủ thông tin về tính an toàn, không nên dùng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Thuốc này nên dành cho bệnh nhân dị ứng với penicillin.

Clindamycin đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng do Staphylococcus đề kháng với các kháng sinh khác. Tuy nhiên, trước khi dùng, cần làm kháng sinh đồ để xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh.

Do khả năng bị viêm ruột, trước khi cho chỉ định dùng Clindamycin, cần xác định loại nhiễm

trùng và khả năng có thể sử dụng các thuốc ít độc hơn.

Sau khi dùng clindamycin phosphate, một vài trường hợp tiêu chảy nhẹ đã được báo cáo. Triệu chứng này có thể biến mất khi ngưng dùng thuốc. Một vài trường hợp tiêu chảy dai dẳng và nặng đã được ghi nhận. Cùng với tiêu chảy, đôi khi có ghi nhận sự hiện diện máu và niêm mạc trong phân, mà trong một vài trường hợp tiến triển thành viêm ruột cấp gây hậu quả không có lợi.

Viêm ruột do kháng sinh có thể xuất hiện trong thời gian điều trị, hay từ 2 đến 3 tuần sau khi ngưng dùng thuốc.

Từ các nghiên cứu cho thấy rằng một trong các nguyên nhân tiên phát gây viêm ruột do kháng sinh là một loại độc tố do vi khuẩn Clostridia tiết ra. Viêm ruột thường có triệu chứng tiêu chảy mức độ nặng, dai dẳng kèm co thắt bụng và có máu và niêm mạc trong phân. Nếu không chẩn đoán và điều trị sớm, viêm ruột có thể tiến triển thành viêm phúc mạc, choáng và phình đại tràng nhiễm độc.

Việc thăm khám nội soi có thể phát hiện viêm ruột giả mạc. Nếu nghi ngờ viêm ruột, khuyến cáo nên tiến hành nội soi đại tràng sigma từ đường trực tràng.

Bệnh viêm ruột có thể được xác định tiếp bằng nuôi cấy phân tìm Clostridium difficile trong môi trường chọn lọc và bằng thử nghiệm tìm độc tố Clostridium difficile.

Các trường hợp viêm ruột nhẹ có thể biến mất một cách tự phát khi ngưng dùng Clindamycin. Các trường hợp viêm ruột trung bình và nặng cần được điều trị ngay với dung dịch điện giải và dung dịch protein.

Các thuốc kháng nhu động ruột, thuốc nhóm opium và diphenoxylate kèm atropine có thể gây kéo dài và/hay làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Clindamycin được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị viêm ruột giả mạc liên quan kháng sinh do Clostridium difficile. Liều dùng clindamycin cho người lớn là 500 mg đến 2 g mỗi ngày, uống 2-4 lần/ngày trong 7-10 ngày. Trong một số rất hiếm trường hợp, nhịp nhanh sau khi dùng clindamycin đã được báo cáo.

Do đó, khi cần dùng colestiramin và clindamycin, hai thuốc nên được dùng vào thời điểm khác nhau trong ngày.

Cho đến nay các dữ liệu cho thấy rằng người già và các bệnh nhân suy yếu dễ bị tiêu chảy hơn. Nếu các bệnh nhân này được điều trị bằng clindamycin, phải đặc biệt chú ý đến số lần đi phân. Clindamycin không đạt nồng độ đáng kể trong dịch não tủy. Do đó, không nên dùng thuốc trong điều trị viêm màng não.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Clindamycin phosphate nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm ruột và bệnh nhân có cơ địa dị ứng. Đôi khi việc sử dụng thuốc kháng sinh có thể tạo ra sự phát triển các khuẩn kháng thuốc, nhất là nấm men.

Nếu trường hợp bội nhiễm xảy ra, cần phải điều trị.



Trong điều trị dài hạn, nên theo dõi chức năng gan và thận theo chu kỳ, cũng như các xét nghiệm tế bào máu.

Thời gian bán thải chỉ thay đổi nhẹ trên bệnh nhân gan thận. Do vậy, trên bệnh nhân bị bệnh thận và gan mức độ nhẹ hay trung bình, việc giảm liều thường không cần thiết. Chỉ cần giảm liều trong trường hợp suy chức năng gan hay thận nặng.

Clindamycin có đặc tính ức chế thần kinh cơ, điều này có thể làm tăng tác dụng của các thuốc có cùng tác động này. Do đó, nên đặc biệt thận trọng khi dùng clindamycin với các thuốc này. Trong thử nghiệm cho thấy có sự đối kháng giữa Clindamycin và erythromycin, vì vậy không nên dùng chung hai thuốc này.

Clindamycin không được tiêm tĩnh mạch trực tiếp dưới dạng chưa pha loãng, mà phải truyền trong thời gian ít nhất 10-60 phút.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Clindamycin làm tăng cường tác động ức chế thần kinh cơ của các thuốc có cùng tác động này như ether, tubocurarin hay pancuron.

Trong thử nghiệm cho thấy có sự đối kháng giữa Clindamycin và erythromycin, tác động hiệp đồng được báo cáo với metronidazol kháng *Bacteriodes fragilis*.

Việc dùng đồng thời với gentamycin có thể mang lại một tác dụng hiệp đồng, không bao giờ là đối kháng.

Phản ứng chéo giữa clindamycin và lincomycin đã được chứng minh.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo :

- Hệ tiêu hóa : đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, vàng da và thay đổi chức năng gan.
- Phản ứng quá mẫn : hồng ban da dạng dát sần, mề đay, phát ban giống dạng sởi (thường gặp nhất), hiếm gặp hồng ban đa dạng, một vài dạng của hội chứng Stevens-Johnson và phản ứng phản vệ. Nếu có bất cứ phản ứng phụ nào xảy ra, nên ngưng dùng clindamycin. Nếu các phản ứng trầm trọng, nên được trị liệu theo phương thức thông thường với adrenaline, corticosteroids, thuốc kháng histamin.
- Huyết học : các trường hợp giảm bạch cầu trung tính (giảm bạch cầu), tăng bạch cầu ái toan, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu đã được ghi nhận, trong đó có thể không có liên hệ nguyên nhân với clindamycin.
- Hệ tim mạch : sau khi tiêm thuốc nhanh đường tĩnh mạch, hiếm trường hợp hạ huyết áp và ngưng tim đã được ghi nhận.
- Thận : dù thuốc không là nguyên nhân trực tiếp, rối loạn chức năng thận đã được ghi nhận trong một số trường hợp hiếm gặp với urê huyết, thiếu niệu và/hoặc tiểu đạm.
- Phản ứng tại chỗ: kích ứng, đau và áp-xe tại chỗ đã được báo cáo sau khi tiêm đường tĩnh mạch.

Các phản ứng này có thể tránh được bằng cách tiêm bắp sâu vùng cơ mông và tránh tiêm tĩnh

mạch.

- Da và niêm mạc: đã được quan sát có ngứa, nổi mẩn, mề đay, viêm âm đạo và hiếm gặp viêm da tróc vảy và viêm da mụn nước.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều và cách dùng được xác định tùy thuộc mức độ nhiễm trùng, tình trạng bệnh nhân và độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh.

**Người lớn** : tiêm bắp sâu hay truyền tĩnh mạch.

Nhiễm trùng nặng do cầu khuẩn gram dương ái khí và vi khuẩn yếm khí nhạy cảm (thường không bao gồm *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* và *Clostridia* khác ngoài *Clostridium perfringens*) : 600-1200 mg mỗi ngày, chia ra 2, 3 hay 4 lần.

Nhiễm trùng rất nặng : thường được xác định hay nghi ngờ do *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* và *Clostridia* khác ngoài *Clostridium perfringens*: 1200-1700 mg mỗi ngày, chia ra 2, 3 hay 4 lần. Khi cần thiết, các liều này có thể tăng lên 4800 mg mỗi ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong các nhiễm trùng đe dọa mạng sống bệnh nhân.

Không dùng tiêm bắp các liều lớn hơn 600 mg.

Thuốc có thể được tiêm truyền tĩnh mạch nhanh lúc đầu, sau đó tiêm truyền tĩnh mạch chậm, theo bảng hướng dẫn sau :

Để đạt nồng độ clindamycin trong máu cao hơn	Tiêm IV nhanh	Sau đó tiếp tục với
4 mg/ml	10 mg/phút x 30'	0,75 mg/phút
5 mg/ml	15 mg/phút x 30'	1,00 mg/phút
6 mg/ml	20 mg/phút x 30'	1,25 mg/phút

Nhiễm trùng vùng chậu : 900 mg mỗi 8 giờ tiêm truyền tĩnh mạch kết hợp với một kháng sinh thích hợp điều trị vi khuẩn hiếu khí gram âm. Tiếp tục điều trị trong ít nhất 4 ngày và trong 48 giờ sau khi quan sát thấy tình trạng bệnh nhân được cải thiện.

Nhiễm Toxoplasmose não trên bệnh nhân có nguy cơ cao do suy giảm miễn dịch : 600-1200 mg clindamycin tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 2 tuần. Tiếp tục trị liệu đường uống trong 8-10 tuần.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* trên bệnh nhân có nguy cơ cao do suy giảm miễn dịch : 600 mg clindamycin tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 21 ngày và 15-30 mg primachine uống ngày 1 lần trong 21 ngày.

**Trẻ em trên 2 tuổi** : tiêm bắp và truyền tĩnh mạch.

Nhiễm trùng nặng : 15-25 mg/kg/ngày, chia ra 3-4 lần dùng.

Nhiễm trùng rất nặng : 25-40 mg/kg/ngày, chia ra 3-4 lần dùng.

Liều dùng cho trẻ em có thể được tính bằng diện tích bề mặt cơ thể : 350 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong nhiễm trùng nặng và 450 mg/m<sup>2</sup>/ngày trong nhiễm trùng rất nặng.

Nếu trẻ bị tiêu chảy, ngưng dùng thuốc.

#### **Pha loãng và tốc độ truyền :**

Không dùng đường tiêm bắp khi liều trên 600 mg.

Nồng độ của clindamycin trong dung dịch pha loãng để truyền không quá 12 mg/ml và tốc độ truyền không quá 30 mg mỗi phút. Việc dùng clindamycin tiêm truyền đường tĩnh mạch nên tuân theo bảng sau đây :

Liều	Pha loãng trong	Thời gian dùng
300 mg	50 ml	10 phút
600 mg	50 ml	20 phút
900 mg	100 ml	30 phút
1200 mg	100 ml	40 phút

Không nên dùng hơn 1200 mg cho 1 lần truyền trong 1 giờ.

**Tính tương hợp :** Clindamycin phosphate tương hợp về mặt vật lý và lâm sàng trong ít nhất 24 giờ trong dung dịch tiêm truyền dextrose và sodium chloride 0,9% chứa các kháng sinh sau đây trong nồng độ thường được sử dụng: amikacine, aztreonam, cetamandol, cefazolin, cefotaxim, cefoxitin, ceftazidim, ceftizoxim, netilmycin, piperacilline và tobramycin.

#### **QUÁ LIỀU**

Do các tác dụng phụ xảy ra không phụ thuộc liều lượng, quá liều hiếm khi xảy ra, đặc biệt nếu thuốc được dùng đúng liều lượng chỉ định.

## **115. COBANZYME**

SERB

c/o GALIEN

Viên nang 1 mg : lọ 14 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cobamamide hay dibenzoide	1 mg
Tá dược : magnésium stéarate, lactose.	
Cỡ nang : số 3.	

### **DƯỢC LỰC**

Chất gây đồng hóa không thuộc nhóm nội tiết tố, được dùng cho mọi lứa tuổi.

Cobamamide là một coenzyme của vitamine B<sub>12</sub>, là chất kích thích hệ thống men có tác dụng kích thích tổng hợp protéine và gắn kết acide amine vào phân tử protide. Chất này kích hoạt sự tăng trưởng, tạo thuận lợi cho dinh dưỡng mô, làm tăng cảm giác thèm ăn và tăng trọng. Hoạt chất không thuộc nhóm nội tiết tố, do đó không có những tác dụng phụ như của các chất gây đồng hóa thuộc nhóm stéroide.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được chỉ định sử dụng như một chất kích thích sự tổng hợp protéine ở trẻ sơ sinh, trẻ em, người lớn và người già, chủ yếu trong các trường hợp :

- trẻ sinh thiếu tháng, chậm tăng trưởng,
- chán ăn, suy nhược,
- tình trạng suy dinh dưỡng,
- sau phẫu thuật, nhiễm trùng tái phát nhiều lần, thời kỳ dưỡng bệnh sau khi bệnh nặng.
- thiếu máu do thiếu cung cấp vitamine B<sub>12</sub> từ thức ăn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Có tiền sử dị ứng với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các chất cùng họ).
- U ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động trên sự nhân bội tế bào và tăng trưởng mô, do đó có thể làm cho bệnh tiến triển kịch phát.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tránh sử dụng thuốc này cho những người có cơ địa dị ứng (suyễn, chàm).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây phản ứng phản vệ (nổi mào đay, sốc). Mụn trứng cá. Nước tiểu đỏ (màu của vitamine B<sub>12</sub>).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị tấn công : 15 ngày đến 6 tuần.

- Trẻ sinh thiếu tháng và trẻ còn bú : 1 viên mỗi ngày, có thể hòa thuốc trong bao nang vào sữa hoặc thức ăn để trẻ dễ uống.
- Trẻ từ 30 tháng đến 15 tuổi : 1 đến 3 viên mỗi ngày.

- Người lớn : 1 đến 4 viên mỗi ngày.
- Điều trị duy trì : 1 viên mỗi 10 ngày.

## 116. COLCHICINE HOUDÉ

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén dễ bẻ 1 mg : hộp 20 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Colchicine kết tinh	1 mg

### DƯỢC LỰC

Chống bệnh thống phong, kháng viêm (M : hệ vận động).

Colchicine làm giảm sự tập trung bạch cầu, ức chế hiện tượng thực bào các vi tinh thể urate và do đó kìm hãm sự sản xuất acide lactique bằng cách duy trì pH tại chỗ bình thường (tình trạng toan thuận lợi cho sự kết tủa tinh thể urate là nguyên nhân đầu tiên gây bệnh thống phong).

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Colchicine uống vào đi theo chu trình ruột gan. Nó gắn vào tất cả các mô, chủ yếu là niêm mạc ruột, gan, thận và tụy tạng ngoại trừ cơ tim, cơ vân và phổi.

Thải trong nước tiểu và nhất là trong phân.

Khi liều hàng ngày vượt quá 1 mg, sự gắn colchicine dẫn đến tích tụ trong mô có thể gây ngộ độc.

### CHỈ ĐỊNH

- Cơ cấp của bệnh thống phong.
- Phòng ngừa cơn cấp ở bệnh nhân thống phong mãn tính, nhất là khi thiết lập chế độ điều trị hạ acide urique máu.
- Những cơn cấp khác do vi tinh thể : vôi hóa sụn khớp và thấp khớp do hydroxyapatite.

- Bệnh chu kỳ.
- Bệnh Behcet.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy thận nặng.
- Suy gan nặng.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Theo dõi kỹ bệnh nhân suy thận hay suy gan.

Nếu điều trị lâu dài, theo dõi công thức máu.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Lúc mang thai, do yêu cầu bệnh lý, có thể tiếp tục điều trị cho đến cuối thai kỳ.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Rối loạn tiêu hóa : tiêu chảy, buồn nôn, nôn là những dấu hiệu đầu tiên của quá liều. Cần giảm liều hay ngưng điều trị.

- Mề đay và phát ban dạng sởi.

- Rối loạn huyết học, hiếm gặp (giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu).

- Vô tinh trùng.

- Rối loạn cơ-thần kinh, hồi phục khi ngưng điều trị.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Cơ bản của bệnh thống phong :

Ngày 1 : 3 viên (chia ra sáng, trưa, tối mỗi lần 1 viên).

Ngày 2 và 3 : 2 viên (sáng 1 viên và tối 1 viên).

Ngày 4 và những ngày sau đó : 1 viên buổi tối.

- Phòng ngừa cơn cấp của bệnh thống phong : 1 viên buổi tối.

- Những cơn cấp khác do vi tinh thể, bệnh chu kỳ, bệnh Behcet : 1 viên buổi tối.

## **QUÁ LIỀU**

Liều độc vào khoảng 10 mg.

Liều luôn gây tử vong là trên 40 mg.

Ngộ độc, hiếm gặp nhưng nặng (tỷ lệ tử vong là 30%), thường là do tự ý.

Triệu chứng :

- Thời gian tiềm ẩn : 1-8 giờ, trung bình là 3 giờ.

- Rối loạn tiêu hóa : đau bụng lan tỏa, nôn, tiêu chảy nặng, đôi khi có máu, dẫn đến mất nước (toan chuyển hóa) và rối loạn tuần hoàn (hạ huyết áp).

- Rối loạn huyết học : tăng bạch cầu, rồi giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu do tổn thương tủy xương, hội chứng đông máu nội mạch rải rác.

- Thường gặp thở nhanh.

- Hói đầu vào ngày thứ 10.

- Nhiễm độc thận cấp với thiếu niệu và tiểu ra máu.

- Diễn tiến khó lường. Thường tử vong vào ngày thứ 2 hoặc 3 do rối loạn nước-điện giải, sốc nhiễm trùng, ngưng hô hấp (liệt hướng lên) hay trụ tim mạch.

Điều trị :

Không có thuốc giải độc chuyên biệt cho colchicine.

Chạy thận nhân tạo không hiệu quả (thể tích phân phối thấy được lớn).

Theo dõi liên tục trong bệnh viện về lâm sàng và sinh học.

Loại bỏ chất độc bằng cách rửa dạ dày, rồi hút dịch tá tràng.

Điều trị triệu chứng đơn thuần : bù nước điện giải, kháng sinh toàn thân và kháng sinh đường tiêu hóa liều cao, giúp thở.

## 117. COLTRAMYL

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén 4 mg : hộp 12 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Thiocolchicoside	4 mg
(Lactose)	
(Saccharose)	

### DƯỢC LỰC

Hợp chất tổng hợp có lưu huỳnh của một glucoside thiên nhiên trích từ cây "colchique".

Là chất giãn cơ, Coltramyl loại bỏ hay làm giảm đáng kể sự co thắt có nguồn gốc trung ương.

### CHỈ ĐỊNH

Được đề nghị điều trị hỗ trợ các co thắt gây đau trong :

Các bệnh lý thoái hóa đốt sống và các rối loạn tư thế cột sống : vẹo cổ, đau lưng, đau thắt lưng.

Các bệnh lý chấn thương và thần kinh (với sự co cứng) và trong phục hồi chức năng.

Đau bụng kinh.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Có tiền sử bị dị ứng với thiocolchicoside.

### LÚC CÓ THAI

Các nghiên cứu trên thú vật không cho thấy thiocolchicoside có tác dụng gây quái thai.

Trên lâm sàng, các nghiên cứu trên phụ nữ có thai còn hạn chế nên không thể kết luận rằng dùng thuốc trong thời kỳ có thai là hoàn toàn vô hại.

Do đó, việc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai phải được cân nhắc với những nguy cơ có thể xảy

ra cho bào thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú do thiocolchicoside được bài tiết qua sữa mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nổi sẩn ngoài da.

Hiếm gặp : rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, đau dạ dày.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc dành cho người lớn :

Liều khởi đầu : 4 viên/ngày.

Dạng cấp tính : có thể tăng từ từ nửa liều mỗi 2 ngày cho đến gấp đôi liều khởi đầu, hay ngoại lệ tăng gấp ba (điều trị ngắn hạn).

Điều trị dài hạn : có thể giảm liều trong ngày.

Chuẩn bị cho những đợt liệu pháp vận động : lưu ý thời gian cần thiết (1-2 giờ) để thuốc có tác dụng.

## **118. COMBANTRIN**

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nén 125 mg : hộp 6 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pyrantel embonate, tương đương pyrantel base	125 mg
Tá dược : tinh bột bắp, alginic acid, FDC; yellow # 6 Alu lake, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.	

### **DƯỢC LỰC**

Pyrantel là thuốc kháng giun có tính hữu hiệu cao chống lại các loại nhiễm ký sinh trùng do giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale* và *Necator americanus*), và *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*. Pyrantel



cũng có một vài tác động lên giun tóc (*Trichuris trichiura*).

Pyrantel có tác động ức chế thần kinh cơ các loại giun nhạy cảm. Thuốc làm bất hoạt giun đũa và làm xổ chúng ra ngoài mà không kích thích giun di chuyển. Trong ruột, pyrantel có hiệu quả trên các thể còn non cũng như đã trưởng thành của các giun nhạy cảm. Thuốc không có tác động đối với giun ở trong mô.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Pyrantel ít bị hấp thu qua đường tiêu hóa. Khi uống một liều đơn pyrantel

11 mg/kg, nồng độ đỉnh 50-130 ng/ml đạt được trong vòng 1-3 giờ. Sau khi uống, hơn 50% thuốc được đào thải dưới dạng không đổi trong phân ; dưới 7% được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Độc tính mạn : 60 chuột cống được cho uống liều hàng ngày 100, 300 hay 600 mg mỗi kg thể trọng trong vòng 13 tuần. Không quan sát được thay đổi đại thể hay vi thể nào có thể được cho là do pyrantel.

Pyrantel dùng ở chó beagle với liều hàng ngày 100, 300 hay 600 mg mỗi kg thể trọng trong vòng 13 tuần. Sau khoảng thời gian này, có sự gia tăng transaminase trong huyết thanh của 5 con chó. Chứng tăng lympho bào nhẹ và rõ ràng có liên hệ với liều lượng được quan sát thấy ở chó sau 13 tuần. Thuốc không tạo ra những thay đổi về mô học.

Tính sinh quái thai :

Không có ảnh hưởng lên khả năng thụ thai, sinh sản, tạo cơ quan, sự chuyển dạ hay việc cho con bú ở chuột cống hay sự tạo cơ quan ở thỏ dùng pyrantel với mức liều 25 hay 250 mg/kg thể trọng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Pyrantel được đặc biệt chỉ định trong điều trị nhiễm ký sinh trùng đường tiêu hóa với một hay nhiều loại giun sau :

- *Enterobius vermicularis* (giun kim),
- *Ascaris lumbricoides* (giun đũa),
- *Ancylostoma duodenale* (giun móc),
- *Necator americanus* (giun móc),
- *Trichostrongylus colubriformis* và *T.orientalis*.

Nên dùng pyrantel trong điều trị nhiễm một hay nhiều loại giun ở cả người lớn và trẻ em. Thuốc được dung nạp tốt và không làm niêm mạc miệng có màu khi uống hay dây quần áo do phân. Một thành viên của gia đình hay cộng đồng nhiễm bất kỳ loại giun nào trong 5 loại trên cũng có thể gây nhiễm cho những người khác. Trong những trường hợp này, nên dùng pyrantel cho cả gia đình hay cả cộng đồng (làm sạch sẽ môi trường xung quanh và quần áo để diệt trứng giun cũng giúp ngăn ngừa tái nhiễm).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Pyrantel chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với thuốc hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên dùng pyrantel cẩn thận ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan, do sự gia tăng nhẹ SGOT đã xảy ra trên một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của pyrantel lên việc lái xe và vận hành máy móc. Không có bằng chứng cho thấy rằng pyrantel có thể ảnh hưởng lên những hoạt động này.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Mặc dù các nghiên cứu về sinh sản trên thú vật không cho thấy có tác dụng sinh quái thai, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của pyrantel trên phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng thuốc lúc có thai trừ phi bác sĩ cho rằng thuốc thực sự cần thiết cho bệnh nhân.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Không biết được pyrantel có tiết qua sữa hay không ; do đó nên ngưng nuôi con bú nếu thấy cần thiết phải dùng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy pyrantel được dung nạp rất tốt. Các tác dụng ngoại ý nếu có thường liên quan đến đường tiêu hóa - chán ăn, co thắt bụng, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Các tác dụng ngoại ý khác có thể xuất hiện là : nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ và nổi ban.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo của pyrantel trong điều trị nhiễm *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenal*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis* là 10 mg mỗi kg thể trọng bệnh nhân (liều tối đa là 1 g), uống một lần duy nhất. Phác đồ đơn giản tính theo thể trọng như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
dưới 12 kg*	-
12 - 22 kg	1-2
22 - 41 kg	2-4
41 - 75 kg	4-6
Người lớn trên 75 kg	8

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Đối với những nhiễm *Necator americanus* nặng hơn, liều khuyến cáo là 20 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng uống một lần duy nhất mỗi ngày trong hai ngày liên tiếp, hay liều duy nhất 10 mg (dạng base) cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày trong ba ngày liên tiếp.

Nhiễm *Ascaris lumbricoides* có thể được điều trị thành công với liều duy nhất 5 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng. Phác đồ liều lượng đơn giản hóa đối với giun đũa tính theo thể trọng như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
dưới 12 kg*	-
12 đến 22 kg	1/2-1
22 đến 41 kg	1-2
41 đến 75 kg	2-3
Người lớn trên 75 kg	4

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Trong các chương trình điều trị lớn cho cộng đồng về nhiễm *Ascaris lumbricoides* đơn thuần, có thể dùng liều duy nhất 2,5 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng. Phác đồ liều lượng đơn giản hóa như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
dưới 12 kg*	-
12 đến 22 kg	1/4-1/2
22 đến 41 kg	1/2-1
41 đến 75 kg	1-1 1/2
Người lớn trên 75 kg	4

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Sử dụng cho trẻ em :

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì tính an toàn ở lứa tuổi này chưa được xác định.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng thực thể và triệu chứng cơ năng của quá liều :

Không quan sát được dấu hiệu ngộ độc có thể quy cho việc quá liều pyrantel.

Điều trị quá liều :

Không có chất giải độc đặc hiệu cho quá liều với pyrantel. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

## 119. COMBANTRIN

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nén 125 mg : hộp 6 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pyrantel embonate, tương đương pyrantel base	125 mg
Tá dược : tinh bột bắp, alginic acid, FDC; yellow # 6 Alu lake, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.	

### DƯỢC LỰC

Pyrantel là thuốc kháng giun có tính hữu hiệu cao chống lại các loại nhiễm ký sinh trùng do giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenale* và *Necator americanus*), và *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis*. Pyrantel cũng có một vài tác động lên giun tóc (*Trichuris trichiura*).

Pyrantel có tác động ức chế thần kinh cơ các loại giun nhạy cảm. Thuốc làm bất hoạt giun đũa và làm xổ chúng ra ngoài mà không kích thích giun di chuyển. Trong ruột, pyrantel có hiệu quả trên các thể còn non cũng như đã trưởng thành của các giun nhạy cảm. Thuốc không có tác động đối với giun ở trong mô.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Pyrantel ít bị hấp thu qua đường tiêu hóa. Khi uống một liều đơn pyrantel

11 mg/kg, nồng độ đỉnh 50-130 ng/ml đạt được trong vòng 1-3 giờ. Sau khi uống, hơn 50% thuốc được đào thải dưới dạng không đổi trong phân ; dưới 7% được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa.

## **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Độc tính mạn : 60 chuột cống được cho uống liều hàng ngày 100, 300 hay 600 mg mỗi kg thể trọng trong vòng 13 tuần. Không quan sát được thay đổi đại thể hay vi thể nào có thể được cho là do pyrantel.

Pyrantel dùng ở chó beagle với liều hàng ngày 100, 300 hay 600 mg mỗi kg thể trọng trong vòng 13 tuần. Sau khoảng thời gian này, có sự gia tăng transaminase trong huyết thanh của 5 con chó. Chứng tăng lympho bào nhẹ và rõ ràng có liên hệ với liều lượng được quan sát thấy ở chó sau 13 tuần. Thuốc không tạo ra những thay đổi về mô học.

Tính sinh quái thai :

Không có ảnh hưởng lên khả năng thụ thai, sinh sản, tạo cơ quan, sự chuyển dạ hay việc cho con bú ở chuột cống hay sự tạo cơ quan ở thỏ dùng pyrantel với mức liều 25 hay 250 mg/kg thể trọng.

## **CHỈ ĐỊNH**

Pyrantel được đặc biệt chỉ định trong điều trị nhiễm ký sinh trùng đường tiêu hóa với một hay nhiều loại giun sau :

- *Enterobius vermicularis* (giun kim),
- *Ascaris lumbricoides* (giun đũa),
- *Ancylostoma duodenale* (giun móc),
- *Necator americanus* (giun móc),
- *Trichostrongylus colubriformis* và *T.orientalis*.

Nên dùng pyrantel trong điều trị nhiễm một hay nhiều loại giun ở cả người lớn và trẻ em. Thuốc được dung nạp tốt và không làm niêm mạc miệng có màu khi uống hay dây bẩn quần áo do phân. Một thành viên của gia đình hay cộng đồng nhiễm bất kỳ loại giun nào trong 5 loại trên cũng có thể gây nhiễm cho những người khác. Trong những trường hợp này, nên dùng pyrantel cho cả gia đình hay cả cộng đồng (làm sạch sẽ môi trường xung quanh và quần áo để diệt trứng giun cũng giúp ngăn ngừa tái nhiễm).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Pyrantel chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với thuốc hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên dùng pyrantel cẩn thận ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan, do sự gia tăng nhẹ SGOT đã xảy ra trên một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của pyrantel lên việc lái xe và vận hành máy móc. Không có bằng chứng cho thấy rằng pyrantel có thể ảnh hưởng lên những hoạt động này.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Lúc có thai :

Mặc dù các nghiên cứu về sinh sản trên thú vật không cho thấy có tác dụng sinh quái thai, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của pyrantel trên phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng thuốc lúc có thai trừ phi bác sĩ cho rằng thuốc thực sự cần thiết cho bệnh nhân.

**Lúc nuôi con bú :**

Không biết được pyrantel có tiết qua sữa hay không ; do đó nên ngưng nuôi con bú nếu thấy cần thiết phải dùng thuốc.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy pyrantel được dung nạp rất tốt. Các tác dụng ngoại ý nếu có thường liên quan đến đường tiêu hóa - chán ăn, co thắt bụng, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Các tác dụng ngoại ý khác có thể xuất hiện là : nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ và nổi ban.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo của pyrantel trong điều trị nhiễm *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenal*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* và *T. orientalis* là 10 mg mỗi kg thể trọng bệnh nhân (liều tối đa là 1 g), uống một lần duy nhất. Phác đồ đơn giản tính theo thể trọng như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
dưới 12 kg*	-
12 - 22 kg	1-2
22 - 41 kg	2-4
41 - 75 kg	4-6
Người lớn trên 75 kg	8

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Đối với những nhiễm *Necator americanus* nặng hơn, liều khuyến cáo là 20 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng uống một lần duy nhất mỗi ngày trong hai ngày liên tiếp, hay liều duy nhất 10 mg (dạng base) cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày trong ba ngày liên tiếp.

Nhiễm *Ascaris lumbricoides* có thể được điều trị thành công với liều duy nhất 5 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng. Phác đồ liều lượng đơn giản hóa đối với giun đũa tính theo thể trọng như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
-----------	-----------------

dưới 12 kg*	-
12 đến 22 kg	1/2-1
22 đến 41 kg	1-2
41 đến 75 kg	2-3
Người lớn trên 75 kg	4

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Trong các chương trình điều trị lớn cho cộng đồng về nhiễm *Ascaris lumbricoides* đơn thuần, có thể dùng liều duy nhất 2,5 mg (dạng base) mỗi kg thể trọng. Phác đồ liều lượng đơn giản hóa như sau :

Thể trọng	Viên nén 125 mg
dưới 12 kg*	-
12 đến 22 kg	1/4-1/2
22 đến 41 kg	1/2-1
41 đến 75 kg	1-11/2
Người lớn trên 75 kg	4

\* Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

Sử dụng cho trẻ em :

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì tính an toàn ở lứa tuổi này chưa được xác định.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng thực thể và triệu chứng cơ năng của quá liều :

Không quan sát được dấu hiệu ngộ độc có thể quy cho việc quá liều pyrantel.

Điều trị quá liều :

Không có chất giải độc đặc hiệu cho quá liều với pyrantel. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

## **120. CORAMINE GLUCOSE**

NOVARTIS

Viên nén ngậm dùng cho trẻ em trên 15 tuổi và người lớn : hộp 20 viên.

**THÀNH PHẦN**

	cho 1 viên	
Nicéthamide	0,125 g	
Glucose monohydrate	1,5 g	
(Saccharose)	(2,3 g)	

**DƯỢC LỰC**

Thuốc chống suy nhược, các trường hợp cơ thể dễ bị mệt mỏi, đặc biệt khi ở độ cao, ngất xỉu.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Sau khi uống với liều 250 mg, nicéthamide nhanh chóng được hấp thu. Sau 15 đến 30 phút, nồng độ trong huyết tương được ghi nhận từ 0,6 đến 3,0 mg/ml.

Nicéthamide sau khi hấp thu sẽ được chuyển hóa một phần. Trong nước tiểu, người ta thấy có cả các sản phẩm chuyển hóa và nicéthamide không bị biến đổi.

- Sau khi tiêm tĩnh mạch với liều 250 mg nicéthamide, thời gian bán hủy đào thải ở tình trạng không thay đổi từ 19 đến 35 phút.

**CHỈ ĐỊNH**

Được dùng trong những trường hợp :

- Dự phòng ngất xỉu.
- Các tình trạng suy nhược, nhất là khi đang ở trên cao.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Quá mẫn với nicéthamide và các dẫn xuất của nó.
- Cao huyết áp động mạch.
- Động kinh.
- Phụ nữ có thai (xem Lúc có thai/Lúc nuôi con bú).

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Đối với các test kiểm tra chống doping dành cho các vận động viên, thuốc có thể cho phản ứng dương tính.

**THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận khi dùng cho bệnh nhân tiểu đường vì mỗi viên nén chứa 1,5 g glucose và 2,3 g saccharose.

**LÚC CÓ THAI**



Do chưa nghiên cứu ở động vật và chưa có những dữ kiện lâm sàng ở người nên chưa biết rõ nguy cơ. Do đó, một cách thận trọng, không kê toa cho phụ nữ có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý của nicéthamide chỉ biểu hiện khi bị quá liều (xem Quá liều).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Không dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi.

**Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi** : ngậm 4-6 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Khi bị quá liều, các dấu hiệu thường gặp như sau : vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, hồng ban ở da, ngứa, chảy mũi, ho (hiếm), tăng thông khí, nhịp nhanh xoang, cao huyết áp động mạch, rối loạn tính kích thích của tim (hiếm), lo âu, bồn chồn, tăng trương lực cơ, co cơ, co giật. Các biểu hiện sau cùng sau chỉ thấy khi dùng một liều rất lớn và có thể dẫn đến sốt cao và tiêu hủy cơ vân.

Xử lý : đưa đến bệnh viện chuyên khoa : rửa ruột ; theo dõi : ý thức, huyết áp, nhịp tim, điện tâm đồ ; điều trị triệu chứng.

## **121. CORDARONE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén để bẻ 200 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

Dung dịch tiêm 150 mg/3 ml : ống 3 ml, hộp 6 ống - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Amiodarone chlorhydrate	200 mg
cho 1 ống	
Amiodarone chlorhydrate	150 mg

### **DƯỢC LỰC**

Đặc tính chống loạn nhịp :

- Kéo dài pha 3 của đường điện thế hoạt động do làm giảm dòng ion kali (nhóm III theo phân loại Vaughan Williams) mà không làm thay đổi nhịp tim.
- Giảm tính tự động nút xoang gây nhịp chậm không đáp ứng với atropine.
- Ức chế alpha và beta adrénergique theo kiểu không cạnh tranh.

- Làm chậm dẫn truyền xoang nhĩ, nhĩ và mô nút.
- Không làm thay đổi dẫn truyền nội thất.
- Kéo dài thời kỳ trơ và làm giảm tính kích ứng của cơ tim ở mô nhĩ, mô nút và mô thất.
- Làm chậm dẫn truyền và kéo dài thời gian trơ của đường dẫn truyền phụ từ nhĩ xuống thất.

Đặc tính chống cơn đau thắt ngực :

- Giảm kháng lực ngoại biên ở mức trung bình, giảm nhịp tim do đó làm giảm nhu cầu tiêu thụ oxy.
- Đặc tính đối vận với alpha và beta adrénergique theo kiểu không cạnh tranh.
- Tăng cung lượng tim do tác dụng trực tiếp lên cơ trơn các động mạch của cơ tim.
- Duy trì cung lượng tim do giảm áp lực động mạch chủ và giảm kháng lực ngoại biên.

Các đặc tính khác :

- Không có tác dụng inotrope âm tính, chỉ làm giảm co bóp cơ tim khi tiêm trực tiếp tĩnh mạch.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

**Thuốc uống :**

- Amiodarone gắn kết chậm, nhưng với một lượng lớn vào mô.
- Tính khả dụng sinh học thay đổi từ 30%-80% tùy từng bệnh nhân (trung bình là 50%). Sau khi uống liều duy nhất, nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh đạt được sau từ 3-7 giờ. Hiệu quả điều trị xuất hiện sau khoảng một tuần tùy theo liều dẫn ban đầu.
- Thời gian bán hủy khá dài, thay đổi tùy từng bệnh nhân (từ 20-100 ngày). Trong vài ngày đầu tiên sau dùng thuốc, thuốc sẽ tích tụ trong các mô, đặc biệt là mô mỡ. Thuốc được thải trừ sau vài ngày. Nồng độ thuốc trong huyết thanh ổn định sau từ một đến vài tháng tùy từng bệnh nhân.
- Do các đặc tính trên, phải sử dụng liều tấn công để nhanh chóng đạt được sự ngấm thuốc vào mô nhằm có được hiệu quả điều trị.
- Iode trong phân tử thuốc được thải trừ một phần và được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng iodure ở mức 6 mg/24 giờ với liều amiodarone 200 mg/ngày. Phần còn lại của thuốc bao gồm hầu hết iode sẽ được thải trừ qua phân sau đó.
- Thải trừ thuốc qua thận không đáng kể cho phép sử dụng thuốc với liều thông thường cả trên những bệnh nhân bị suy thận.
- Sau khi ngưng điều trị, sự thải trừ thuốc vẫn còn tiếp tục trong nhiều tháng do đó phải lưu ý đến các tác dụng của thuốc có thể vẫn còn kéo dài từ 10 ngày đến một tháng sau khi ngưng thuốc.

**Dùng đường tĩnh mạch :**

Sau khi tiêm, nồng độ amiodarone trong máu giảm xuống nhanh chóng vì các mô sẽ bắt lấy. Hiệu quả tối đa đạt được sau 15 phút và giảm xuống trong vòng 4 giờ. Nếu không tiêm lặp lại, thuốc sẽ được thải trừ dần dần. Khi tiêm thuốc lặp lại hoặc tiếp tục điều trị bằng đường uống, sự dự trữ thuốc vào các mô sẽ tiếp tục.

## **CHỈ ĐỊNH**

Cordarone được chỉ định điều trị các rối loạn nhịp nặng, không đáp ứng với các điều trị khác hoặc khi không thể sử dụng các điều trị khác :

- Rối loạn nhịp nhĩ (chuyển rung nhĩ hay cuồng nhĩ và duy trì nhịp xoang sau chuyển nhịp).
- Rối loạn nhịp bộ nối.
- Rối loạn nhịp thất (ngoại tâm thu đe dọa tính mạng, nhịp nhanh thất, phòng ngừa các cơn nhịp nhanh thất hay rung thất).
- Rối loạn nhịp kèm theo hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Do các đặc tính về dược lý học của thuốc, amiodarone được chỉ định cho các rối loạn nhịp nói trên, đặc biệt khi có bệnh tim cơ bản đi kèm (suy mạch vành, suy tim).

Cordarone tiêm tĩnh mạch được sử dụng khi cần có một đáp ứng nhanh, hoặc khi không thể uống được.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhịp chậm xoang và bloc xoang nhĩ.
- Hội chứng suy nút xoang trừ khi đã được đặt máy tạo nhịp (nguy cơ ngưng xoang).
- Bloc nhĩ thất, rối loạn dẫn truyền ở cả hai hay ba nhánh của đường dẫn truyền nếu chưa được đặt máy tạo nhịp. Trong những trường hợp như vậy, có thể sử dụng amiodarone tiêm tĩnh mạch ở những khoa săn sóc đặc biệt và phải có máy tạo nhịp để sẵn.
- Trụy tim mạch, hạ huyết áp trầm trọng.
- Rối loạn chức năng tuyến giáp.
- Tiền căn mẫn cảm với iode hay với amiodarone.
- Điều trị với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

### **Tiêm tĩnh mạch :**

- Việc dùng thuốc bằng đường tiêm trực tiếp tĩnh mạch không được khuyến cáo một cách rộng rãi vì có nguy cơ gây rối loạn huyết động (hạ huyết áp trầm trọng, trụy tim mạch), vì thế, khi có thể, nên truyền thuốc qua đường truyền tĩnh mạch.
- Chỉ tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp cấp cứu khi thất bại với các điều trị khác và chỉ được thực hiện ở khoa săn sóc đặc biệt về tim mạch dưới sự theo dõi liên tục điện tâm đồ.
- Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch trong trường hợp hạ huyết áp, suy hô hấp nặng, có bệnh lý cơ tim hay suy tim (thuốc có thể làm nặng thêm các bệnh này).
- Liều dùng khoảng 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm, tối thiểu trong 3 phút. Không được tiêm lặp lại trong vòng 15 phút sau khi tiêm mũi đầu tiên, ngay cả khi chỉ tiêm 1 ống cho lần sau (có thể gây trụy tim mạch không hồi phục).
- Không trộn chung với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm. Nếu có chỉ định điều trị tiếp thì nên cho thuốc bằng cách truyền tĩnh mạch.

### **Thuốc uống :**

- Ở người lớn tuổi, thuốc có thể gây giảm nhịp tim đáng kể.
- Cordarone có thể tạo ra các thay đổi về điện tâm đồ : đoạn QT kéo dài (có liên quan đến kéo dài thời gian tái cực), có thể xuất hiện sóng U ; những thay đổi này là dấu chứng về hoạt tính dược lý của thuốc chứ không phải là dấu hiệu ngộ độc thuốc.
- Amiodarone có chứa iode có thể gây xáo trộn các xét nghiệm chức năng tuyến giáp.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Tiêm tĩnh mạch :**

- Chỉ được sử dụng amiodarone tiêm tĩnh mạch ở những khoa sản sóc đặc biệt với sự theo dõi liên tục (điện tâm đồ, huyết áp).
- Sử dụng thận trọng trong trường hợp có hạ huyết áp, suy hô hấp nặng, bệnh cơ tim mất bù hay suy tim trầm trọng.

### **Thuốc uống :**

- Trong hầu hết trường hợp, các tác dụng phụ của thuốc có liên quan đến dùng liều dẫn đầu quá cao, vì thế phải đặc biệt lưu ý để tìm liều duy trì thấp nhất có hiệu quả nhằm tránh hoặc hạn chế đến mức thấp nhất các tác dụng không mong muốn.
- Phải chỉ dẫn cho bệnh nhân biết để tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc phải có các biện pháp bảo vệ trong thời gian dùng thuốc.
- Với những bệnh nhân có tiền căn cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn chức năng tuyến giáp, cần thận trọng khi sử dụng amiodarone nếu việc sử dụng này là cần thiết ; nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và phải theo dõi cẩn thận lâm sàng và các chỉ số sinh học.

## **LÚC CÓ THAI**

Do tác dụng của thuốc lên tuyến giáp thai nhi, chống chỉ định sử dụng amiodarone khi mang thai, trừ những trường hợp hết sức đặc biệt.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Amiodarone được bài tiết qua sữa với số lượng đáng kể, vì thế không được sử dụng amiodarone cho những bà mẹ đang cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh : một số các thuốc chống loạn nhịp khác (bépridil, quinidine, sotalol), thuốc không có tác dụng chống loạn nhịp (vincamine, sultopride, érythromycine tiêm tĩnh mạch...) vì làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh.

Không nên phối hợp :

- Các thuốc ức chế bêta, vài thuốc ức chế calci nhất định (vérapamil, diltiazem) vì có thể gây rối loạn tính tự động (nhịp chậm trầm trọng) và rối loạn dẫn truyền.
- Các thuốc nhuận trường kích thích vì gây hạ kali, qua đó làm tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc gây giảm kali máu : các thuốc lợi tiểu đơn thuần hay phối hợp gây hạ kali máu,

corticoide dùng đường toàn thân, amphotéricine B tiêm tĩnh mạch.

- Các thuốc kháng đông uống do tăng nguy cơ chảy máu.

- Digitalis : do thuốc có thể gây rối loạn dẫn truyền nhĩ thất và rối loạn tính tự động ; với digoxine, thuốc có thể làm tăng nồng độ digoxine trong máu. Cần theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ, và các chỉ số sinh học khi sử dụng phối hợp ; có thể cần phải điều chỉnh liều digitalis.

- Phénytoine : có thể làm tăng nồng độ phénytoine với các dấu hiệu của quá liều, đặc biệt là các dấu hiệu về thần kinh. Cần theo dõi lâm sàng và giảm liều phénytoine ngay khi có các dấu hiệu quá liều.

- Gây mê toàn thân, oxy liệu pháp : có thể gây nhịp chậm trầm trọng không đáp ứng với atropine, hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền, giảm cung lượng tim. Đã có một vài trường hợp suy hô hấp nặng, đôi khi gây tử vong ngay sau phẫu thuật. Vì thế trước khi phẫu thuật, phải báo cho bác sĩ gây mê biết bệnh nhân đang dùng amiodarone.

- Ciclosporine : có thể làm tăng nồng độ ciclosporine trong máu, cần điều chỉnh liều.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

### **Tiêm tĩnh mạch :**

Tại chỗ : có thể gây viêm tĩnh mạch sau khi truyền tĩnh mạch, tác dụng này có thể tránh được bằng cách sử dụng đường truyền tĩnh mạch trung ương.

Toàn thân :

- Nóng bừng mặt, đổ mồ hôi, buồn nôn (tiêm tĩnh mạch).

- Hạ huyết áp, thường ở mức vừa phải và thoáng qua. Một vài trường hợp hạ huyết áp quá mức hay trụy tim mạch đã được ghi nhận sau khi tiêm quá liều hoặc tiêm quá nhanh.

- Nhịp tim chậm vừa phải. Trong vài trường hợp, đặc biệt ở người lớn tuổi, nhịp tim chậm đáng kể, hiếm khi gây ngưng xoang, cần phải ngưng điều trị.

- Gây loạn nhịp hoặc làm nặng thêm loạn nhịp đã có trước đó ở một vài trường hợp bị ngưng tim. Với những hiểu biết hiện nay, chưa thể phân biệt được điều này là do thuốc hay điều này có liên quan đến bệnh lý tim cơ bản hoặc do thiếu sự điều trị. Những tác dụng phụ này ít được ghi nhận hơn so với hầu hết các thuốc chống loạn nhịp khác và nói chung chỉ thường xảy ra trong trường hợp tương tác với một số thuốc nhất định hoặc khi có rối loạn điện giải (xem Tương tác thuốc).

- Tăng đơn thuần transaminase, thường ở mức vừa phải (gấp 1,5-3 lần bình thường) lúc mới khởi đầu điều trị. Triệu chứng này thường thoái triển một cách tự phát hoặc khi giảm liều.

- Vài trường hợp có các rối loạn cấp tính về gan với tăng men transaminase và/hoặc vàng da, đôi khi gây tử vong. Phải ngưng điều trị và theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm về chức năng gan.

- Các tác dụng rất hiếm gặp khác được ghi nhận sau khi tiêm tĩnh mạch bao gồm : sốc phản vệ, tăng áp nội sọ lành tính, co thắt phế quản và/hoặc ngưng thở khi có suy hô hấp nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân hen phế quản.

### **Thuốc uống :**

- Mắt :

Vi tích tụ giác mạc, hầu như luôn gặp, thường giới hạn đến vùng dưới đồng tử và không cần thiết ngưng điều trị, hiếm khi có kèm theo quầng màu khi ra sáng hoặc cảm giác chói mắt khi ra ánh sáng. Vi tích tụ giác mạc có khả năng hồi phục sau khi ngưng điều trị.

Một vài trường hợp viêm thần kinh thị giác đã được ghi nhận. Hiện nay, mối liên hệ với amiodarone vẫn còn chưa được xác lập một cách chắc chắn. Nếu có giảm thị lực hoặc nhìn mờ, phải đi khám mắt ngay.

- Da :

Nhạy cảm ánh sáng : phải báo cho bệnh nhân biết để tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời (và với các tia cực tím) trong thời gian điều trị. Có thể có ban đỏ da trong thời gian điều trị bằng quang tuyến.

Nổi mẩn da, thường ít đặc hiệu gồm cả các trường hợp hiếm gặp như viêm da tróc vảy đã được ghi nhận nhưng chưa được xác nhận một cách chắc chắn về mối quan hệ với thuốc.

Các đám sắc tố da màu xám hay hơi xanh có thể xảy ra nếu điều trị kéo dài với liều cao hàng ngày, các đám sắc tố này sẽ biến mất chậm sau khi ngưng điều trị.

- Tuyến giáp :

Thay đổi các chỉ số sinh hóa đơn thuần mà không có các biểu hiện lâm sàng của rối loạn chức năng tuyến giáp thì thường gặp (tăng nồng độ T4, T3 bình thường hay giảm nhẹ). Trong những trường hợp như thế không cần thiết phải ngưng điều trị.

Nhược giáp : chẩn đoán có được khi nồng độ TSHu tăng lên rõ rệt. Chức năng tuyến giáp trở lại bình thường sau 1-3 tháng ngưng điều trị. Trong những trường hợp đe dọa đến tính mạng, vẫn có thể tiếp tục điều trị với amiodarone bằng cách sử dụng thêm L-Thyroxine. Liều L-Thyroxine sử dụng sẽ được hướng dẫn bởi nồng độ TSH.

Cường giáp : chẩn đoán có được khi nồng độ TSHu giảm rõ rệt. Phải ngưng điều trị amiodarone. Sự hồi phục trên lâm sàng xảy ra sau 3-4 tuần ngưng điều trị. Những trường hợp nặng đôi khi có thể gây tử vong cần phải được điều trị khẩn cấp. Việc điều trị này phải thay đổi theo từng bệnh nhân : các thuốc chống tuyến giáp (có thể không phải luôn có hiệu quả), liệu pháp corticoide, thuốc ức chế beta...

Các dấu hiệu lâm sàng sau đây, thường nhẹ và gợi ý đến chẩn đoán nhược giáp hay cường giáp :

- tăng cân, giảm khả năng hoạt động, nhịp tim chậm quá mức có liên quan đến tác dụng của amiodarone trong trường hợp nhược giáp.

- sút cân, loạn nhịp cấp, đau ngực, suy tim ứ huyết trong trường hợp cường giáp

Bệnh nhân phải được theo dõi trong nhiều tháng sau khi ngưng điều trị. Cần đo nồng độ TSHu trong trường hợp nghi ngờ có rối loạn chức năng tuyến giáp.

Những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp cao (tiền căn cá nhân hay gia đình rối loạn chức năng tuyến giáp) phải được kiểm tra chức năng tuyến giáp đều đặn.

- Phổi :

Các trường hợp độc tính phổi (viêm phổi mãn tính, viêm phế nang/mô kẽ, xơ phổi, viêm màng phổi, viêm tiểu phế quản phá hủy toàn bộ cấu trúc phổi /Boop), đôi khi dẫn đến tử vong đã được ghi nhận.

Thực hiện việc kiểm tra X quang ở những bệnh nhân khó thở tiến triển (lúc gắng sức) hoặc đơn thuần hoặc phổi hợp với sự suy giảm sức khỏe toàn thân khác (mệt mỏi, sụt cân, sốt).

Các rối loạn về phổi nói chung thường hồi phục sau khi ngưng sớm việc điều trị. Có thể phải cân nhắc đến corticoide liệu pháp. Các dấu hiệu lâm sàng thường hồi phục sau 3-4 tuần, sự cải thiện hình ảnh X quang và chức năng phổi xảy ra chậm hơn (nhiều tháng).

Một ít trường hợp có hội chứng nguy ngập hô hấp cấp ở người lớn, đôi khi có thể gây tử vong cũng đã được ghi nhận, hầu hết thường xảy ra ngay sau phẫu thuật (có thể liên quan đến tương tác với nồng độ oxy cao).

- Thần kinh :

Bệnh lý thần kinh vận động và cảm giác ngoại biên và/hoặc bệnh lý cơ, thường không hồi phục khi ngưng thuốc.

Các biểu hiện khác : run ngoại tháp, mất đồng vận, hiếm khi có tăng áp lực nội sọ lạnh tính, ác mộng.

- Gan :

Theo dõi đều đặn các xét nghiệm chức năng gan (transaminase) trong suốt thời gian điều trị :

- Tăng men transaminase đơn thuần, thường ở mức trung bình (1,5-3 lần bình thường) lúc mới bắt đầu điều trị, thoái triển tự nhiên hoặc sau khi giảm liều.

- Ít trường hợp có rối loạn chức năng gan cấp tính với tăng men transaminase và/hoặc vàng da, đôi khi gây tử vong đã được ghi nhận. Trong những trường hợp như thế, cần phải ngưng điều trị.

- Cũng đã có những báo cáo về bệnh lý gan mạn tính (viêm gan giả do rượu, xơ gan). Các biểu hiện lâm sàng và các thay đổi về sinh hóa có thể ở mức tối thiểu (gan to, tăng men gan từ 1,5-5 lần bình thường), vì thế, cần phải theo dõi đều đặn các xét nghiệm chức năng gan trong thời gian điều trị. Các bất thường về lâm sàng và sinh học thường thoái triển sau khi ngưng điều trị mặc dù đôi khi cũng có trường hợp gây tử vong.

- Tim mạch :

Nhịp tim chậm, thường ở mức trung bình và liên quan đến liều. Trong một số trường hợp (rối loạn chức năng nút xoang, người lớn tuổi), cũng đã ghi nhận trường hợp nhịp chậm trầm trọng hoặc hiếm hơn là ngưng xoang

Hiếm có các trường hợp rối loạn dẫn truyền (bloc xoang nhĩ, bloc nhĩ thất ở các mức độ khác nhau).

Gây ra một loạn nhịp mới hoặc làm nặng thêm loạn nhịp đã có trước đó ở một vài trường hợp bị ngưng tim. Với những hiểu biết hiện nay, chưa thể phân biệt được điều này là do thuốc hay

điều này có liên quan đến bệnh lý tim cơ bản hoặc do thiếu sự điều trị. Những tác dụng phụ này ít được ghi nhận hơn so với hầu hết các thuốc chống loạn nhịp khác và nói chung chỉ thường xảy ra trong trường hợp tương tác với một số thuốc nhất định hoặc khi có rối loạn điện giải (xem Tương tác thuốc).

- Các tác dụng phụ khác :

Các rối loạn tiêu hóa lành tính (buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa) thường xảy ra trong giai đoạn liều tấn công và giảm khi giảm liều.

Hói đầu.

Ít trường hợp viêm mào tinh đã được báo cáo nhưng chưa xác định được mối liên quan với thuốc.

Rất ít trường hợp có các biểu hiện lâm sàng khác nhau gợi ý đến phản ứng tăng miễn cảm: viêm mạch máu, bệnh lý thận có liên quan với sự tăng nồng độ creatinine, xuất huyết giảm tiểu cầu.

Rất hiếm trường hợp thiếu máu huyết tán hoặc thiếu máu bất sản được ghi nhận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Viên nén :**

Liều khởi đầu : thông thường 600 mg/ngày, trong 8-10 ngày.

Liều duy trì : nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả tùy theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân, có thể thay đổi từ 100 mg-400 mg/ngày. Có thể sử dụng thuốc cách ngày (200 mg mỗi 2 ngày thay cho 100 mg mỗi ngày), có thể ngưng thuốc 2 ngày mỗi tuần do tác dụng điều trị kéo dài của thuốc.

**Truyền tĩnh mạch :**

Liều dẫn đầu : thông thường là 5 mg/kg pha trong 250 ml dung dịch dextrose 5% truyền tĩnh mạch từ 20 phút-2 giờ, có thể lặp lại 2-3 lần trong 24 giờ. Điều chỉnh tốc độ dịch truyền dựa vào đáp ứng của bệnh nhân. Các tác dụng điều trị sẽ xuất hiện sau vài phút, sau đó giảm dần. Vì thế phải tiếp tục truyền tĩnh mạch thuốc.

Liều duy trì : 10-20 mg/kg/24 giờ (thường là 600-800 mg/24 giờ, có thể đến 1200 mg/24 giờ), thuốc được pha trong 250 ml dung dịch dextrose 5% và truyền trong vài ngày. Bắt đầu uống amiodarone từ ngày đầu tiêm truyền tĩnh mạch.

**Tiêm tĩnh mạch :** 5 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm tối thiểu trong 3 phút. Không trộn chung với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm

### **QUÁ LIỀU**

Còn quá ít thông tin về quá liều cấp tính của amiodarone. Nhịp chậm xoang hay cơn nhịp nhanh thất tự phát có thể xảy ra. Hầu hết bệnh nhân không có các biểu hiện lâm sàng. Dù sao đi nữa, do đặc tính dược lý của thuốc, phải theo dõi bệnh nhân với thời gian đủ lâu, đặc biệt là về tình trạng tim mạch. Không thể thẩm phân cả amiodarone lẫn các chất chuyển hóa của nó.

### **BẢO QUẢN**

Giữ nơi khô mát, tránh ánh sáng.



## 122. CORTIBION

ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Kem dưỡng ngóđi da : lọ 8 g.

THĐNH PHẦN

cho 100 g	
Dexamethasone acetate	50 mg
Chloramphenicol	2 g

### TÁC DỤNG

Cortibion là một phối hợp cân bằng giữa dexamethasone acetate và chloramphenicol dưỡng cho liệu pháp corticoid - kháng sinh tại chỗ.

### CHỈ ĐỊNH

Các bệnh da đáp ứng với corticoid tại chỗ và cả bội nhiễm, thí dụ : chđm, vết cđn trắng cđn, viêm da tiếp xúc, viêm da tiết bã nhờn, viêm da dị ứng.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Nhiễm trắng nguyên phát do vi khuẩn, siđu vi, nấm hay ký sinh trắng.
- Tổn thương củ loét.
- Mụn trứng cá.
- Chứng mũi đỏ.
- Tăng cảm với dexamethasone hay chloramphenicol.

### THẬN TRỌNG LỢC DẶNG

- Khđng nđn thoa lớp dđy.
- Khđng nđn thoa trđn diện tích rộng, nơi băng kín, mí mắt, vđng vợ ở phụ nữ cho con bú.
- Khđng nđn dưỡng cho trẻ sơ sinh, nhđ nhi.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DẶNG

- Thoa lớp mỏng 1-2 lần/ngđy.
- Khđng dưỡng quá 8 ngđy cho một đợt điều trị.

**AMEBISMO**

**AMERIPHARM**

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

**Dung dịch uống :** chai 237 ml.

## **THÀNH PHẦN**

cho 1 muỗng canh 15 ml

Bismuth subsalicylate

525 mg

## **CHỈ ĐỊNH**

Giảm tiêu chảy, đau dạ dày, khó tiêu, ợ nóng và buồn nôn.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu bệnh nhân đang sử dụng thuốc kháng đông, thuốc trị tiểu đường, bệnh gout, viêm khớp, hãy hỏi ý kiến của bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này.

Nếu tiêu chảy kèm theo sốt cao hoặc tiêu chảy kéo dài hơn 2 ngày, nên hỏi ý kiến của bác sĩ.

Nếu bệnh nhân đang có thai hoặc đang cho con bú, nên hỏi ý kiến của bác sĩ trước khi sử dụng.

Giữ thuốc xa tầm với của trẻ em.

Trong trường hợp quá liều, hãy tìm sự giúp đỡ chuyên khoa hoặc liên hệ với trung tâm kiểm soát ngộ độc ngay lập tức.

Chú ý : thuốc có thể làm cho lưỡi và phân có màu sẫm tạm thời nhưng không gây hại.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trẻ em và người lớn dưới 18 tuổi đang có hoặc vừa lành bệnh thủy đậu hoặc cúm, không nên sử dụng thuốc này để điều trị buồn nôn và nôn.

Nếu buồn nôn và nôn xảy ra, hãy hỏi ý kiến của bác sĩ, vì đây có thể là dấu hiệu sớm của hội chứng Reye, một bệnh cảnh nghiêm trọng nhưng hiếm gặp.

Thuốc có chứa salicylate, trong trường hợp uống kèm aspirin và có cảm giác ù tai, hãy ngưng sử dụng. Thuốc không chứa aspirin, nhưng nếu bệnh nhân bị dị ứng với aspirin thì không nên sử dụng vì có thể xảy ra tác dụng ngoại ý.

Thuốc có nồng độ natri thấp (ít hơn 3 mg cho một muỗng canh) và không có đường.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lắc kỹ trước khi sử dụng, dùng ly đính kèm chai để lường thuốc.

Người lớn : 2 muỗng canh hoặc 30 ml.

Trẻ em :

- 9-12 tuổi : 1 muỗng canh hoặc 15 ml
- 6-9 tuổi : 2 muỗng cà phê hoặc 10 ml
- 3-6 tuổi : 1 muỗng cà phê hoặc 5 ml
- Dưới 3 tuổi : Hỏi ý kiến của bác sĩ.

Người lớn, trẻ em trên 12 tuổi và người già : có thể lập lại liều như trên mỗi giờ nếu cần thiết, nhưng chỉ tối đa 4 liều trong vòng 24 giờ. Nếu triệu chứng vẫn còn, nên hỏi ý kiến của bác sĩ.

Uống nhiều nước để ngăn ngừa tình trạng mất nước thường kèm theo với tiêu chảy.

## **BẢO QUẢN**

Tránh để thuốc ở nơi nóng quá 40°C, và không được để trong ngăn đá tủ lạnh

## **123. COVATINE**

A. B A I L L Y - S P E A B

c/o MARKETING SANPROMEX

Viên bao đường 50 mg : hộp 45 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Captodiame chlorhydrate	50 mg
(chất màu E. 127, lactose, saccharose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc an thần giải lo.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy captodiame gây tác động trên hệ thống liềm, do đó thuốc có vai trò chủ yếu là điều hòa tính khí và xúc cảm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Được chỉ định trong các tình trạng lo âu, căng thẳng và các rối loạn tâm thần thực thể.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Như đối với tất cả các thuốc thuộc nhóm này, không nên uống các loại nước uống có alcohol trong suốt thời gian điều trị mặc dù cho đến nay chưa có báo cáo nào ghi nhận về ảnh hưởng của alcohol đối với việc dùng thuốc này.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Có khả năng gây buồn ngủ (có thể ảnh hưởng đến sự tập trung).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Chưa có nghiên cứu trên động vật và thiếu số liệu lâm sàng trên người, do đó nguy cơ khi dùng thuốc trong thai kỳ chưa được biết đến ; cần phải thận trọng không kê toa cho phụ nữ có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi xảy ra và thường là nhẹ. Dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến sự tập trung (có thể gây

ngủ gật ban ngày hay làm cho khó ngủ) và một vài trường hợp hiếm có thể làm thay đổi vị giác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : uống 3 viên/ngày : 1 viên buổi sáng, 1 viên buổi trưa và 1 viên buổi tối.

Thời gian điều trị thường là 1 tháng, hiệu quả điều trị có thể chỉ xảy ra sau vài ngày điều trị ở một số người.

## **124. COVERSYL**

LES LABORATOIRES SERVIER

Viên nén dễ bẻ 4 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Perindopril tert-butylamine	4 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc ức chế men chuyển angiotensine.

Cơ chế tác động dược lý :

Perindopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensine I thành angiotensine II, chất gây co mạch đồng thời kích thích sự bài tiết aldostérone ở vỏ thượng thận.

Kết quả là :

- giảm bài tiết aldostérone,
- tăng hoạt động của rénine trong huyết tương, aldostérone không còn đóng vai trò kiểm tra ngược âm tính,
- giảm tổng kháng ngoại biên với tác động ưu tiên trên cơ và trên thận, do đó không gây giữ muối nước hoặc nhịp tim nhanh phản xạ trong điều trị lâu dài.

Tác động hạ huyết áp của perindopril cũng được thể hiện ở những bệnh nhân có nồng độ rénine thấp hoặc bình thường.

Perindopril tác động qua trung gian của một chất chuyển hóa có hoạt tính là perindoprilate, các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính.

Các đặc trưng của tác động hạ huyết áp :

Perindopril có hiệu lực ở mọi giai đoạn của cao huyết áp : nhẹ, vừa và nặng ; Perindopril được ghi nhận làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, ở tư thế nằm và tư thế đứng.

Tác động hạ huyết áp tối đa từ 4 đến 6 giờ sau khi dùng liều duy nhất và duy trì ít nhất trong 24 giờ.

Khả năng ức chế men chuyển còn rất cao ở thời điểm giờ thứ 24 : nằm trong khoảng 80%. Ở những bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp được trở lại bình thường sau 1 tháng điều trị, và duy trì ở mức ổn định không tái lại.

Khi ngưng thuốc không xảy ra hiện tượng huyết áp tăng vọt trở lại.

Perindopril có đặc tính giãn mạch, khôi phục lại tính đàn hồi của động mạch lớn và làm giảm phì đại thất trái.

Trong trường hợp cần thiết, có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ có tác dụng hiệp đồng. Ngoài ra, phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ giảm nguy cơ hạ kali huyết so với khi chỉ dùng một mình thuốc lợi tiểu.

Cơ chế tác động trên huyết động ở bệnh nhân suy tim :

Perindopril làm giảm hoạt động của tim :

- do tác động làm giãn tĩnh mạch, do điều chỉnh sự chuyển hóa của prostaglandine : giảm tiền gánh ;
- do giảm tổng kháng ngoại biên : giảm hậu gánh.

Các nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy tim cho thấy rằng :

- giảm áp lực đổ đầy thất trái và phải,
- giảm tổng kháng ngoại biên,
- tăng lưu lượng tim và cải thiện chỉ số tim,
- tăng lưu lượng máu đến cơ.

Các nghiệm pháp gắng sức cũng được cải thiện.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dùng đường uống, perindopril được hấp thu nhanh chóng. Tỷ lệ hấp thu chiếm 65 đến 70% liều dùng.

Perindopril được thủy phân thành perindoprilate, là một chất ức chế chuyên biệt men chuyển angiotensine. Thức ăn có thể làm thay đổi lượng perindoprilate hình thành. Đỉnh hấp thu của perindoprilate trong huyết tương đạt được sau 3 đến 4 giờ. Gắn kết với protéine huyết tương dưới 30% nhưng lệ thuộc vào nồng độ.

Sau khi dùng perindopril với liều duy nhất hàng ngày trong nhiều ngày, tình trạng cân bằng được ổn định lại trung bình sau khoảng 4 ngày. Thời gian bán hủy của perindoprilate trong khoảng 24 giờ. Các nồng độ của perindoprilate trong huyết tương cao một cách đáng kể ở bệnh nhân có thanh thải créatinine dưới 60 ml/phút, do suy thận hoặc do cao tuổi. Sự đào thải thuốc cũng chậm ở bệnh nhân suy thận.

Sự thanh thải perindopril do thẩm phân là 70 ml/phút.

Ở bệnh nhân xơ gan, động học của perindopril có thay đổi : thanh thải qua gan của phân tử mẹ giảm còn phân nửa. Tuy nhiên, lượng perindoprilate hình thành không giảm và không cần thiết phải chỉnh liều.

Thuốc ức chế men chuyển qua được nhau thai.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Cao huyết áp.
- Suy tim sung huyết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với perindopril.
- Tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) có liên quan đến việc dùng thuốc ức chế men chuyển.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú : xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

Chống chỉ định tương đối :

- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận trong trường hợp chỉ còn duy nhất một quả thận làm việc.
- Tăng kali huyết.
- Phối hợp với thuốc lợi tiểu tăng kali huyết, muối kali và lithium : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cơ địa bị suy giảm miễn dịch : nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

Các thuốc ức chế men chuyển đôi khi ngoại lệ có thể gây mất bạch cầu hạt và/hoặc gây suy tủy khi chúng được sử dụng :

- ở liều cao,
- ở bệnh nhân suy thận phối hợp với các bệnh hệ thống (bệnh collagène như lupus ban đỏ rải rác hoặc bệnh xơ cứng bì), được điều trị bằng thuốc làm giảm miễn dịch và/hoặc những thuốc có khả năng gây giảm bạch cầu. Trường hợp phối hợp nhiều loại thuốc, cần theo dõi sát mức độ dung nạp ở máu và ở thận.

Việc chấp hành tốt các chế độ liều lượng khuyến cáo có thể ngăn ngừa tốt nhất việc xảy ra các tai biến trên. Tuy nhiên, nếu sử dụng thuốc ức chế men chuyển trên nhóm bệnh nhân này, cần cần nhắc kỹ giữa hiệu quả điều trị và các nguy cơ.

Phù mạch (phù Quincke) :

Phù mạch ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đôi khi cũng được ghi nhận trong một số hiếm trường hợp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả perindopril. Trong những trường hợp này, phải ngưng ngay perindopril và theo dõi bệnh nhân cho đến khi hết hẳn phù. Nếu chỉ bị phù ở mặt và lưỡi, có thể tự khỏi không cần phải điều trị, có thể dùng các thuốc kháng histamine để làm dịu các triệu chứng.

Nếu phù mạch phối hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù sang đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây nghẹt thở, cần phải được xử lý ngay lập tức bằng cách tiêm dưới da dung dịch adrénaline 1°/oo (0,3 ml đến 0,5 ml) và áp dụng các biện pháp cấp cứu thích

hợp.

Không được tiếp tục kê toa thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân này (xem Chống chỉ định).

Bệnh nhân đã có tiền sử bị phù Quincke không liên quan đến việc dùng thuốc ức chế men chuyển cũng có nguy cơ cao khi dùng loại thuốc này.

Lọc máu :

Các phản ứng giống phản vệ (phù lưỡi và môi với khó thở và giảm huyết áp) cũng được ghi nhận khi làm thẩm phân dùng màng có tính thấm cao (polyacrylonitrile) ở những bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Nên tránh phối hợp này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển, có đặc tính dai dẳng và khỏi khi ngưng thuốc. Nguyên nhân do thuốc có thể được nghĩ đến, tuy nhiên nếu việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, có thể duy trì điều trị.

- Trẻ em : hiệu lực và mức độ dung nạp của perindopril ở trẻ em chưa được thiết lập.

- Trường hợp suy tim, mất muối-nước, v.v. : nguy cơ bị hạ huyết áp và/hoặc suy thận.

Có sự kích thích hệ thống rénine-angiotensine-aldostérone đã được ghi nhận, đặc biệt ở bệnh nhân bị mất muối-nước quan trọng (ăn kiêng theo chế độ không có muối hoặc điều trị kéo dài bằng thuốc lợi tiểu), ở bệnh nhân có huyết áp động mạch ban đầu thấp, trường hợp bị hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan cổ trướng phù báng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể phong bế hệ thống này, nhất là trong lần sử dụng đầu tiên và trong hai tuần lễ đầu điều trị, có thể gây ra tụt huyết áp đột ngột và/hoặc, mặc dù rất hiếm và thời hạn thay đổi, tăng créatinine huyết tương gây suy thận chức năng đôi khi cấp tính.

Trong những trường hợp nêu trên, cần bắt đầu điều trị với liều thấp và tăng từ từ (xem Liều lượng và Cách dùng).

- Người già : cần đánh giá chức năng thận và kali huyết trước khi bắt đầu điều trị (xem Liều lượng và Cách dùng). Liều ban đầu được điều chỉnh lại sau đó tùy theo đáp ứng về huyết áp, nhất là trong trường hợp mất muối-nước, nhằm tránh tụt huyết áp có thể xảy ra đột ngột.

- Trường hợp suy thận (thanh thải créatinine dưới 60 ml/phút) : giảm liều. Ở những bệnh nhân này và ở những bệnh nhân bị bệnh cầu thận, nên theo dõi định kỳ kali và créatinine (xem Liều lượng và Cách dùng).

- Bệnh nhân bị xơ vữa động mạch : do nguy cơ bị hạ huyết áp có thể xảy ra trên tất cả bệnh nhân, cần phải đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tuần hoàn não, bằng cách bắt đầu điều trị ở liều thấp.

- Bệnh nhân bị cao huyết áp do thận : nguyên tắc điều trị cao huyết áp do thận là vấn đề tái tưới máu thận (tái tạo mạch máu thận). Tuy nhiên, các thuốc ức chế men chuyển có thể có ích ở những bệnh nhân này trong thời gian chờ đợi phẫu thuật điều chỉnh hoặc trường hợp không thể phẫu thuật được. Khi điều trị phải dùng liều ban đầu thấp và theo dõi chức năng thận cũng

như kali huyết, một vài bệnh nhân có thể bị tăng suy thận chức năng, tuy nhiên sẽ hồi phục lại khi ngưng điều trị.

- Bệnh nhân suy tim nặng (giai đoạn IV) hoặc đái tháo đường lệ thuộc insuline (có khuynh hướng tăng kali huyết) : khi điều trị phải được theo dõi y khoa chặt chẽ và liều ban đầu phải thấp.

- Bệnh nhân cao huyết áp với suy mạch vành : không ngưng thuốc chẹn beta ; phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc chẹn beta.

- Ghép thận hoặc thẩm phân máu :

Thiếu máu với giảm hàm lượng hémoglobine đã được ghi nhận, và giảm nhiều nếu dùng liều ban đầu cao. Tác dụng này dường như không phụ thuộc vào liều lượng nhưng có liên quan đến cơ chế tác động của các thuốc ức chế men chuyển.

Việc giảm này ở mức độ trung bình, xảy ra trong thời hạn khoảng 1 đến 6 tháng, sau đó ở mức ổn định. Sẽ khỏi sau khi ngưng điều trị. Việc điều trị có thể được áp dụng nhưng cần phải kiểm tra máu thường xuyên.

- Can thiệp phẫu thuật : trường hợp có dùng thuốc gây vô cảm, và thường xảy ra hơn khi sử dụng các loại thuốc gây vô cảm có thể gây hạ huyết áp, thuốc ức chế men chuyển là nguồn gốc của việc hạ huyết áp. Nên ngưng điều trị nếu có thể, và nên ngưng hai ngày trước khi can thiệp đối với những thuốc ức chế men chuyển có tác động kéo dài như perindopril.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trên thú vật cho thấy không có tác dụng gây quái thai, nhưng có độc tính trên phôi thai của nhiều loài.

Ở phụ nữ có thai được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển :

- chưa có nghiên cứu dịch tễ học rộng rãi ;

- một vài quan sát riêng rẽ ở phụ nữ có thai trong ba tháng đầu cho thấy rằng nói chung có thể bảo đảm về phương diện không gây quái thai ngoại trừ một vài trường hợp dị dạng vòm sọ có liên quan đến việc dùng lâu dài thuốc ức chế men chuyển trong thời gian mang thai.

- dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, và nhất là nếu tiếp tục cho đến khi sinh, dễ có nguy cơ gây tổn thương thận có thể gây giảm chức năng thận của bào thai với đôi khi bị thiếu ối, suy thận ở trẻ sơ sinh, với hạ huyết áp và tăng kali huyết, thậm chí vô niệu (có hồi phục hoặc không).

Từ đó rút ra rằng :

Nguy cơ dị dạng, nếu có, rất thấp. Không cần thiết phải phá thai khi tình cờ phát hiện có thai trong khi đang điều trị. Tuy nhiên cần siêu âm để kiểm tra vòm sọ.

Ngược lại, nếu phát hiện có thai khi đang điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, cần ngưng ngay thuốc này và trong suốt thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thiếu số liệu, chống chỉ định perindopril cho phụ nữ nuôi con bằng sữa mẹ.



## TƯƠNG TÁC THUỐC

Khuyến không nên phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu tăng kali huyết (spironolactone, triamterène, một mình hoặc phối hợp...), kali (dạng muối) : tăng kali huyết (có thể gây tử vong), nhất là ở bệnh nhân suy thận (phối hợp tác động làm tăng kali huyết). Không phối hợp thuốc lợi tiểu tăng kali huyết với thuốc ức chế men chuyển, trừ trường hợp bệnh nhân bị hạ kali huyết.

- Lithium : tăng lithium huyết có thể đến ngưỡng gây độc (do giảm bài tiết lithium ở thận). Nếu bắt buộc phải dùng thuốc ức chế men chuyển, cần theo dõi sát lithium huyết và điều chỉnh liều. Cần thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị đái tháo đường (insuline, sulfamide hạ đường huyết) ; mô tả cho captopril, énalapril :

Tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insuline hoặc sulfamide hạ đường huyết. Hiếm khi xảy ra các biểu hiện khó chịu do hạ đường huyết (cải thiện sự dung nạp glucose do đó giảm nhu cầu insuline).

Tăng cường tự theo dõi đường huyết.

- Baclofène : tăng tác dụng hạ huyết áp.

Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu thấy cần.

- Thuốc lợi tiểu : nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp tính khi dùng thuốc ức chế men chuyển trường hợp bệnh nhân trước đó đã bị mất muối-nước.

Trong cao huyết áp động mạch, nếu việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó gây mất muối-nước (đặc biệt ở bệnh nhân đã hoặc đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, hoặc theo chế độ ăn kiêng không có muối, hoặc ở bệnh nhân chạy thận), cần phải :

- hoặc ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển, và sau đó có thể dùng trở lại thuốc lợi tiểu hạ kali huyết nếu cần thiết,

- hoặc dùng liều ban đầu thấp thuốc ức chế men chuyển và tăng liều từ từ.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bắt đầu bằng liều rất thấp thuốc ức chế men chuyển, có thể sau khi đã giảm liều thuốc lợi tiểu hạ kali huyết dùng phối hợp.

Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chức năng thận (créatinine huyết) trong các tuần lễ đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Một số phối hợp cũng cần nên lưu ý :

- Thuốc kháng viêm không stéroïde (do suy luận từ indométacine) : giảm tác dụng hạ huyết áp (do thuốc kháng viêm không stéroïde gây ức chế các prostaglandine có tác dụng giãn mạch và phénylbutazone gây giữ muối-nước).

- Thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine (ba vòng), thuốc an thần kinh : tăng tác dụng hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (hiệp đồng tác dụng).

- Corticoïde, tétracosactide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoïde gây giữ muối-nước).

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Về phương diện lâm sàng :

- Nhức đầu, suy nhược, cảm giác chóng mặt, rối loạn tính khí và/hoặc rối loạn giấc ngủ, vọp bẻ.
- Hạ huyết áp theo tư thế hoặc không (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Phát ban ngoài da.
- Đau bao tử, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, thay đổi vị giác.
- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Ho có tính chất dai dẳng và sẽ khỏi khi ngưng điều trị. Nguyên nhân do thuốc phải được xét đến khi có những triệu chứng trên.
- Ngoại lệ : phù mạch (phù Quincke) : xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

Về phương diện sinh học :

- Tăng vừa phải urê và créatinine huyết tương, hồi phục khi ngưng điều trị. Việc tăng này thường gặp hơn ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, cao huyết áp được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận. Trường hợp bị bệnh cầu thận, dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây protéine niệu.
- Tăng kali huyết, thường là thoáng qua.
- Thiếu máu (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) được ghi nhận khi dùng thuốc ức chế men chuyển trên những cơ địa đặc biệt (như ghép thận, lọc máu).

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Perindopril dạng viên nên uống trước bữa ăn.

Perindopril được uống một lần duy nhất trong ngày, vào buổi sáng.

Cao huyết áp vô căn :

- Nếu bệnh nhân trước đó không bị mất muối-nước hoặc suy thận (hoặc trong các chỉ định thông thường) : liều hữu hiệu là 4 mg/ngày uống một lần vào buổi sáng. Tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, có thể điều chỉnh liều, tuy nhiên phải tăng từ từ từng nấc liều trong vòng 3 đến 4 tuần lễ, cho đến tối đa 8 mg/24 giờ, uống một lần vào buổi sáng.

Nếu cần thiết, có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu không làm tăng kali huyết nhằm tăng tác động hạ huyết áp.

- Trong cao huyết áp đã được điều trị trước đó bằng thuốc lợi tiểu :
- hoặc ngưng thuốc lợi tiểu trước 3 ngày, sau đó có thể dùng trở lại nếu thấy cần thiết,
- hoặc dùng liều ban đầu là 2 mg và điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng về huyết áp thu được.

Nên định lượng créatinine huyết tương và kali huyết trước khi điều trị và trong 15 ngày đầu điều trị.

- Ở người già (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) : dùng liều khởi đầu thấp (2 mg/ngày, vào buổi sáng), và tăng lên nếu cần, cho đến 4 mg sau khoảng 1 tháng điều trị.

Có thể điều chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân trong trường hợp mà liều được đề nghị trên không phù hợp được với tuổi tác (xem phía dưới).

Mức độ thanh thải créatinine, được tính dựa trên créatinine huyết, thay đổi theo tuổi, trọng lượng và giới tính, theo biểu thức Cockcroft\*, chẳng hạn, phản ánh một cách chính xác tình trạng của chức năng thận ở người già :

\* Thanh thải créatinine =  $(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng} / 0,814 \times \text{créatinine huyết}$   
(với tuổi được tính theo năm, trọng lượng tính theo kg, créatinine huyết tính theo mmol/l).  
Công thức này áp dụng cho nam giới và đối với phụ nữ thì phải lấy kết quả nhân cho 0,85.

- Trong cao huyết áp do thận : nên bắt đầu ở liều 2 mg/ngày, sau đó đánh giá lại tùy theo đáp ứng của bệnh nhân đối với trị liệu.

Cần kiểm tra créatinine huyết và kali huyết nhằm phát hiện trường hợp suy thận chức năng có thể xảy ra (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Trường hợp suy thận : liều perindopril được điều chỉnh theo mức độ suy thận :

- nếu thanh thải créatinine  $\geq 60$  ml/phút, không cần phải chỉnh liều,

- nếu thanh thải créatinine  $< 60$  ml/phút : từ 30 đến 60 ml/phút : 2 mg/ngày ; từ 15 đến 30 ml/phút : 2 mg, uống 1 ngày nghỉ 1 ngày.

Ở những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ kali và créatinine, chẳng hạn mỗi 2 tháng trong thời gian ổn định trị liệu.

Có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu vùng quai.

- Ở bệnh nhân cao huyết áp có chạy thận (thanh thải créatinine  $< 15$  ml/phút) : perindopril có thẩm tách được (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng). Mức độ thẩm tách là 70 ml/phút.

Dùng liều 2 mg ở ngày chạy thận.

Suy tim sung huyết :

Liều khởi đầu thật thấp, đặc biệt trong trường hợp :

- huyết áp động mạch lúc đầu trung bình hoặc thấp,

- suy thận,

- hạ natri huyết, nguyên nhân do thuốc (thuốc lợi tiểu) hoặc không.

Thuốc ức chế men chuyển có thể được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu và có thể phối hợp với digitalis.

Nên khởi đầu điều trị bằng liều 2 mg uống một lần vào buổi sáng, theo dõi huyết áp và có thể tăng liều đến liều hữu hiệu thông thường trong khoảng 2 đến 4 mg/ngày, uống một lần vào buổi sáng.

Lưu ý không để huyết áp tâm thu ở tư thế đứng giảm dưới 90 mm Hg.

Hạ huyết áp có triệu chứng có thể xảy ra ở bệnh nhân suy tim có nguy cơ (như suy tim nặng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao). Liều ban đầu phải giảm phân nửa (ứng với 1 mg/ngày).

Cần kiểm tra créatinine huyết và kali huyết mỗi khi có tăng liều, sau đó mỗi 3 đến 6 tháng tùy theo mức độ suy tim, nhằm kiểm tra sự dung nạp của điều trị.

## QUÁ LIỀU

Thường xảy ra nhất khi bị quá liều là tụt huyết áp.

Khi huyết áp tụt nhiều, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm, đầu ở thấp, và truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương NaCl hay bằng bất cứ phương tiện nào khác để làm tăng thể tích máu lưu chuyển.

Perindoprilate, dạng có hoạt tính của perindopril, có thể thẩm tách được.

## 125. CYSTINE B6 BAILLEUL

BAILLEUL

c/o GALIEN

Viên nén : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
L-Cystine	0,50 g
Pyridoxine chlorhydrate	0,50 g

### DƯỢC LỰC

Cystine B<sub>6</sub> Bailleul là một phối hợp của L-cystine, một acide amine có lưu huỳnh, và vitamine B<sub>6</sub>. L-cystine là một thành phần cơ bản của các hiện bộ (18% trong tóc, 14% trong móng) và chiếm một tỷ lệ ít hơn trong da (2 đến 4%). L-cystine tham gia vào quá trình tổng hợp kera-tine (chất sừng) của tóc và móng. Nó thúc đẩy sự tăng sinh của các tế bào mầm ở các vùng tạo chất sừng và có ảnh hưởng đến sự tăng trưởng của các hiện bộ. Tác động này đã được chứng minh qua các thử nghiệm có đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ ở các nhân của tế bào mầm. Ở người, các nồng độ cao của cystine, đặc biệt là ở tóc, đạt được sau khi uống thuốc từ 4 đến 6 tuần.

Vitamine B<sub>6</sub> là một nhân tố cần thiết của L-cystine. Nó giúp cho cystine thâm nhập vào vùng tạo chất sừng. Sự cân bằng về dinh dưỡng giữa L-cystine và vitamine B<sub>6</sub> là cần thiết vì nếu thiếu vitamine B<sub>6</sub> sẽ làm cho sự thâm nhập của cystine vào trong các hiện bộ bị giảm đi.

Như vậy, Cystine B<sub>6</sub> Bailleul kích thích sự tăng trưởng của tóc và móng.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị các bệnh ở hiện bộ (như tóc móng dễ bị gãy, chẻ) : chống rụng tóc, hoạt hóa sự mọc tóc, chăm sóc và giúp cho tóc và móng tăng trưởng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp sau :

- Cystine niệu.
- Phối hợp với L-dopa.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

4 viên mỗi ngày, uống thuốc trong bữa ăn trong vòng từ 2 đến 3 tháng.

### **BẢO QUẢN**

Thời gian bảo quản là 3 năm.

## **THUỐC VẮN D**

### **126. D.T.VAX**

AVENTIS PASTEUR

**Truyền dịch tiêm :** bơm tiêm chứa sẵn hay ống chứa một liều 0,5 ml, lọ chứa 10 liều (5 ml) hay 20 liều (10 ml).

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 bơm tiêm	
Biến độc tố bạch hầu tinh khiết	tối thiểu 30 UI
Biến độc tố uốn ván tinh khiết	tối thiểu 40 UI
Nhôm hydroxyde (biểu hiện như nhôm)	tối đa 1,25 mg
Thiomersal	tối đa 0,05 mg
Dung dịch muối sinh lý của NaCl	vừa đủ 0,5 ml

### **DƯỢC LỰC**

Vaccin hấp phụ bạch hầu và uốn ván. Vaccin được điều chế từ độc tố bạch hầu và uốn ván được khử độc tố bằng formol và được tinh khiết hóa. Miễn dịch đạt được ngay sau mũi tiêm thứ hai và duy trì ít nhất 5 năm sau lần tiêm nhắc lại thứ nhất.

#### CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa đồng thời bệnh bạch hầu và uốn ván ở trẻ nhỏ và trẻ em.- Vaccin D.T.Vax được dùng để thay thế vaccin D.T.Coq/D.T.P khi có chống chỉ định dùng vaccin ho gà. Trẻ em bị nhiễm virus làm suy giảm miễn dịch ở người (HIV) : Theo khuyến cáo của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, trẻ em nhiễm HIV có triệu chứng hay không có triệu chứng, nên tiêm chủng D.T.Vax theo lịch thông thường.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trường hợp có phản ứng nghiêm trọng ở lần tiêm trước, người ta khuyên nên sử dụng dạng vaccin có biến độc tố bạch hầu giảm còn 1/10 ở những lần tiêm kế tiếp.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Vaccin D.T.Vax có thể tiêm đồng thời với bất kỳ một vaccin nào trong Chương Trình Tiêm Chủng Mở Rộng mà vẫn có hiệu quả và không nguy hiểm.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- Đau tại chỗ tiêm hiếm khi gặp.
- Có thể sốt nhẹ trong vòng 24-48 giờ sau khi tiêm.
- Nổi nốt cứng hay nốt dưới da có thể xảy ra và tồn tại một hay vài tuần.
- Ngoại lệ, các phản ứng có thể nặng, đặc biệt khi tiêm nhắc thường là do phản ứng dị ứng với biến độc tố bạch hầu (xem Thận trọng lúc dùng).

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Liều lượng :

- Tiêm ngừa cơ bản : 3 mũi tiêm 0,5 ml vaccin cách nhau 1 tháng.
- Tiêm nhắc : 1 mũi tiêm 0,5 ml vaccin lúc 1 năm sau mũi tiêm thứ ba, và sau đó tiêm lại mỗi 5 đến 10 năm, dùng vaccin loại giảm liều biến độc tố bạch hầu.

Cách dùng :

- Lắc nhẹ đến khi đạt được huyền dịch đồng nhất trắng đục và thực hiện mũi tiêm.- Tiêm bắp hay tiêm dưới da sâu.- Bất kỳ một lọ đa liều nào sau khi mở ra phải được dùng trong ngày.- Thao tác rút thuốc ra 1 hay nhiều liều từ lọ đa liều thành công chủ yếu phụ thuộc vào chất lượng của thủ thuật.- Do là vaccin hấp phụ, đầu tiên lọ thuốc phải được lắc nhẹ, tránh tạo bọt, nhưng đủ để đạt được một hỗn hợp đồng nhất.- Sau đó dùng ống và kim tiêm vô trùng, rút 1 liều từ lọ nhiều liều, sau khi sát trùng nắp ngoài lọ thuốc bằng các chất sát trùng.- Lặp lại thao tác như trên đối với (những) liều còn lại.- Giữa các lần thao tác rút thuốc ra, dù bất kỳ trường hợp nào, trong vòng 5 phút sau lần rút thuốc sau cùng, lọ thuốc cần phải được để lại vào tủ lạnh, giữ ở nhiệt độ thông thường, từ +2°C đến +8°C (không bao giờ để trong ngăn đông lạnh).

## 127. DAFLON 500 mg

LES LABORATOIRES SERVIER

Viên bao 500 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Phân đoạn flavonoide tinh khiết, dưới dạng vi thể	500 mg
tương ứng : Diosmine	450 mg
tương ứng : Hespéridine	50 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc trợ tĩnh mạch và bảo vệ mạch máu.

- Về dược lý : Daflon 500 mg có tác động trên hệ thống mạch máu trở về tim :
- ở tĩnh mạch, thuốc làm giảm tính căng giãn của tĩnh mạch và làm giảm ứ trệ ở tĩnh mạch ;
- ở vi tuần hoàn, thuốc làm bình thường hóa tính thấm của mao mạch và tăng cường sức bền của mao mạch.
- Về dược lý lâm sàng : các nghiên cứu mù đôi có kiểm soát trong đó sử dụng các phương pháp cho phép quan sát và đánh giá hoạt tính của thuốc trên động lực máu ở tĩnh mạch đã xác nhận các đặc tính dược lý của Daflon 500 mg trên người.

Tương quan giữa liều dùng và hiệu lực :

Mối tương quan liều dùng/hiệu lực, có ý nghĩa đáng kể về phương diện thống kê, được thiết lập dựa trên các thông số của phương pháp ghi biến đổi thể tích của tĩnh mạch : dung kháng, tính

căng giãn và thời gian tổng máu. Các kết quả cho thấy rằng tương quan tốt nhất giữa liều dùng và hiệu lực thu được khi dùng 2 viên/ngày.

Tác động trợ tĩnh mạch :

Thuốc làm tăng trương lực của tĩnh mạch : dùng máy ghi biến đổi thể tích cho thấy có sự giảm thời gian tổng máu ở tĩnh mạch.

Tác động trên vi tuần hoàn :

Các nghiên cứu mù đôi có kiểm soát cho thấy rằng có sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê giữa thuốc và placebo. Ở bệnh nhân có các dấu hiệu mao mạch bị giòn, dễ vỡ, thuốc làm tăng cường sức bền của mao mạch được đo bằng phương pháp đo sức bền của mạch máu (angiostrométrie).

- Trên lâm sàng : các nghiên cứu mù đôi có kiểm soát cho thấy thuốc có tác động điều trị trong bệnh tĩnh mạch, trong điều trị suy tĩnh mạch mãn tính chi dưới, chức năng và thực thể.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở người, sau khi uống thuốc với diosmine được đánh dấu với carbone 14 :

- bài tiết chủ yếu qua phân và bài tiết qua nước tiểu trung bình khoảng 14% so với liều dùng ;
- thời gian bán thải là 11 giờ ;
- thuốc được chuyển hóa mạnh, được ghi nhận qua sự hiện diện của nhiều acide phénol khác nhau trong nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến suy tuần hoàn tĩnh mạch bạch huyết (nặng chân, đau, chân khó chịu vào buổi sáng sớm).

Điều trị các dấu hiệu chức năng có liên quan đến cơn đau trĩ cấp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cơn đau trĩ cấp : cần phân biệt với các bệnh hậu môn vì thuốc không thể thay thế được các trị liệu chuyên biệt cho các bệnh hậu môn khác. Điều trị ngắn hạn. Nếu các dấu hiệu vẫn dai dẳng, phải khám nghiệm trực tràng và xem xét lại sự trị liệu.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu ở động vật cho thấy thuốc không có khả năng gây quái thai. Mặt khác, ở người, cho đến nay không có một tác dụng xấu nào được ghi nhận.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do không có số liệu về khả năng thuốc có qua được sữa mẹ hay không, khuyên các bà mẹ không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một số trường hợp gặp rối loạn tiêu hóa và rối loạn thần kinh thực vật nhẹ, không cần phải ngưng điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Suy tĩnh mạch (đau chân, nặng chân, phù chân, giãn tĩnh mạch, sau viêm tĩnh mạch, vọp bẻ



(chुột rúť) : 2 viên/ngàỳ, chia làm 2 lần vào buổi trưa và buổi tối trong các bữa ăn.

Cơn đau trĩ cấp tính : 6 viên/ngàỳ, trong 4 ngày đầu ; sau đó 4 viên/ngàỳ, trong 3 ngày ; duy trì 2 viên/ngàỳ.

Trĩ mạn tính : 2 viên/ngàỳ.

## 128.     **DAIVONEX**

LEO PHARMA

c/o ZUELLIG

Thuốc mỡ bôi ngoài da 0,005% : ống 30 g.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 g thuốc mỡ	
Calcipotriol	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Daivonex là dạng dùng tại chỗ của dẫn xuất vitamin D, calcipotriol, chất này tạo ra sự biệt hóa tế bào và ức chế sự tăng sinh của tế bào sừng. Vì vậy, ở vùng da bị vẩy nến, Daivonex làm cho sự tăng sinh và biệt hóa tế bào trở về bình thường.

Daivonex không làm vấy bẩn, không có mùi, được dung nạp tốt đối với da bình thường và tránh được các tác dụng phụ của steroids.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Calcipotriol rất ít được hấp thu qua da.

Kết quả thu được ở hơn 3000 bệnh nhân vẩy nến đã chứng minh rằng calcipotriol có hiệu quả cao và được dung nạp tốt.

### **CHỈ ĐỊNH**

Vẩy nến thông thường.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc mỡ Daivonex.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên thoa thuốc mỡ lên mặt vì thuốc có thể gây kích thích da mặt. Phải rửa tay cẩn thận sau khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Dù các nghiên cứu ở súc vật thực nghiệm không cho thấy có bất kỳ tác dụng gây quái thai nào,

nhưng sự an toàn của thuốc mỡ Daivonex khi dùng cho phụ nữ có thai không được bảo đảm.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc mỡ Daivonex là một thuốc chế biến sẵn để dùng ngay, do đó không nên trộn lẫn với các thành phần của thuốc khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ nhẹ như kích thích da tại chỗ tạm thời và hiếm khi viêm da vùng mặt xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ nên thoa thuốc mỡ Daivonex lên vùng da có sang thương 2 lần/ngày. Đối với một số bệnh nhân khi điều trị duy trì chỉ cần thoa ít lần hơn. Liều dùng hàng tuần không vượt quá 100 g.

### **QUÁ LIỀU**

Dùng quá nhiều (hơn 100 g thuốc mỡ Daivonex/tuần) có thể làm tăng calci huyết. Tác dụng này nhanh chóng giảm đi khi ngưng điều trị.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15°C - 25°C.

## **129. DAKTARIN oral gel**

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Gel rơ miệng 2 % : ống 10 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Miconazole nitrate	2 g

### **DƯỢC LỰC**

Daktarin hoạt tính kháng nấm đối với vi nấm ngoài da thông thường và vi nấm men, cũng như có hoạt tính kháng khuẩn đối với một số trực khuẩn và cầu khuẩn Gr (+).

Hoạt tính của thuốc dựa trên sự ức chế sinh tổng hợp ergosterol ở vi nấm và làm thay đổi thành phần lipid cấu tạo màng, dẫn đến sự hoại tử tế bào vi nấm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khả dụng sinh học đường uống thấp (25%-30%) vì miconazole ít được hấp thu qua đường ruột.

Với liều 1000 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh, 2-4 giờ sau khi đưa vào cơ thể, nồng độ

trong huyết tương đạt được 1,16 mg/ml. Nồng độ này không đủ để điều trị nấm nông và nấm nội tạng. Phần miconazole hấp thu được chuyển hóa gần như hoàn toàn. Ít hơn 1% liều dùng được phát hiện là không biến đổi ở nước tiểu. Không có chất chuyển hóa hoạt tính, thời gian bán hủy sau cùng là 20 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Gel rơ miệng Daktarin dùng chữa trị và điều trị dự phòng nhiễm Candida ở khoang miệng, hầu và đường tiêu hóa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với miconazole hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Rối loạn chức năng gan.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu phải dùng đồng thời Daktarin và thuốc chống đông máu, thì tác dụng chống đông máu nên được giám sát và điều chỉnh kỹ.

Nên giám sát nồng độ miconazole và phenytoin nếu như chúng được dùng đồng thời.

Đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ cần phải thận trọng để chắc chắn rằng gel không làm tắc nghẽn cổ họng. Do đó, không nên dùng gel ở thành sau cổ họng và liều đầy đủ nên được phân chia thành những phần nhỏ hơn. Theo dõi bệnh để tránh nghẹt thở.

### **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc :**

Daktarin không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo hay khả năng lái xe.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù không có chứng cứ về việc Daktarin gây độc hại cho phôi hay gây quái thai ở súc vật, nguy cơ tiềm tàng khi dùng thuốc này cho phụ nữ có thai nên được cân nhắc với ích lợi điều trị mong muốn.

Hiện chưa có dữ kiện về sự bài tiết Daktarin trong sữa mẹ, vì vậy cần thận trọng khi dùng Daktarin đối với phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Miconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của những thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống men cytochrome 3A và 2C9. Điều này đưa đến sự gia tăng hoặc kéo dài tác dụng của những thuốc đó, kể cả tác dụng phụ.

Thí dụ như :

- Terfenadine, astemizole và cisapride. Khi nghiên cứu in-vitro sự chuyển hóa của những thuốc này bị ức chế bởi miconazole. Vì vậy, không nên dùng chúng đồng thời trên những bệnh nhân điều trị với Daktarin.

- Thuốc chống đông máu đường uống, thuốc uống hạ đường huyết, phenytoin, cyclosporin và có thể tacrolimus. Nên giảm liều của những thuốc này nếu sử dụng đồng thời với miconazole khi cần thiết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn tiêu hóa như : buồn nôn, nôn. Điều trị dài hạn có thể bị tiêu chảy. Trường hợp hiếm, có

thể có phản ứng dị ứng.

Trong các báo cáo lẻ tẻ về viêm gan, không có trường hợp nào nguyên nhân liên quan do Daktarin.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trẻ sơ sinh : 1/2 muỗng cà phê mỗi lần, hai lần mỗi ngày.

Trẻ em và người lớn: 1/2 muỗng cà phê mỗi lần, bốn lần mỗi ngày.

Dùng ngón tay quấn gạt rơ thuốc vào miệng. Không nên nuốt thuốc ngay mà giữ trong miệng càng lâu càng tốt. Trị liệu nên được tiếp tục ít nhất là một tuần sau khi các triệu chứng biến mất. Trong trường hợp nhiễm Candida miệng, răng giả nên được lấy ra mỗi tối chà rửa với gel Daktarin.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Miconazole thường không có độc tính cao. Trong trường hợp biến chứng quá liều nôn mửa và tiêu chảy có thể xảy ra.

Điều trị :

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở 15-30°C.

## **130. DANZEN**

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên bao tan trong ruột : vỉ 10 viên, hộp 500 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Serrapeptase	5 mg
tương đương	10.000 đơn vị

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có nguồn gốc enzyme, có tác động :

- chống phù nề và kháng viêm,

- phân hủy bradykinine và fibrine,
- tăng vận chuyển kháng sinh vào ổ nhiễm trùng,
- làm loãng đàm và tiêu mủ, máu tụ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Danzen qua được hàng rào ruột, vào tuần hoàn máu bằng đường bạch huyết và gắn lên a-2-macroglobuline trong máu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngoại khoa :

- Các triệu chứng viêm và phù nề sau phẫu thuật ;
- Trĩ nội, trĩ ngoại và sa hậu môn ;
- Chấn thương và sau phẫu thuật chỉnh hình.

Tai mũi họng :

- Viêm xoang, polyp mũi, viêm tai giữa, viêm họng ;
- Sau phẫu thuật chuyên khoa và phẫu thuật tạo hình.

Nội khoa :

- Phối hợp kháng sinh trong các trường hợp nhiễm trùng ;
- Long đàm trong các bệnh phổi như viêm phế quản, hen phế quản, lao.

Nha khoa :

- Viêm nha chu, abscess ổ răng, viêm túi lợi răng khôn, sau khi nhổ răng ;
- Sau phẫu thuật răng hàm mặt.

Chỉ định khác :

- Nhãn khoa : xuất huyết mắt, đục dịch kính ;
- Sản phụ khoa : căng tuyến vú, rách hoặc khâu tầng sinh môn ;
- Tiết niệu : viêm bàng quang, viêm mào tinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cơ địa dễ bị dị ứng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ngưng điều trị nếu có phản ứng dị ứng.

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có bất thường về đông máu, rối loạn trầm trọng chức năng thận hoặc đang điều trị với thuốc kháng đông.

Phối hợp với thuốc kháng sinh nếu có biểu hiện nhiễm trùng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện dị ứng ngoài da, có thể gây nổi mề đay, phù Quincke.

Đôi khi gây vài xáo trộn tiêu hóa như biếng ăn, khó chịu và buồn nôn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần uống 1 viên, mỗi ngày 3 lần. Không nghiền nát hoặc bẻ viên thuốc khi uống. Thuốc có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Liều dùng có thể tăng tùy theo chỉ định của Bác sĩ.

## 131. DAPHAZYL

XN DP TW5 - DANAPHA

Viên bao phim : vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ và hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Spiramycin, tính theo dạng khan	750.000 IU
Metronidazol	125 mg
Tá dược : magnesium stearate, HPMC, màu erythrosine, PEG 6.000	

### DƯỢC LỰC

Daphazyl là thuốc phối hợp giữa spiramycin, một kháng sinh thuộc họ macrolid, và metronidazol, một chất kháng khuẩn thuộc họ imidazol đặc hiệu cho các vi khuẩn kỵ khí. Thuốc có tác dụng đặc hiệu với các nhiễm trùng răng miệng.

### CHỈ ĐỊNH

Daphazyl được dùng trong các trường hợp :

- Nhiễm trùng răng miệng cấp tính, mãn tính hoặc tái phát, đặc biệt là áp-xe răng, viêm tấy, viêm mô tế bào quanh xương hàm, viêm quanh thân răng, viêm nướu, viêm miệng, viêm nha chu, viêm tuyến mang tai, viêm dưới hàm.
- Phòng ngừa nhiễm khuẩn răng miệng sau khi phẫu thuật.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với imidazol và/hoặc spiramicin.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Trường hợp điều trị liều cao hoặc kéo dài cần theo dõi công thức bạch cầu đối với bệnh nhân có tiền sử rối loạn về máu.
- Ngưng dùng thuốc trong trường hợp mất điều hòa, chóng mặt, lẫn tâm thần.
- Không dùng cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu của thai kỳ hoặc đang nuôi con bú.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

- Không nên phối hợp với disulfiram (gây cơn hoang tưởng), rượu và các thức uống có rượu (hiệu ứng antabuse).

- Điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu khi cần thiết phải dùng chung với Daphazyl.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Hệ tiêu hóa : tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau dạ dày.

- Phản ứng quá mẫn : nổi ban, mề đay, ngứa.

- Chóng mặt, mất điều hòa (hiếm gặp).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống thuốc trong bữa ăn.

Liều trung bình :

Người lớn : 4-6 viên/ngày, chia 2-3 lần.

Trẻ em :

- 5-10 tuổi : 2 viên/ngày, chia 2 lần.

- 10-15 tuổi : 3 viên/ngày, chia 3 lần.

### **BẢO QUẢN**

Để thuốc nơi khô mát, tránh ánh sáng.

## **132. DÉBRIDAT**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Viên nén 100 mg : hộp 20 viên.

Bột pha huyền dịch uống 4,8 mg/ml : chai 250 ml huyền dịch sau khi pha.

Bột pha huyền dịch uống dành cho trẻ em và nữ nhi 4,8 mg/ml : chai 125 ml huyền dịch sau khi pha + dụng cụ lường có khắc vạch.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Trimébutine maléate	100 mg
Lactose	

cho 1 muỗng café	
------------------	--

Trimébutine	24 mg
Saccharose	3 g

cho 1 ml huyền dịch dành cho trẻ em và nhũ nhi	
Trimébutine	4,8 mg
Saccharose	0,6 g

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống co thắt có tác động trên cơ.

Điều chỉnh sự vận động đường tiêu hóa.

Chất chủ vận enképhalinerigique ở ngoại biên.

Trimébutine có thể kích thích sự vận động ở ruột và cũng có thể ức chế sự vận động này nếu trước đó đã bị kích thích.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống từ 1 đến 2 giờ.

Thuốc được đào thải nhanh, chủ yếu qua nước tiểu : trung bình 70% sau 24 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng đau do rối loạn chức năng của ống tiêu hóa và đường mật.

Điều trị triệu chứng đau, rối loạn sự chuyển vận, bất ổn ở ruột có liên quan đến rối loạn chức năng của ruột.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Phénylcétone niệu.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân bị tiểu đường cần lưu ý rằng mỗi muỗng café huyền dịch Débridat có chứa 3 g saccharose và mỗi ml huyền dịch Débridat dành cho trẻ em và nhũ nhi có chứa 0,6 g saccharose.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai. Do thuốc không có tác dụng gây quái thai trên động vật, nguy cơ gây dị tật khi sử dụng cho người không thể xảy ra. Thực tế cho đến nay, những chất thuốc gây dị tật khi sử dụng cho người đều là những chất có tác dụng gây quái thai khi sử dụng cho động vật trong các nghiên cứu được thực hiện trên cả hai loài.



Hiện nay chưa có số liệu thích đáng để đánh giá khả năng gây dị tật hay độc cho phôi thai của trimébutine khi sử dụng cho phụ nữ đang mang thai.

Do đó, nên thận trọng không dùng trimébutine trong 3 tháng đầu của thai kỳ và chỉ dùng trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ khi thật sự cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Trong thời gian dùng thuốc người mẹ vẫn có thể tiếp tục cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận rất hiếm khi xảy ra các phản ứng ở da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Người lớn :**

Liều thông thường : mỗi lần uống 1 muỗng canh huyền dịch hoặc 1 viên, 3 lần/ngày.

Liều tối đa : 6 muỗng canh huyền dịch uống hoặc 6 viên/ngày.

#### **Trẻ em/Trẻ còn bú :**

Trẻ trên 5 tuổi : mỗi lần uống 2 muỗng café huyền dịch, 3 lần/ngày.

Trẻ dưới 5 tuổi : nên dùng dạng **Débridat dành cho trẻ em và nữ nhi 4,8 mg/ml** :

Pha huyền dịch bằng cách bổ sung nước vào chai (dùng loại nước khoáng không có gas) cho đến vạch khắc trên chai và lắc kỹ.

Liều thông thường là 1 ml/kg/ngày chia làm 3 lần.

Liều dùng cho 1 lần được khắc trên dụng cụ lường tính theo kg cân nặng. Mỗi vạch trên dụng cụ lường tương ứng với liều dùng 1 lần cho 1 kg cân nặng : ví dụ, vạch khắc thứ 10 tương ứng với liều dùng 1 lần của trẻ có thể trọng là 10 kg.

Sau khi lường thuốc trong dụng cụ lường, nên cho vào bình sữa hay cho vào muỗng hoặc ly và cho trẻ uống.

Đối với trẻ nữ nhi, nên pha vào bình sữa hoặc bình nước và cho trẻ bú. Nên lắc kỹ chai thuốc trước khi sử dụng.

### **BẢO QUẢN**

Huyền dịch uống chỉ được dùng trong vòng 4 tuần sau khi pha.

## **133. DÉCAPEPTYL 0,1 mg**

### **BEAUFOUR IPSEN**

**Bột và dung môi pha tiêm dưới da** : hộp 7 lọ thuốc bột và 7 ống dung môi 1 ml - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

Thuốc bột :

cho 1 lọ	
Triptoréline	0,1 mg
Tá dược : mannitol.	

cho 1 hộp	
Triptoréline	0,7 mg

Ống dung môi :

cho 1 lọ	
Sodium chlorure	9 mg
Nước cất pha tiêm	1 ml

cho 1 hộp	
Sodium chlorure	63 mg
Nước cất pha tiêm	7 ml

### **DƯỢC LỰC**

- Triptoréline là một décapeptide tổng hợp, là một chất tương tự GnRH tự nhiên (hormone được giải phóng từ LH).
  - Các nghiên cứu được thực hiện ở người cũng như ở động vật đã cho thấy rằng sau khi có một sự kích thích ban đầu, dùng kéo dài triptoréline sẽ ức chế sự bài tiết hướng sinh dục, làm mất các chức năng của tinh hoàn và buồng trứng. Sau một số nghiên cứu trên động vật, người ta thấy có một cơ chế tác động khác của thuốc như sau : thuốc tác động trực tiếp lên các tuyến sinh dục bằng cách làm giảm sự nhạy cảm của các thụ thể ở ngoại biên đối với GnRH.
- Ung thư tuyến tiền liệt :
- Ở người, dùng mỗi ngày một liều triptoréline, có thể lúc ban đầu sẽ làm tăng các nồng độ LH và FSH trong máu, điều này dẫn đến hệ quả là lúc đầu nồng độ các stéroide sinh dục (như testostérone và dihydrotestostérone) sẽ tăng lên. Nếu tiếp tục điều trị, các nồng độ LH và FSH sau đó sẽ giảm đưa đến nồng độ của các stéroide sinh dục sẽ giảm dần đến các giá trị như bị

hoạn, trong một thời hạn từ 2 đến 3 tuần, cùng thời gian với việc sử dụng thuốc.

- Trong thời gian đầu điều trị cũng có thể ghi nhận thấy có tăng thoái qua các phosphatase acide.

- Việc điều trị sẽ làm cải thiện các dấu hiệu chức năng và khách quan.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Dùng hàng ngày Décapeptyl sẽ tạo ra một giai đoạn khởi đầu là kích thích hướng sinh dục (FSH và LH), tiếp theo đó là giai đoạn ức chế. Do đó việc điều trị này sẽ ức chế đỉnh gian phát của lượng LH và cho phép tạo thành các nang noãn hoàn chỉnh, cũng như gia tăng sự tuyển chọn nang noãn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở người lớn khỏe mạnh :

Triptoréline tiêm dưới da (0,1 mg) được tan nhanh ( $T_{max} = 0,63 \pm 0,26$  giờ với nồng độ trong huyết tương đạt đỉnh cao  $C_{max} = 1,85 \pm 0,23$  ng/ml). Thuốc được đào thải với thời gian bán hủy sinh học là  $7,6 \pm 1,6$  g sau khi được phân phối trong 3 đến 4 giờ.

Thanh thải toàn phần trong huyết tương là  $161 \pm 28$  ml/phút.

Thể tích phân phối là  $1\ 562 \pm 158$  ml/kg.

Ở bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt :

Dùng bằng đường tiêm dưới da (0,1 mg), các nồng độ trong huyết tương dao động giữa giá trị tối đa là  $1,28 \pm 0,24$  ng/ml ( $C_{max}$ ) thường đạt được khoảng 1 giờ sau khi tiêm thuốc ( $T_{max}$ ) và giá trị tối thiểu là  $0,28 \pm 0,15$  ng/ml ( $C_{min}$ ) đạt được sau khi tiêm thuốc 24 giờ.

Thời gian bán hủy sinh học trung bình là  $11,7 \pm 3,4$  giờ nhưng thay đổi tùy theo từng người, và độ thanh thải trong huyết tương là  $118 \pm 32$  ml/phút phản ánh việc đào thải chậm của thuốc ở những bệnh nhân này, trong khi đó thì thể tích phân phối thì vẫn tương tự như ở những người khỏe mạnh ( $1\ 130 \pm 210$  ml/kg).

### **CHỈ ĐỊNH**

Ung thư tuyến tiền liệt có di căn :

Điều trị tấn công, trước khi sử dụng dạng có tác dụng kéo dài.

Thuốc có hiệu quả điều trị tốt hơn và thường hơn nếu như bệnh nhân chưa từng được điều trị trước đó bằng nội tiết tố.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Điều trị hỗ trợ bằng cách phối hợp với các gonadotrophine (hMG, FSH, hCG) trong giai đoạn cảm ứng sự rụng trứng cho việc thụ tinh nhân tạo tiếp theo là một quá trình cấy chuyển phôi (Fivete).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Phụ nữ có thai : xem mục Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chú ý đề phòng :

Ung thư tuyến tiền liệt :

Khi bắt đầu điều trị : một vài trường hợp riêng rẽ được ghi nhận là có nặng lên, thường chỉ tạm thời, các triệu chứng lâm sàng (nhất là đau xương) được ghi nhận khi bắt đầu điều trị. Do đó cần phải theo dõi y khoa chặt chẽ trong các tuần lễ đầu điều trị, nhất là ở những bệnh nhân bị tắc các đường bài tiết và ở những bệnh nhân bị di căn cột sống (xem Tác dụng ngoại ý). Tương tự, cần phải cân nhắc kỹ khi điều trị cho những bệnh nhân có các dấu hiệu báo hiệu bị chèn ép tủy.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Việc tăng số lượng nang tuyến do tiêm triptoréline, khi có phối hợp với các gonadotrophine, có thể trở nên đáng kể ở một số bệnh nhân có bẩm chất khó thụ thai và đặc biệt trong trường hợp bị đa u nang buồng trứng. Đáp ứng của buồng trứng đối với phối hợp triptoréline-gonadotrophine có thể thay đổi với cùng một liều lượng ở bệnh nhân này so với bệnh nhân khác, và trong một số trường hợp có sự đáp ứng khác nhau giữa những chu kỳ kinh khi dùng trên cùng một bệnh nhân.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Ung thư tuyến tiền liệt :

Nên theo dõi định kỳ nồng độ testostérone trong máu không được vượt quá 1 ng/ml.

Việc đáp ứng với điều trị có thể được đánh giá trên xương bằng xét nghiệm chụp lớp lách và/hoặc chụp cắt lớp điện toán ; ở tuyến tiền liệt, việc đáp ứng sẽ được đánh giá (ngoài các kiểm tra lâm sàng và khám qua trực tràng) bằng siêu âm và/hoặc phương pháp chụp cắt lớp điện toán.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Việc gây rụng trứng phải được thực hiện dưới sự theo dõi y khoa chặt chẽ và kiểm tra sinh học và lâm sàng nghiêm ngặt và thường xuyên : định lượng nhanh nồng độ estrogène trong huyết tương, chụp siêu âm (xem mục Tác dụng ngoại ý).

Trường hợp có đáp ứng quá mức ở buồng trứng, nên ngưng chu kỳ điều trị bằng cách ngừng tiêm gonadotrophine nhưng vẫn tiếp tục tiêm triptoréline trong 2 đến 3 ngày để tránh tạo trở lại tạm thời đỉnh của LH.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

- Ở động vật, các thử nghiệm không cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai. Do không có tác dụng gây quái thai trên động vật, người ta không nghĩ rằng thuốc có thể có nguy cơ gây dị dạng trên người. Thực tế cho đến nay, các chất thuốc gây dị dạng trên người đều có gây quái thai trên động vật trên các nghiên cứu được thực hiện trên cả động vật và người.

- Trên lâm sàng, dùng các chất giống GnRH trên số giới hạn phụ nữ có thai không thấy có tác dụng gây dị dạng nào hay độc tính đặc biệt trên phôi được ghi nhận cho đến nay. Tuy nhiên, cần phải thực hiện thêm nhiều nghiên cứu bổ sung để xác định các hậu quả có thể xảy ra trong

thời gian có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ung thư tuyến tiền liệt :

- Khởi đầu điều trị (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) : đôi khi có thể làm nặng lên các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng (đặc biệt là đau xương). Một vài trường hợp làm nặng lên chứng huyết niệu đã bị trước đó, hoặc gây tắc đường tiểu, cảm giác yếu ớt hoặc gây dị cảm các chi dưới đã được ghi nhận đối với một số chất tương tự GnRH khác.

Các biểu hiện này thường là thoáng qua, sẽ tự khỏi sau 1 đến 2 tuần vẫn tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, khả năng xảy ra cơn kịch phát tạm thời các triệu chứng kéo dài trong các tuần lễ điều trị đầu cần phải được thận trọng lưu ý ở những bệnh nhân bị đe dọa xảy ra rối loạn thần kinh hay ở những người bị tắc nghẽn đường tiểu.

- Trong thời gian điều trị : các tác dụng ngoại ý sau đây được ghi nhận : bốc hỏa (khoảng 35%), đau tại nơi tiêm (khoảng 2%), bất lực (khoảng 6%), cơn cao huyết áp thoáng qua (dưới 3%).

Với các chất tương tự GnRH khác, một số tác dụng ngoại ý sau được ghi nhận : sốt, buồn nôn, ói mửa, phát ban ở da, ngứa (khoảng 3 đến 4%) ; yếu ớt ở các chi dưới, chóng mặt, khó thở (dưới 2%) ; nhức đầu, đánh trống ngực, tiêu chảy, táo bón, rối loạn thị giác, trầm cảm, chán ăn, ra mồ hôi ban đêm, mồ hôi lạnh, rụng tóc, ngủ gật (dưới 1%).

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Hiếm gặp : bốc hỏa, suy nhược.

Nếu dùng phối hợp với các gonadotrophine có thể gây tăng kích thích buồng trứng. Quá dưỡng buồng trứng, đau vùng khung chậu và/hoặc đau bụng có thể được ghi nhận (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ung thư tuyến tiền liệt :

Tiêm mỗi ngày 0,1 mg triptoréline bằng đường dưới da từ ngày 1 đến ngày thứ 7 trước khi chuyển sang dùng dạng có tác dụng kéo dài.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Điều trị phối hợp với gonadotrophine, tiêm dưới da 1 lọ/ngày từ ngày thứ hai của chu kỳ kinh nguyệt (phối hợp với việc kích thích buồng trứng ở giai đoạn đầu) cho đến hôm trước của ngày được ấn định để phát động việc rụng trứng, ước tính trung bình khoảng 10 đến 12 ngày.

## **134. DÉCAPEPTYL 3,75 mg**

## BEAUFOR IPSEN

Vi hạt đông khô và dung môi pha tiêm bắp có tác động kéo dài 3,75 mg : lọ chứa các vi hạt thuốc + ống dung môi để pha thành hỗn dịch tiêm - Bảng A.

### THÀNH PHẦN

Lọ chứa các vi hạt thuốc :

cho 1 lọ	
Triptoréline	3,75 mg
Polymère dl-lactide coglycolide	170 mg
Mannitol	85 mg
Carboxyméthylcellulose sodique	30 mg
Polysorbate 80	2 mg
Tá dược : mannitol.	

Dung môi pha hỗn dịch :

cho 1 lọ	
Mannitol	16 mg
Nước cất pha tiêm lượng vừa đủ	2 ml

### DƯỢC LỰC

- Triptoréline là một décapeptide tổng hợp, là một chất tương tự GnRH tự nhiên (hormone được giải phóng từ LH).

- Các nghiên cứu được thực hiện ở người cũng như ở động vật đã cho thấy rằng sau khi có một sự kích thích ban đầu, dùng kéo dài triptoréline sẽ ức chế sự bài tiết hormone sinh dục, làm mất các chức năng của tinh hoàn và buồng trứng. Sau một số nghiên cứu trên động vật, người ta thấy có 1 cơ chế tác động khác của thuốc như sau : thuốc tác động trực tiếp lên các tuyến sinh dục bằng cách làm giảm sự nhạy cảm của các thụ thể ở ngoại biên đối với GnRH.

Ung thư tuyến tiền liệt :

- Ở người, dùng mỗi ngày một liều triptoréline có thể lúc đầu sẽ làm tăng các nồng độ LH và FSH trong máu, điều này dẫn đến hệ quả là lúc đầu nồng độ các stéroide sinh dục (như testostérone và dihydrotestostérone) sẽ tăng lên. Nếu tiếp tục điều trị, các nồng độ LH và FSH sau đó sẽ giảm đưa đến nồng độ của các stéroide sinh dục sẽ giảm dần đến các giá trị như bị hoạn, trong một

thời hạn từ 2 đến 3 tuần, cùng thời gian với việc sử dụng thuốc.

- Trong thời gian đầu điều trị cũng có thể ghi nhận thấy có tăng thoái qua các phosphatase acide.

- Việc điều trị sẽ làm cải thiện các dấu hiệu chức năng và khách quan.

Dậy thì sớm :

- Ức chế các hoạt động hướng sinh dục quá mức của tuyến yên được biểu hiện, ở cả hai giới tính, qua việc ức chế sự bài tiết estradiol hay testostérone, làm giảm nồng độ đỉnh của LH và cải thiện tương quan giữa chiều cao, tuổi thật và trọng lượng xương.

- Việc kích thích tuyến sinh dục vào lúc đầu có thể gây xuất huyết sinh dục nhẹ, có thể cần phải được điều trị bằng médroxyprogesterone acétate hay cyprotérone acétate.

Lạc nội mạc tử cung :

Dùng dài hạn triptoréline sẽ ức chế sự bài tiết estradiol và như thế sẽ làm ngưng phát triển các mô của nội mạc tử cung.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Dùng hàng ngày Décapeptyl sẽ tạo ra 1 giai đoạn khởi đầu là kích thích hướng sinh dục (FSH và LH), tiếp theo đó là giai đoạn ức chế. Sử dụng triptoréline kéo theo việc ức chế tiết FSH và LH hướng sinh dục. Do đó việc điều trị này sẽ ức chế đỉnh gian phát của lượng LH và cho phép tạo thành các nang noãn hoàn chỉnh, cũng như gia tăng sự tuyển chọn nang noãn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi tiêm bắp dạng có tác động kéo dài, người ta ghi nhận đầu tiên có một giai đoạn giải phóng hoạt chất có ở bề mặt của vi hạt, sau đó là giai đoạn giải phóng hoạt chất đều đặn ( $C_m = 0,32 \pm 0,12$  ng/ml), với tốc độ giải phóng trung bình của D-Trp-6-LHRH là  $46,6 \pm 7,1$  mg/ngày, độ khả dụng sinh học của hỗn dịch của các vi hạt vào khoảng 53% trong vòng 1 tháng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ung thư tuyến tiền liệt : điều trị ung thư tuyến tiền liệt có di căn.

Thuốc có hiệu quả điều trị tốt hơn và thường hơn nếu như bệnh nhân chưa từng được điều trị trước đó bằng nội tiết tố.

Dậy thì sớm (trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 10 tuổi ở trẻ nam).

Lạc nội mạc tử cung ở cơ quan sinh dục và ngoài cơ quan sinh dục (từ giai đoạn I đến giai đoạn IV). Thời gian điều trị được giới hạn trong vòng 6 tháng (xem mục Tác dụng ngoại ý). Không nên điều trị tiếp theo bằng triptoréline hay 1 chất tương tự GnRH.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Điều trị hỗ trợ bằng cách phối hợp với các gonadotrophine (hMG, FSH, hCG) trong giai đoạn gây cảm ứng sự rụng trứng cho việc thụ tinh nhân tạo tiếp theo là một quá trình cấy chuyển phôi (Fivete).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Phụ nữ có thai : xem mục Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

### **Chú ý đề phòng :**

Ung thư tuyến tiền liệt :

Khi bắt đầu điều trị : một vài trường hợp riêng rẽ được ghi nhận là có nặng lên, thường chỉ tạm thời, các triệu chứng lâm sàng (nhất là đau xương) được ghi nhận khi bắt đầu điều trị. Do đó cần phải theo dõi y khoa chặt chẽ trong các tuần lễ đầu điều trị, nhất là ở những bệnh nhân bị tắc các đường bài tiết và ở những bệnh nhân bị di căn cột sống (xem Tác dụng ngoại ý). Tương tự, cần phải cân nhắc kỹ khi điều trị cho những bệnh nhân có các dấu hiệu báo hiệu bị chèn ép tủy.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Việc tăng số lượng nang tuyến do tiêm triptoréline, khi có phối hợp với các gonadotrophine, có thể trở nên đáng kể ở một số bệnh nhân có bẩm chất khó thụ thai và đặc biệt trong trường hợp bị đa u nang buồng trứng. Đáp ứng của buồng trứng đối với phối hợp triptoréline-gonadotrophine có thể thay đổi với cùng một liều lượng ở bệnh nhân này so với bệnh nhân khác, và trong một số trường hợp có sự đáp ứng khác nhau giữa những chu kỳ kinh khi dùng trên cùng một bệnh nhân.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Ung thư tuyến tiền liệt :

- Nên theo dõi định kỳ nồng độ testostérone trong máu không được vượt quá 1 ng/ml.
- Việc đáp ứng với điều trị có thể được đánh giá trên xương bằng xét nghiệm chụp lớp lách và/hoặc chụp cắt lớp điện toán ; ở tuyến tiền liệt, việc đáp ứng sẽ được đánh giá (ngoài các kiểm tra lâm sàng và khám qua trực tràng) bằng siêu âm và/hoặc phương pháp chụp cắt lớp điện toán.

Lạc nội mạc tử cung :

Trước khi kê toa Décapeptyl 3,75 mg cần phải kiểm tra chắc chắn rằng bệnh nhân không có thai. Dùng đều đặn mỗi 4 tuần Décapeptyl 3,75 mg tác động kéo dài sẽ gây vô kinh do thiếu năng sinh dục. Nếu xảy ra băng huyết trong thời gian điều trị là có bất thường, cần phải kiểm tra nồng độ estradiol trong huyết tương và nếu nồng độ này dưới 50 pg/ml, cần kiểm tra xem có một sang thương thực thể nào hay không.

Sau khi ngưng điều trị, chức năng của buồng trứng hoạt động trở lại và trứng rụng trở lại trung bình sau khoảng 58 ngày sau mũi tiêm cuối cùng và kinh nguyệt có trở lại trung bình sau khoảng 70 ngày. Nếu có thể, nên dự kiến một biện pháp ngừa thai.

Do còn thiếu dữ liệu và do thận trọng, nên tránh phối hợp với các thuốc làm tăng prolactine huyết (do các thuốc này có thể làm giảm nồng độ các thụ thể tiếp nhận GnRH trong tuyến yên). Trường hợp sử dụng kéo dài, nên kiểm tra khối lượng xương (xem mục Tác dụng ngoại ý).

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Việc gây rụng trứng phải được thực hiện dưới sự theo dõi y khoa chặt chẽ và kiểm tra sinh học



và lâm sàng nghiêm ngặt và thường xuyên : định lượng nhanh nồng độ estrogène trong huyết tương, chụp siêu âm (xem mục Tác dụng ngoại ý). Trường hợp có đáp ứng quá mức ở buồng trứng, nên ngưng chu kỳ điều trị bằng cách ngừng tiêm gonadotrophine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai** : trước khi bắt đầu điều trị cần phải chắc chắn là bệnh nhân không có thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc làm tăng prolactine huyết : xem mục Thận trọng lúc dùng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ung thư tuyến tiền liệt :

- Khởi đầu điều trị (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) : đôi khi có thể làm nặng lên các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng (đặc biệt là đau xương). Một vài trường hợp làm nặng lên chứng huyết niệu đã bị trước đó, hoặc gây tắc đường tiểu, cảm giác yếu ớt hoặc gây dị cảm các chi dưới đã được ghi nhận đối với một số chất tương tự GnRH khác.

Các biểu hiện này thường là thoáng qua, sẽ tự khỏi sau 1 đến 2 tuần vẫn tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, khả năng xảy ra cơn kịch phát tạm thời các triệu chứng kéo dài trong các tuần lễ điều trị đầu cần phải được thận trọng lưu ý ở những bệnh nhân bị đe dọa xảy ra rối loạn thần kinh hay ở những người bị tắc nghẽn đường tiểu.

- Trong thời gian điều trị : các tác dụng ngoại ý sau đây được ghi nhận : bốc hỏa (khoảng 35%), đau tại nơi tiêm (khoảng 2%), bất lực (khoảng 6%), cơn cao huyết áp động mạch thoáng qua (dưới 3%).

Với các chất tương tự GnRH khác, một số tác dụng ngoại ý sau được ghi nhận : sốt, buồn nôn, ói mửa, phát ban ở da, ngứa (khoảng 3 đến 4%) ; yếu ớt ở các chi dưới, chóng mặt, khó thở (dưới 2%) ; nhức đầu, đánh trống ngực, tiêu chảy, táo bón, rối loạn thị giác, trầm cảm, chán ăn, ra mồ hôi ban đêm, mồ hôi lạnh, rụng tóc, ngủ gật (dưới 1%).

Dậy thì sớm :

Có thể xảy ra các xuất huyết nhẹ ở đường sinh dục sau mũi tiêm đầu tiên ở một phần ba trẻ gái, có thể cần phải được điều trị bằng médroxyprogesterone acétate (40 mg/ngày) hay cyprotérone acétate (100 mg/ngày) trong tuần lễ đầu điều trị.

Lạc nội mạc tử cung :

Các tác dụng ngoại ý như bốc hỏa, khô âm đạo cho thấy thuốc có hiệu lực phong bế tuyến yên-buồng trứng.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Hiếm gặp : bốc hỏa, suy nhược, nhức đầu.

Nếu dùng phối hợp với các gonadotrophine có thể gây tăng kích thích buồng trứng. Quá dưỡng buồng trứng, đau vùng khung chậu và/hoặc đau bụng có thể được ghi nhận (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ung thư tuyến tiền liệt :

Có thể áp dụng hai phác đồ điều trị sau đây :

- tiêm dưới da mỗi ngày Décapeptyl 0,1 mg có tác động nhanh trong 7 ngày đầu, sau đó tiêm bắp Décapeptyl 3,75 mg có tác động kéo dài từ ngày thứ 8, sau đó tiêm lặp lại mỗi 4 tuần ;
- hoặc tiêm bắp ngay từ đầu Décapeptyl 3,75 mg có tác động kéo dài, lặp lại mỗi 4 tuần.

Dậy thì sớm :

Tiêm bắp 50 mg/kg mỗi 4 tuần.

Lạc nội mạc tử cung :

Việc điều trị phải được bắt đầu trong vòng 5 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt.

khoảng cách giữa các mũi tiêm : tiêm lặp lại mỗi 4 tuần,

thời gian điều trị : tùy theo mức độ lạc nội mạc tử cung lúc bắt đầu điều trị và tiến triển của bệnh trong thời gian điều trị qua các biểu hiện lâm sàng (chức năng và giải phẫu). Trên nguyên tắc, thời gian điều trị ít nhất là 4 tháng và tối đa là 6 tháng. Không nên lặp lại một đợt điều trị thứ hai với triptoréline hay với một thuốc tương tự GnRH khác.

Phụ nữ không có khả năng thụ thai :

Phác đồ điều trị thường được sử dụng là tiêm bắp một lọ Décapeptyl 3,75 mg từ ngày thứ hai của chu kỳ. Bắt đầu dùng phối hợp với gonadotrophine sau khi đã giải cảm ứng tuyến yên (nồng độ estrogène trong huyết tương dưới 50 pg/ml), thường khoảng 15 ngày sau khi tiêm Décapeptyl.

Ghi chú : khi tiêm dạng có tác động kéo dài phải thực hiện đúng theo hướng dẫn sử dụng. Nếu tiêm không đúng cách và làm thất thoát lượng hỗn dịch nhiều hơn là lượng còn lại trong bơm tiêm thì phải báo cáo.

## **BẢO QUẢN**

Để chỗ mát.

## **135. DECAQUINON**

EISAI

c/o DIETHELM

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 25 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Ubidecarenone	10 mg
---------------	-------

## **MÔ TẢ**

Ubidecarenone có tên hóa học là 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl-benzoquinone. Công thức phân tử :  $C_{59}H_{90}O_4$ . Trọng lượng phân tử : 863,36.

Ubidecarenone tồn tại dưới dạng bột tinh thể màu vàng đến cam, không mùi, không vị. Nó rất dễ tan trong chloroform và carbon tetrachloride, tan tự do trong dioxane, ether và hexane, tan một phần trong acetone và hầu như không tan trong nước, methanol và ethanol. Khi ra ngoài ánh sáng, nó bị phân hủy dần và chuyển sang màu sẫm.

Điểm nóng chảy : khoảng  $48^{\circ}C$ .

## **DƯỢC LỰC**

Hoạt chất của Decaquinon là ubidecarenone (Coenzyme  $Q_{10}$ , Ubiquinone 50), chất này được phân lập đầu tiên từ cơ tim bò vào năm 1957 dưới dạng các tinh thể tan trong chất béo. Sau đó, Cooley và Folkers cùng các cộng sự đã chứng minh hoạt tính của Ubidecarenone suy giảm trong cơ tim người bị bệnh tim. Ubidecarenone ( $CoQ_{10}$ ), sau khi uống, được hấp thu thông qua hệ thống bạch huyết và thâm nhập vào ty thể trong tế bào. Hiện nay, người ta đã xác nhận rằng  $CoQ_{10}$  có tác động trực tiếp trên cơ tim bị thiếu máu cục bộ và tăng cường hiệu suất sử dụng oxy. Các tác dụng này của  $CoQ_{10}$  giúp cơ tim duy trì chức năng sản sinh năng lượng ở mức độ cao, ngay cả trong các trường hợp bị thiếu máu cục bộ, do đó làm giảm các tổn thương của tế bào cơ tim do thiếu máu gây ra. Trong thực tế lâm sàng, hiệu quả của  $CoQ_{10}$  trên các rối loạn cơ tim được khảo sát bằng điện tâm đồ lúc nghỉ ngơi và khi gắng sức, người ta đã xác nhận rằng  $CoQ_{10}$  giúp khôi phục sự suy giảm chức năng tim. Hơn nữa, các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có kiểm chứng cho thấy hiệu quả của Decaquinon trong việc cải thiện các triệu chứng của suy tim xung huyết có kèm theo sự suy giảm chức năng tâm thất trái do thiếu máu cục bộ tim mạn tính hay bệnh tim huyết áp cao.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

### **Dược lý học :**

Cải thiện hiệu quả sử dụng oxy trên cơ tim bị thiếu máu cục bộ :

Thực nghiệm dùng cơ tâm thất của chuột lang đã cho thấy Ubidecarenone cải thiện sự suy giảm lực co cơ xảy ra trong tình trạng thiếu oxygen do tiêm truyền Tyrode, cũng như cải thiện sự suy giảm thời gian điện thế hoạt động trong điều kiện thiếu oxygen.

Kích hoạt sự tổng hợp ATP trong các ty thể của tế bào cơ tim :

Ubidecarenone điều chỉnh hệ số kiểm soát hô hấp và sự tổng hợp ATP ở ty thể tế bào cơ tim bị thiếu máu trong một thực nghiệm trên chó. Nó cũng ngăn cản sự giảm tổng hợp ATP trong thiếu máu cục bộ và tái tưới máu, và tăng cường tổng hợp ATP trong một thực nghiệm tưới máu khi sử dụng tim thỏ và tim chuột.

Cải thiện sự suy giảm chức năng tim :

Trong một thực nghiệm ở chuột, Ubidecarenone ức chế sự giảm thiểu lực co bóp cơ tim do thiếu máu cục bộ và tái tưới máu, đồng thời cải thiện chức năng tim bị suy.

**Bảo vệ cơ tim :**

Ubidecarenone có tác dụng chống oxy hóa và làm bền màng tế bào; nó có tác dụng hạn chế tổn thương cơ tim gây ra do doxorubicin hydrochloride ở chuột. Nó cũng ức chế sự phóng thích các enzym của cơ tim vào máu, gây ra bởi thiếu máu cục bộ thực nghiệm ở chó.

**Tác dụng kháng aldosterone :**

Một thực nghiệm ở chuột đã chứng tỏ Ubidecarenone ức chế sự tiết aldosterone và đối kháng với sự lưu giữ  $\text{Na}^+$  do aldosterone gây ra, dẫn đến sự gia tăng bài tiết  $\text{Na}^+$  qua đường tiểu. Tuy nhiên, Ubidecarenone không có tác dụng trên sự bài tiết  $\text{K}^+$ .

**Nghiên cứu lâm sàng :**

**Hiệu quả lâm sàng :**

Trong những nghiên cứu mù đôi và các nghiên cứu mở, Decaquinon đã cho thấy có hiệu quả và hữu ích trong điều trị các triệu chứng khách quan và chủ quan (phù, xung huyết phổi, gan phì đại và các triệu chứng đau thắt ngực) liên quan đến suy tim xung huyết trong bệnh tim do thiếu máu, do huyết áp cao hoặc bệnh thấp tim.

**Tác dụng không mong muốn và những biến đổi trị số cận lâm sàng :**

Trong số 5.350 bệnh nhân điều trị với Decaquinon, tác dụng không mong muốn chỉ được ghi nhận trên 78 bệnh nhân (1,46%). Thông thường nhất là khó chịu dạ dày 21 ca (0,39%), chán ăn 13 ca (0,24%), buồn nôn 10 ca (0,19%), tiêu chảy 6 ca (0,11%), phát ban da 9 ca (0,17%).

Không có biến đổi các trị số sinh hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các triệu chứng có liên quan đến suy tim xung huyết nhẹ và vừa ở những bệnh nhân đang được điều trị với phác đồ chuẩn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Đến nay, không có chống chỉ định nào đối với Decaquinon.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Khả năng sinh quái thai của Decaquinon chưa được ghi nhận. Trong lâm sàng, độ an toàn của Decaquinon trong thời gian mang thai chưa được xác định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa có báo cáo nào ghi nhận Decaquinon tương tác với các thuốc khác một cách đáng kể về mặt lâm sàng.

Tương kỵ viên nén Decaquinon được bao đường và tính tương kỵ của nó chưa được ghi nhận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trên hệ tiêu hóa :

Khó chịu dạ dày, chán ăn, buồn nôn hoặc tiêu chảy có thể xảy ra nhưng không thường xuyên.

Quá mẫn :

Những triệu chứng như phát ban da có thể xảy ra nhưng không thường xuyên.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường đối với người lớn là uống 1 viên (10 mg Ubidecarenone) x 3 lần/ngày sau các bữa ăn chính.

### **BẢO QUẢN**

Do đặc tính vật lý (điểm nóng chảy của hoạt chất khoảng 48°C), viên nén Decaquinon phải được lưu trữ ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

## **136. DECOLGEN FORTE - DECOLGEN LIQUIDE**

### **UNITED LABORATORIES**

**Viên nén** : vỉ 20 viên, hộp 25 vỉ - vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

**Dung dịch uống** : chai 60 ml, 120 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Paracétamol	500 mg
Phénylpropanolamine chlorhydrate	25 mg
Chlorphéniramine maléate	2 mg

ho 15 ml	
Paracétamol	300 mg
Phénylpropanolamine chlorhydrate	12,5 mg
Chlorphéniramine maléate	1 mg
(Alcool)	

### **DƯỢC LỰC**

Decolgen là một thuốc giảm đau, chống sung huyết và kháng dị ứng.

- Paracétamol : có tác động giảm đau và hạ sốt do làm giảm sự tổng hợp prostaglandine bằng

cách ức chế hệ thống men cyclooxygenase.

- Chlorphéniramine maléate : có tác động kháng histamine do ức chế lên thụ thể H<sub>1</sub>, nhờ đó, làm giảm sự tiết nước mũi và chất nhầy ở đường hô hấp trên.

- Phénylpropanolamine : trực tiếp làm co mạch máu ở mũi và đường hô hấp trên, do đó làm giảm nghẹt mũi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị cảm cúm, sốt, nhức đầu, sổ mũi, nghẹt mũi, sung huyết mũi, do dị ứng thời tiết, viêm mũi, viêm xoang, viêm thanh quản, đau nhức cơ khớp.

Làm giảm những triệu chứng thường đi theo các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên như sốt, nhức đầu, sổ mũi, đau họng, ho, cảm giác khó chịu, ớn lạnh.

Làm giảm hắt hơi và ngăn chặn các dị ứng đường hô hấp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Liên quan đến paracétamol : suy tế bào gan.

Liên quan đến thuốc thần kinh giao cảm : cao huyết áp nặng, thiếu năng mạch vành nặng.

### **CHÚ Ý DÙNG**

Liên quan đến thuốc thần kinh giao cảm : ngưng thuốc trong trường hợp nhịp tim nhanh, hồi hộp, buồn nôn.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Liên quan đến thuốc kháng histamine : người điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy móc cần lưu ý về nguy cơ bị buồn ngủ khi dùng thuốc.

Liên quan đến thuốc thần kinh giao cảm : thận trọng khi dùng cho người bị cao huyết áp, bệnh mạch vành, cường giáp, tiểu đường, người lớn tuổi và bệnh nhân tâm thần.

Liên quan đến paracétamol : theo dõi chức năng thận trong trường hợp điều trị kéo dài hoặc suy thận.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Liên quan đến thuốc thần kinh giao cảm :**

Không nên phối hợp :

- IMAO không chọn lọc : có thể gây cao huyết áp.

- Guanéthidine và các thuốc cùng họ : tăng tác dụng hạ huyết áp.

**Liên quan đến éphédrine :**

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc mê dẫn xuất halogène : nếu ca phẫu thuật nằm trong chương trình, nên ngưng điều trị vài ngày trước khi can thiệp (do có thể gây cao huyết áp kịch phát trong phẫu thuật).

**Liên quan đến thuốc kháng histamine :**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần. Việc giảm sự tập trung có thể gây hậu quả nặng nhất

là đối với người lái xe và đang điều khiển máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến thuốc kháng histamine :

- tác dụng atropinique : khô miệng, rối loạn điều tiết, bí tiểu, lú lẫn ở người lớn tuổi hoặc hưng phấn ở trẻ em ;
- buồn ngủ.

Liên quan đến thuốc thần kinh giao cảm : khô miệng, hồi hộp, lo âu, kích thích, mất ngủ, nhức đầu, vã mồ hôi.

Liên quan đến paracétamol : dị ứng ; hiếm gặp : giảm tiểu cầu.

Tuy nhiên ở liều điều trị, thuốc thường được dung nạp rất tốt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Dạng viên :

**Người lớn** : 1 đến 2 viên, 3 đến 4 lần/ngày.

**Trẻ em** :

p từ 7 đến 12 tuổi :1/2 đến 1 viên, 3 đến 4 lần/ngày.

p từ 2 đến 6 tuổi :1/2 viên, 3 đến 4 lần/ngày tùy theo tuổi.

n Dạng dung dịch :

**Người lớn** : 2 muỗng canh, 3 đến 4 lần/ngày.

**Trẻ em** :

p từ 7 đến 12 tuổi :1 muỗng canh, 3 đến 4 lần/ngày.

p từ 2 đến 6 tuổi :1 đến 2 muỗng café, 3 đến 4 lần/ngày.

**Trẻ còn bú** : 1/2 đến 1 muỗng café, 3 đến 4 lần/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Dùng quá liều với lượng lớn paracétamol có thể gây độc tính trên gan ở một vài bệnh nhân. Độc tính trầm trọng hay khả năng gây tử vong rất hiếm gặp ở trẻ em do sự khác biệt trong chuyển hóa paracétamol so với người lớn. Nếu uống nhiều hơn 150 mg/kg hay một lượng không biết rõ, nồng độ trong huyết tương của paracétamol đạt được 4 giờ ngay sau khi uống. Gây nôn bằng xirô Ipéca. Nên áp dụng phương pháp điều trị với acétylcysteine. Nên hỗ trợ hô hấp liên tục cho đến khi bệnh nhân được đưa vào nhập viện.

## **137.     DECOLSIN**

UNITED LABORATORIES

Viên nang : vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dextrométhorphane bromhydrate	10 mg
Phénylpropanolamine chlorhydrate	25 mg
Chlorphénamine maléate	1 mg
Guaifénésine	50 mg
Paracétamol	325 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Làm giảm ho, chống sung huyết mũi, kháng histamine, long đàm, giảm đau, hạ sốt.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các triệu chứng đi kèm theo cảm lạnh hay cúm như ho, nghẹt mũi, nhức đầu, sốt và khó chịu.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận hay suy gan, bệnh mạch máu não, cao huyết áp, tiểu đường, cường giáp.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Như nhiều loại thuốc khác, việc dùng thuốc lúc có thai và lúc cho con bú đòi hỏi phải cân nhắc giữa lợi ích trị liệu với các nguy cơ có thể xảy ra.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tăng tác dụng làm dịu thần kinh của các thuốc ức chế thần kinh trung ương, thuốc kháng cholinergique như atropine và các thuốc chống trầm cảm loại ba vòng.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng an thần của thuốc thay đổi từ ngày ngật đến ngủ sâu nhưng có thể mất đi sau vài ngày.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :** 3-4 lần/ngày, mỗi lần uống 1 viên hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ.



SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên bao 250 mg : hộp 50 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Méphénésine	0,25 g
(Saccharose)	(118 mg)

#### DƯỢC LỰC

Thuốc thư giãn cơ có tác động trung ương.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, méphénésine được hấp thu nhanh. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1 giờ. Thời gian bán thải là 3/4 giờ. Méphénésine được chuyển hóa mạnh và được đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

#### CHỈ ĐỊNH

Được đề nghị điều trị hỗ trợ các co thắt cơ gây đau trong :

- Các bệnh lý thoái hóa đốt sống và các rối loạn tư thế cột sống : vẹo cổ, đau lưng, đau thắt lưng.
- Các tình trạng co thắt.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrine.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Do trong thành phần tá dược của thuốc có tartrazine, tránh dùng cho bệnh nhân bị nhạy cảm với tartrazine và/hoặc acide acétylsalicylique do có thể bị dị ứng chéo giữa tartrazine và aspirine.

Các tác dụng ngoại ý có liên quan thuốc thường sẽ nặng lên khi dùng đồng thời với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Lái xe và điều khiển máy móc : cần lưu ý do thuốc có thể gây buồn ngủ.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

##### Lúc có thai :

Không nên dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

##### Lúc nuôi con bú :

Không nên dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một vài trường hợp ngoại lệ được ghi nhận có gây sốc phản vệ.

Hiếm khi bị buồn ngủ, buồn nôn, nôn, dị ứng da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Mỗi lần uống 2 đến 4 viên, 3 lần mỗi ngày (ứng với 6 đến 12 viên 250 mg mỗi ngày), uống với một chút nước.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : giảm trương lực cơ, hạ huyết áp, rối loạn thị giác, không phối hợp được động tác, liệt hô hấp.

Cấp cứu : chuyển ngay đến bệnh viện và điều trị triệu chứng.

## **139. DECTANCYL 0,5%**

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Hỗn dịch tiêm 5 mg/ml : lọ đa liều 3 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 3 ml	
Dexaméthasone acétate	15 mg
(Alcool benzylique)	

### **DƯỢC LỰC**

Corticoide tổng hợp chủ yếu được dùng do tác dụng chống viêm. Với liều cao gây giảm đáp ứng miễn dịch. Tác dụng chuyển hóa và giữ muối của dexaméthasone thấp hơn so với hydrocortisone.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dexaméthasone acétate được bào chế dưới dạng hỗn dịch làm cho thuốc có tác động kéo dài.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các bệnh lý cần một nồng độ corticoide cao tại chỗ.

Thấp học :

- Tiêm trong khớp : viêm khớp, thoái hóa khớp đang bộc phát.

- Tiêm quanh khớp : viêm gân, viêm bao hoạt dịch.
- Tiêm vào các phần mềm : đau gót, hội chứng kênh cổ tay, bệnh Dupuytren.
- Tiêm ngoài màng cứng : đau rễ thần kinh.
- Tiêm trong màng cứng : đau rễ thần kinh không đáp ứng với các trị liệu khác (tiêm ngoài màng cứng) hoặc trong khi chọc dò tủy sống để xét nghiệm dịch não tủy.

Da liễu :

- Sẹo lồi.

Ung bướu :

- Tiêm trong màng cứng : viêm màng não do bệnh bạch huyết hay ung bướu.

Nhãn khoa :

- Tiêm quanh nhãn cầu trong một số bệnh viêm phần trước nhãn cầu kể cả màng mạch nhỏ trung gian.

Tai mũi họng :

- Tiêm rửa trong xoang : viêm xoang bán cấp và mạn cần thoát dịch.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Nhiễm trùng tại chỗ hoặc toàn thân, hoặc nghi ngờ có nhiễm trùng.
- Rối loạn đông máu nặng, đang trị liệu chống đông.
- Tăng cảm với một trong các thành phần của thuốc.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

Do thuốc có khả năng khuếch tán vào đường toàn thân, phải chú ý đến một số chống chỉ định của corticoide đường toàn thân, nhất là khi tiêm nhiều điểm cùng lúc hay tiêm lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn :

- Một số bệnh siêu vi đang tiến triển (như viêm gan, herpes, thủy đậu, zona).
- Loạn tâm thần chưa kiểm soát được bằng trị liệu.
- Vaccin sống.

Liệu pháp corticoide có thể tạo điều kiện cho các biến chứng nhiễm trùng khác nhau.

Tiêm nhiều điểm hoặc tiêm lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn có thể gây ra những triệu chứng lâm sàng và sinh học của chứng tăng năng vỏ thượng thận (hypercorticism).

Các vận động viên cần được thông báo là thuốc có thể gây phản ứng dương tính giả trong các xét nghiệm kiểm tra chống doping thuốc kích thích tăng thể lực.

**Thận trọng lúc dùng :**

- Phải tôn trọng nguyên tắc vô trùng nghiêm ngặt khi tiêm thuốc.
- Có thể gây mất quân bình của bệnh tiểu đường, loạn tâm thần, cao huyết áp nặng.
- Cẩn thận khi tiêm cho những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng, nhất là bệnh nhân thẩm phân hay có mang các bộ phận giả.

- Không được tiêm vào gân.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Chỉ khi nào tiêm nhiều điểm cùng lúc hoặc tiêm lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn mới có nguy cơ giống như corticoide dùng đường toàn thân : thai có thể chậm phát triển nhẹ. Hãn hữu có thể có suy thượng thận khi trẻ sinh ra nếu dùng liều cao.

### **Lúc nuôi con bú :**

Trong trường hợp dùng liều cao, nên ngưng cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khả năng tương tác giữa các corticoide tiêm tại chỗ với các thuốc khác rất ít khi xảy ra trong các điều kiện thường dùng. Chỉ khi tiêm nhiều điểm cùng lúc hoặc tiêm lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn mới cần quan tâm đến tương tác với các thuốc khác.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý toàn thân rất ít khi xảy ra khi dùng corticoide tại chỗ do nồng độ trong máu thấp, tuy nhiên khả năng tăng năng tuyến thượng thận (giữ nước và muối, mất quân bình bệnh tiểu đường và bệnh cao huyết áp...) tăng theo liều lượng và số lần tiêm.

- Nguy cơ nhiễm trùng tại chỗ (tùy theo nơi tiêm) : viêm khớp, viêm màng não.
- Teo khu trú mô cơ, mô dưới da và mô da. Nguy cơ đứt gân nếu tiêm nhầm vào gân.
- Viêm khớp cấp do vi tinh thể xuất hiện sớm.
- Vô i hóa tại chỗ.
- Phản ứng dị ứng tại chỗ và toàn thân.
- Nóng bừng mặt : nhức đầu và các cơn nóng bừng vận mạch có thể xảy ra và thường tự khỏi trong vòng một hai ngày.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

0,75 mg dexaméthasone = 5 mg prednisone.

Dùng tiêm tại chỗ.

Lắc kỹ trước khi dùng.

Liều thường dùng : 1/4 đến 2 ml tùy nơi tiêm và tùy bệnh.

Chỉ được lặp lại nếu các triệu chứng xuất hiện trở lại hay chưa khỏi.

Dạng thuốc này không phù hợp cho phun mù qua đường hô hấp.

## **QUÁ LIỀU**

Có thể xảy ra các dấu hiệu của liệu pháp corticoide đường toàn thân.

Dấu hiệu :

- lâm sàng : tăng cân, béo phì, teo cơ, rối loạn tiêu hóa, loãng xương, cao huyết áp, rậm lông, ban xuất huyết, mụn trứng cá ;
- thần kinh-tâm thần : hay cáu gắt, bồn chồn ;
- nội tiết và chuyển hóa : hội chứng Cushing do thuốc, ngưng tăng trưởng ở trẻ em ;

- sinh học : đường niệu, tăng đường huyết, hạ kali huyết.

Xử trí : giảm liều, ngưng thuốc nếu có thể bằng cách giảm liều từ từ hoặc tốt nhất là điều trị xen kẽ.

## 140. DEEP HEAT RUB PLUS

CT TNHH ROHTO - MENTHOLATUM (VIỆT NAM)

Kem dùng ngoài : tuýp 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 g	
Methyl Salicylate	120 mg
l-Menthol	60 mg
Tinh dầu Khuynh Diệp	20 mg
Tinh dầu Thông	15 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc có tác dụng giảm đau tận gốc, hiệu quả nhanh.

Thoa kem lên chỗ đau và xoa bóp kỹ. Những hoạt chất của thuốc sẽ thẩm nhanh đến tận gốc và làm dứt cơn đau. Xoa bóp bằng kem Deep Heat Rub Plus sẽ cho hiệu quả kháng viêm giảm đau rất tốt.

### Đặc tính :

Hiệu quả kháng viêm mạnh và sức thẩm thấu nhanh :

Hai hoạt chất Methyl Salicylate và l-Menthol có trong công thức của kem Deep Heat Rub Plus được hấp thụ qua da rất dễ dàng.

Việc thẩm thấu nhanh lên vùng bị đau và tăng tuần hoàn máu, giúp giảm ngay cơn đau và cứng cơ.

Kem thẩm đều trên da và tạo cảm giác thật dễ chịu ngay khi dùng :

Deep Heat Rub Plus là một loại kem có tính kiềm. Kem có thể thẩm đều trên những vùng da nhiều lông như da tay và da chân. Sau khi thoa sẽ cho cảm giác thật dễ chịu và hiệu quả này kéo dài rất lâu.

**Những người có triệu chứng sau đây nên dùng kem thoa da giảm đau :**

- Đau và mỏi cơ sau các hoạt động thể dục thể thao, hoặc ở người già.
- Đau lưng hay đau cứng vai trong công việc hoặc việc nhà.
- Đau khớp ở khuỷu tay, đầu gối và mắt cá chân.
- Đau dây thần kinh hay thấp khớp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Đau cơ, đau lưng, đau khớp, cứng vai, mỏi cơ, đau dây thần kinh, vết bầm, bong gân, cứng cơ, thấp khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Không thoa thuốc chung quanh mắt và niêm mạc mắt.
- Không thoa thuốc lên vùng da bị chàm, nhiễm độc hay vết thương.
- Cần thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân có tiền căn dị ứng với thuốc hay mỹ phẩm như : sữa, ngứa, nhiễm độc da...

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không thoa quá liều.
- Đối với trẻ em, chỉ sử dụng thuốc dưới sự giám sát của người lớn.
- Tránh thoa lên mắt. Nếu xảy ra tình trạng trên, rửa kỹ với nước hay nước ấm.
- Chỉ dùng ngoài da, không được uống.
- Ngưng dùng nếu sau khi sử dụng thuốc này mà bị sẩn, ngứa, kích ứng (đau, nóng và loét), sưng hoặc bong da như những mẫn mô hoại tử.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Toa lượng kem vừa đủ lên chỗ đau nhiều lần trong ngày.

### **BẢO QUẢN**

- Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.
- Đậy chặt nắp tuýp thuốc sau khi sử dụng và để nơi mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
- Để tránh sử dụng nhầm lẫn và bảo quản chất lượng, không chuyển thuốc này qua một vật đựng khác.
- Không sử dụng thuốc đã quá hạn (in trên nắp hộp).

## **141. DÉPAKINE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch uống 200 mg/ml : chai 40 ml.

Sirô 200 mg/muỗng lường : chai 150 ml.

Viên nén bao tan trong ruột 200 mg : hộp 40 viên.

Viên nén bao tan trong ruột 500 mg : hộp 40 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ml dung dịch uống	
Valproate sodium	200 mg

cho 1 muỗng lường xirô	
Valproate sodium	200 mg

cho 1 viên nén bao tan trong ruột	
Valproate sodium	200 mg

cho 1 viên nén bao tan trong ruột	
Valproate sodium	500 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc chống động kinh, có tác dụng chủ yếu trên hệ thống thần kinh trung ương.

Thực nghiệm và lâm sàng cho thấy có 2 kiểu tác dụng chống co giật :

- Tác dụng trực tiếp liên quan đến nồng độ valproate trong huyết tương và trong não.
- Tác dụng gián tiếp thông qua các chất chuyển hóa của valproate trong não bằng cách tác động lên các chất trung gian dẫn truyền thần kinh hoặc tác dụng trực tiếp trên màng tế bào.

Giả thuyết thường được chấp nhận nhất là giả thuyết về GABA (g-amino butyric acide) theo đó có hiện tượng tăng tỷ lệ GABA sau khi dùng valproate sodium. Valproate làm giảm các giai đoạn trung gian của giấc ngủ cùng với sự gia tăng giấc ngủ chậm.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Khả dụng sinh học đạt gần 100% sau khi uống.
- Phân bố chủ yếu trong máu và dịch ngoại bào.

- T1/2 : 15-17 giờ, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu sau khi được chuyển hóa tại gan qua hiện tượng glucurono kết hợp và beta oxy hóa.
- Nồng độ tối thiểu trong huyết thanh đạt hiệu quả điều trị : 40-100 mg/l.
- Gắn vào protéine phụ thuộc liều lượng và độ bão hòa của thuốc.
- Valproate không gây ra hiện tượng cảm ứng men trong hệ thống chuyển hóa của cytochrome P450.

### **CHỈ ĐỊNH**

Động kinh toàn thể hay từng phần :

- toàn thể nguyên phát :
- cơn vắng ý thức (cơn nhỏ),
- rung giật tăng trương lực (cơn lớn),
- rung giật cơ,
- mất trương lực,
- phối hợp,
- từng phần : với triệu chứng đơn giản hay phức tạp,
- thứ phát toàn thể hóa,
- các thể hỗn hợp.

Co giật do sốt cao ở trẻ em : trẻ nhũ nhi hay trẻ nhỏ có nguy cơ cao và đã có ít nhất một cơn co giật.

Tic ở trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Viêm gan cấp.
- Viêm gan mạn.
- Tiền sử gia đình có viêm gan nặng, nhất là viêm gan do thuốc.
- Quá mẫn với valproate sodium.
- Porphyria.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Bệnh gan :

Điều kiện xảy ra :

Đã có những báo cáo hiếm hoi về những tổn thương gan tiến triển nặng, đôi khi gây tử vong. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ hơn 3 tuổi được điều trị đa liệu pháp có bệnh động kinh nặng và nhất là một động kinh kết hợp với các sang thương não, chậm phát triển tâm thần và/hay một bệnh chuyển hóa hay thoái hóa có nguồn gốc di truyền, là những bệnh nhân có nhiều nguy cơ. Trên 3 tuổi nguy cơ xảy ra bệnh gan giảm có ý nghĩa.

Trong đa số trường hợp, các tổn thương gan này thường gặp trong vòng 6 tháng đầu điều trị.

Dấu hiệu gợi ý :

Chẩn đoán sớm dựa chủ yếu vào lâm sàng. Có 2 kiểu biểu hiện có thể xuất hiện trước khi vàng



da :

- các dấu hiệu toàn thân không đặc hiệu, xuất hiện đột ngột như mệt nhọc, chán ăn, ủ rũ, ngày ngật, đôi khi kèm với ói mửa và đau bụng,

- tái xuất hiện những cơn động kinh.

Cần phải thông báo cho bệnh nhân hay người nhà của bệnh nhi biết và khi xuất hiện một bệnh cảnh như vậy phải đưa ngay bệnh nhân đến bệnh viện, bệnh nhân cần được khám và làm ngay các xét nghiệm chức năng gan.

Phát hiện :

Trong 6 tháng đầu điều trị, việc theo dõi chức năng gan phải được thực hiện định kỳ trong đó các xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protéine và nhất là tỷ lệ prothrombine là có giá trị nhất. Khi tỷ lệ prothrombine hạ thấp bất thường, nhất là khi có kèm với những bất thường sinh học khác như giảm fibrinogène và các yếu tố đông máu, tăng bilirubine và các men transaminase thì phải ngưng điều trị Dépakine ngay (kể cả khi có điều trị kèm với các dẫn xuất salicylés do có cùng con đường chuyển hóa).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thực hiện việc kiểm tra sinh hóa về chức năng gan trước khi khởi đầu điều trị và theo dõi định kỳ trong 6 tháng đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao.

- Cũng giống như đa số các thuốc chống động kinh khác, nhất là lúc bắt đầu điều trị, người ta thấy có tăng tạm thời và riêng lẻ của các men transaminase mà không có biểu hiện lâm sàng nào. Trong trường hợp này nên thực hiện một tổng kê sinh học đầy đủ (đặc biệt là tỷ lệ prothrombine), chỉnh lại liều dùng, và làm lại các xét nghiệm tùy theo kết quả của các thông số sinh học.

- Ở trẻ dưới 3 tuổi, chỉ nên dùng Dépakine đơn liệu pháp khi đã đánh giá lợi ích điều trị so với nguy cơ bị bệnh gan.

- Xét nghiệm máu (công thức máu bao gồm cả đếm tiểu cầu, thời gian máu chảy và xét nghiệm đông máu toàn bộ) cần được thực hiện trước khi điều trị, cũng như trước phẫu thuật hay trong trường hợp có vết bầm máu hoặc chảy máu tự phát.

- Trong trường hợp suy thận, cần lưu ý đến sự gia tăng nồng độ acide valproïque tự do trong huyết thanh và khi đó phải giảm liều.

- Khi có hội chứng đau bụng cấp, cần định lượng amylase máu trước khi nghĩ đến phẫu thuật vì đã có báo cáo về những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy cấp.

- Ở trẻ em nên tránh ghi toa đồng thời với các dẫn xuất salicylate.

- Nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi dùng valproate cho bệnh nhân bị lupus ban đỏ rải rác.

### **LÚC CÓ THAI**

Nguy cơ liên quan đến bệnh động kinh và thuốc chống động kinh :

Người ta nhận thấy ở những người mẹ được điều trị bằng thuốc chống động kinh sẽ sinh con với tỷ lệ dị dạng từ 2 đến 3 lần cao hơn tỷ lệ dị dạng trong dân số chung (3%). Tuy nhiên, mặc

dù có sự gia tăng tỷ lệ trẻ dị dạng khi dùng đa liệu pháp, nhưng mối tương quan giữa bệnh và điều trị vẫn không có gì rõ ràng để giải thích sự gia tăng này. Các dị dạng thường gặp là sứt môi hở hàm ếch và những dị dạng về tim mạch.

Việc ngưng đột ngột một điều trị chống động kinh ở người mẹ có thể làm bệnh nặng hơn từ đó gây nguy hại cho con.

Nguy cơ liên quan đến valproate :

Ở súc vật : thuốc có thể gây sinh quái thai ở chuột, mèo, thỏ.

Ở người : nguy cơ bị dị dạng khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu không cao hơn các thuốc chống động kinh khác. Dựa trên những nghiên cứu riêng rẽ, valproate dường như gây ra những bất thường về đóng ống thần kinh, thoát vị màng não tủy, gai sống tách đôi... là những dị dạng có thể phát hiện trước khi sinh, với tần suất là 1%.

Từ những dữ liệu nêu trên :

- Khi muốn có thai, phải cân nhắc lại chỉ định điều trị thuốc chống động kinh, nên bổ sung thêm acide folique.

- Trong lúc mang thai, không được ngưng thuốc chống động kinh đang có hiệu quả. Nên dùng đơn liệu pháp, dùng liều thấp nhất có hiệu quả và chia làm nhiều lần trong ngày.

Phải đặc biệt theo dõi trước khi sinh để phát hiện những bất thường của ống thần kinh.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc có thể vào được sữa mẹ với nồng độ thấp (1-10% nồng độ trong máu), nhưng cho tới nay những trẻ bú mẹ được theo dõi vẫn không thấy có biểu hiện lâm sàng nào.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ảnh hưởng của valproate lên các thuốc khác :

- Các thuốc an thần kinh, ức chế MAO, chống trầm cảm : Dépakine làm tăng hiệu quả các thuốc trên, do đó phải giảm liều các thuốc này khi cần.

- Phénobarbital : Dépakine làm tăng nồng độ phénobarbital. Cần theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu phối hợp thuốc và giảm liều phénobarbital khi có triệu chứng an thần.

- Primidone : Dépakine làm tăng nồng độ của primidone và làm tăng tác dụng phụ của nó. Theo dõi lâm sàng và chỉnh liều khi cần.

- Phénytoïne : Dépakine làm tăng nồng độ phénytoïne toàn phần trong huyết tương và phénytoïne tự do.

- Lamotrigine : Dépakine làm giảm chuyển hóa lamotrigine, do vậy cần phải chỉnh liều.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Dépakine :

- Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine làm giảm nồng độ của valproate do đó phải giảm liều theo nồng độ trong huyết tương khi điều trị phối hợp.

- Méfloquine làm tăng chuyển hóa Dépakine và có tác dụng gây động kinh.

- Khi dùng phối hợp valproate với các chất gắn kết protéine mạnh như aspirine sẽ làm tăng nồng độ valproate tự do.

- Nồng độ valproate tăng (do làm giảm chuyển hóa tại gan) khi dùng phối hợp với érythromycine hoặc cimétidine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Bệnh gan : (xem Chú ý đề phòng).
- Nguy cơ gây quái thai.
- Đã có những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy đã được báo cáo.
- Trạng thái lú lẫn và co giật : vài trường hợp có trạng thái sững sờ riêng biệt hay đi kèm với sự xuất hiện trở lại các cơn động kinh, sẽ giảm khi ngưng điều trị hay giảm liều. Hiện tượng này thường xảy ra khi dùng đa liều pháp hay tăng liều đột ngột.
- Một số bệnh nhân, khi khởi đầu điều trị, có những rối loạn tiêu hóa như : buồn nôn, đau dạ dày, mất sau vài ngày điều trị mà không cần phải ngưng thuốc.
- Một vài tác dụng phụ thoáng qua và phụ thuộc liều : rụng tóc, run rẩy với biên độ nhỏ, giảm tiểu cầu, tăng ammoniaque máu mà không có sự thay đổi các xét nghiệm sinh hóa về gan.
- Vài trường hợp có hiện tượng giảm riêng rẽ fibrinogène, kéo dài thời gian chảy máu mà thường không có biểu hiện trên lâm sàng.
- Giảm tiểu cầu, có vài trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm cả 3 dòng máu.
- Tăng cân, mất kinh hay kinh nguyệt không đều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hàng ngày thay đổi tùy theo tuổi và cân nặng của từng bệnh nhân. Liều tối ưu được xác định dựa vào đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng. Đo nồng độ acide valproïque trong huyết tương góp phần theo dõi trên lâm sàng nhất là trong trường hợp không kiểm soát được cơn động kinh hay nghi ngờ có tác dụng ngoại ý. Nồng độ hiệu quả trong huyết thanh trong khoảng 40-100 mg/l (300-700 mmol/l).

Khởi đầu điều trị :

- Khi bệnh nhân chưa được điều trị bằng một thuốc chống động kinh khác, liều dùng khởi đầu là liều thấp và tăng dần lên mỗi 2-3 ngày để đạt được liều tối đa trong 1 tuần.
- Khi bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc khác trước đó, việc thay đổi thuốc phải được thực hiện từ từ. Liều Dépakine tối ưu sẽ đạt được trong khoảng 2 tuần, trong khi thuốc cũ sẽ được giảm dần trước khi ngưng hẳn.
- Có thể phối hợp với các thuốc chống động kinh khác khi cần.

Liều dùng :

- Liều khởi đầu thường là 10-15 mg/kg/ngày và tăng dần đến liều tối ưu. Liều tối ưu khoảng 20-30 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, nếu không kiểm soát được cơn động kinh với liều này, thì có thể tăng liều lên đến trên 50 mg/kg và bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.

**Trẻ em** : liều thông thường là 30 mg/kg/ngày.

**Người già** : dược động học của Dépakine có thay đổi, do vậy liều được điều chỉnh dựa vào việc kiểm soát được cơn hay không.

Cách dùng :

Viên nén bao tan trong ruột, xirô hay dung dịch uống, uống ngày 2 lần.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : hôn mê nhẹ đến sâu, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, đồng tử co nhỏ, giảm tự chủ hô hấp.

Xử trí : rửa dạ dày, gây lợi tiểu thẩm thấu, kiểm soát tim mạch, hô hấp. Chạy thận nhân tạo hay thay máu khi nặng.

Tiền lượng nói chung thuận lợi.

## **142. DÉPAKINE CHRONO**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén bẻ được hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide valproïque	145 mg
Valproate sodium	333 mg
tương đương : Valproate sodium	500 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống động kinh, có tác dụng chủ yếu trên hệ thống thần kinh trung ương.

Thực nghiệm và lâm sàng cho thấy có 2 kiểu tác dụng chống co giật :

- Tác dụng trực tiếp liên quan đến nồng độ valproate trong huyết tương và trong não.
- Tác dụng gián tiếp thông qua các chất chuyển hóa của valproate trong não bằng cách tác động lên các chất trung gian dẫn truyền thần kinh hoặc tác dụng trực tiếp trên màng tế bào.

Giả thuyết thường được chấp nhận nhất là giả thuyết về GABA (g-amino butyric acide) theo đó có hiện tượng tăng tỷ lệ GABA sau khi dùng valproate sodium. Valproate làm giảm các giai đoạn trung gian của giấc ngủ cùng với sự gia tăng giấc ngủ chậm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

So với viên bao tan trong ruột, Dépakine Chrono có ưu điểm :

- Không có thời gian chờ tác dụng sau khi uống.
- Hấp thu tốt hơn.

- Khả dụng sinh học tương đương viên bao tan.
- Nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn (Cmax giảm 25%, nhưng giữ ổn định dạng bình nguyên kéo dài từ 4 đến 14 giờ sau khi dùng thuốc). Do việc hạ thấp nồng độ đỉnh, nồng độ acide valproique ổn định và phân bố đồng nhất cả ngày lẫn đêm : nếu uống cùng một liều 2 lần một ngày, sự dao động nồng độ sẽ giảm đi một nửa.
- Nồng độ huyết thanh (toàn phần và tự do) tăng theo liều (tương quan tuyến tính).

### **CHỈ ĐỊNH**

Động kinh toàn thể hay từng phần :

- toàn thể nguyên phát :
- cơn vắng ý thức (cơn nhỏ),
- rung giật tăng trương lực (cơn lớn),
- rung giật cơ,
- mất trương lực,
- phối hợp,
- từng phần : với triệu chứng đơn giản hay phức tạp,
- thứ phát toàn thể hóa,
- các thể hỗn hợp.

Co giật do sốt cao ở trẻ em : trẻ nhũ nhi hay trẻ nhỏ có nguy cơ cao và đã có ít nhất một cơn co giật.

Tic ở trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Viêm gan cấp.
- Viêm gan mạn.
- Tiền sử gia đình có viêm gan nặng, nhất là viêm gan do thuốc.
- Quá mẫn với valproate sodium.
- Porphyria.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Bệnh gan :

Điều kiện xảy ra :

Đã có những báo cáo hiếm hoi về những tổn thương gan tiến triển nặng, đôi khi gây tử vong. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ hơn 3 tuổi được điều trị đa liều pháp có bệnh động kinh nặng và nhất là một động kinh kết hợp với các sang thương não, chậm phát triển tâm thần và/hay một bệnh chuyển hóa hay thoái hóa có nguồn gốc di truyền, là những bệnh nhân có nhiều nguy cơ. Trên 3 tuổi nguy cơ xảy ra bệnh gan giảm có ý nghĩa.

Trong đa số trường hợp, các tổn thương gan này thường gặp trong vòng 6 tháng đầu điều trị.

Dấu hiệu gợi ý :

Chẩn đoán sớm dựa chủ yếu vào lâm sàng. Có 2 kiểu biểu hiện có thể xuất hiện trước khi vàng

da :

- các dấu hiệu toàn thân không đặc hiệu, xuất hiện đột ngột như mệt nhọc, chán ăn, ủ rũ, ngày ngật, đôi khi kèm với ói mửa và đau bụng,

- tái xuất hiện những cơn động kinh.

Cần phải thông báo cho bệnh nhân hay người nhà của bệnh nhi biết và khi xuất hiện một bệnh cảnh như vậy phải đưa ngay bệnh nhân đến bệnh viện, bệnh nhân cần được khám và làm ngay các xét nghiệm chức năng gan.

Phát hiện :

Trong 6 tháng đầu điều trị, việc theo dõi chức năng gan phải được thực hiện định kỳ trong đó các xét nghiệm phản ánh sự tổng hợp protéine và nhất là tỷ lệ prothrombine là có giá trị nhất. Khi tỷ lệ prothrombine hạ thấp bất thường, nhất là khi có kèm với những bất thường sinh học khác như giảm fibrinogène và các yếu tố đông máu, tăng bilirubine và các men transaminase thì phải ngưng điều trị Dépakine ngay (kể cả khi có điều trị kèm với các dẫn xuất salicylés do có cùng con đường chuyển hóa).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thực hiện việc kiểm tra sinh hóa về chức năng gan trước khi khởi đầu điều trị và theo dõi định kỳ trong 6 tháng đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao.

- Cũng giống như đa số các thuốc chống động kinh khác, nhất là lúc bắt đầu điều trị, người ta thấy có tăng tạm thời và riêng lẻ của các men transaminase mà không có biểu hiện lâm sàng nào. Trong trường hợp này nên thực hiện một tổng kê sinh học đầy đủ (đặc biệt là tỷ lệ prothrombine), chỉnh lại liều dùng, và làm lại các xét nghiệm tùy theo kết quả của các thông số sinh học.

- Ở trẻ dưới 3 tuổi, chỉ nên dùng Dépakine đơn liệu pháp khi đã đánh giá lợi ích điều trị so với nguy cơ bị bệnh gan.

- Xét nghiệm máu (công thức máu bao gồm cả đếm tiểu cầu, thời gian máu chảy và xét nghiệm đông máu toàn bộ) cần được thực hiện trước khi điều trị, cũng như trước phẫu thuật hay trong trường hợp có vết bầm máu hoặc chảy máu tự phát.

- Trong trường hợp suy thận, cần lưu ý đến sự gia tăng nồng độ acide valproïque tự do trong huyết thanh và khi đó phải giảm liều.

- Khi có hội chứng đau bụng cấp, cần định lượng amylase máu trước khi nghĩ đến phẫu thuật vì đã có báo cáo về những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy cấp.

- Ở trẻ em nên tránh ghi toa đồng thời với các dẫn xuất salicylate.

- Nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi dùng valproate cho bệnh nhân bị lupus ban đỏ rải rác.

### **LÚC CÓ THAI**

Nguy cơ liên quan đến bệnh động kinh và thuốc chống động kinh :

Người ta nhận thấy ở những người mẹ được điều trị bằng thuốc chống động kinh sẽ sinh con với tỷ lệ dị dạng từ 2 đến 3 lần cao hơn tỷ lệ dị dạng trong dân số chung (3%). Tuy nhiên, mặc

dù có sự gia tăng tỷ lệ trẻ dị dạng khi dùng đa liệu pháp, nhưng mối tương quan giữa bệnh và điều trị vẫn không có gì rõ ràng để giải thích sự gia tăng này. Các dị dạng thường gặp là sứt môi hở hàm ếch và những dị dạng về tim mạch.

Việc ngưng đột ngột một điều trị chống động kinh ở người mẹ có thể làm bệnh nặng hơn từ đó gây nguy hại cho con.

Nguy cơ liên quan đến valproate :

Ở súc vật : thuốc có thể gây sinh quái thai ở chuột, mèo, thỏ.

Ở người : nguy cơ bị dị dạng khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu không cao hơn các thuốc chống động kinh khác. Dựa trên những nghiên cứu riêng rẽ, valproate dường như gây ra những bất thường về đóng ống thần kinh, thoát vị màng não tủy, gai sống tách đôi... là những dị dạng có thể phát hiện trước khi sinh, với tần suất là 1%.

Từ những dữ liệu nêu trên :

- Khi muốn có thai, phải cân nhắc lại chỉ định điều trị thuốc chống động kinh, nên bổ sung thêm acide folique.

- Trong lúc mang thai, không được ngưng thuốc chống động kinh đang có hiệu quả. Nên dùng đơn liệu pháp, dùng liều thấp nhất có hiệu quả và chia làm nhiều lần trong ngày.

Phải đặc biệt theo dõi trước khi sinh để phát hiện những bất thường của ống thần kinh.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc có thể vào được sữa mẹ với nồng độ thấp (1-10% nồng độ trong máu), nhưng cho tới nay những trẻ bú mẹ được theo dõi vẫn không thấy có biểu hiện lâm sàng nào.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ảnh hưởng của valproate lên các thuốc khác :

- Các thuốc an thần kinh, ức chế MAO, chống trầm cảm : Dépakine làm tăng hiệu quả các thuốc trên, do đó phải giảm liều các thuốc này khi cần.

- Phénobarbital : Dépakine làm tăng nồng độ phénobarbital. Cần theo dõi lâm sàng trong 15 ngày đầu phối hợp thuốc và giảm liều phénobarbital khi có triệu chứng an thần.

- Primidone : Dépakine làm tăng nồng độ của primidone và làm tăng tác dụng phụ của nó. Theo dõi lâm sàng và chỉnh liều khi cần.

- Phénytoine : Dépakine làm tăng nồng độ phénytoine toàn phần trong huyết tương và phénytoine tự do.

- Lamotrigine : Dépakine làm giảm chuyển hóa lamotrigine, do vậy cần phải chỉnh liều.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên Dépakine :

- Phénobarbital, phénytoine, carbamazépine làm giảm nồng độ của valproate do đó phải giảm liều theo nồng độ trong huyết tương khi điều trị phối hợp.

- Méfloquine làm tăng chuyển hóa Dépakine và có tác dụng gây động kinh.

- Khi dùng phối hợp valproate với các chất gắn kết protéine mạnh như aspirine sẽ làm tăng nồng độ valproate tự do.

- Nồng độ valproate tăng (do làm giảm chuyển hóa tại gan) khi dùng phối hợp với érythromycine hoặc cimétidine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Bệnh gan : (xem Chú ý đề phòng).
- Nguy cơ gây quái thai.
- Đã có những trường hợp hiếm hoi bị viêm tụy đã được báo cáo.
- Trạng thái lú lẫn và co giật : vài trường hợp có trạng thái sững sờ riêng biệt hay đi kèm với sự xuất hiện trở lại các cơn động kinh, sẽ giảm khi ngưng điều trị hay giảm liều. Hiện tượng này thường xảy ra khi dùng đa liều pháp hay tăng liều đột ngột.
- Một số bệnh nhân, khi khởi đầu điều trị, có những rối loạn tiêu hóa như : buồn nôn, đau dạ dày, mất sau vài ngày điều trị mà không cần phải ngưng thuốc.
- Một vài tác dụng phụ thoáng qua và phụ thuộc liều : rụng tóc, run rẩy với biên độ nhỏ, giảm tiểu cầu, tăng ammoniaque máu mà không có sự thay đổi các xét nghiệm sinh hóa về gan.
- Vài trường hợp có hiện tượng giảm riêng rẽ fibrinogène, kéo dài thời gian chảy máu mà thường không có biểu hiện trên lâm sàng.
- Giảm tiểu cầu, có vài trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm cả 3 dòng máu.
- Tăng cân, mất kinh hay kinh nguyệt không đều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hàng ngày thay đổi tùy theo tuổi và cân nặng của từng bệnh nhân. Liều tối ưu được xác định dựa vào đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng. Đo nồng độ acide valproique trong huyết tương góp phần theo dõi trên lâm sàng nhất là trong trường hợp không kiểm soát được cơn động kinh hay nghi ngờ có tác dụng ngoại ý. Nồng độ hiệu quả trong huyết thanh trong khoảng 40-100 mg/l (300-700 mmol/l).

Khởi đầu điều trị :

- Khi bệnh nhân chưa được điều trị bằng một thuốc chống động kinh khác, liều dùng khởi đầu là liều thấp và tăng dần lên mỗi 2-3 ngày để đạt được liều tối đa trong 1 tuần.
- Khi bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc khác trước đó, việc thay đổi thuốc phải được thực hiện từ từ. Liều Dépakine tối ưu sẽ đạt được trong khoảng 2 tuần, trong khi thuốc cũ sẽ được giảm dần trước khi ngưng hẳn.
- Có thể phối hợp với các thuốc chống động kinh khác khi cần.

Liều dùng :

- Liều khởi đầu thường là 10-15 mg/kg/ngày và tăng dần đến liều tối ưu. Liều tối ưu khoảng 20-30 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, nếu không kiểm soát được cơn động kinh với liều này, thì có thể tăng liều lên đến trên 50 mg/kg và bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.

**Trẻ em** : liều thông thường là 30 mg/kg/ngày.

**Người già** : dược động học của Dépakine có thay đổi, do vậy liều được điều chỉnh dựa vào việc kiểm soát được cơn hay không.



Cách dùng :

Dépakine Chrono có thể uống ngày 1 lần mà không cần chia liều.

Dépakine Chrono có thể dùng cho trẻ em, nếu liều thích hợp với mục đích điều trị.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : hôn mê nhẹ đến sâu, giảm trương lực cơ, giảm phản xạ, đồng tử co nhỏ, giảm tự chủ hô hấp.

Xử trí : rửa dạ dày, gây lợi tiểu thẩm thấu, kiểm soát tim mạch, hô hấp. Chạy thận nhân tạo hay thay máu khi nặng.

Tiền lượng nói chung thuận lợi.

## **143.      DEPAMIDE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên bao tan trong ruột 300 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Valpromide	300 mg

### **DƯỢC LỰC**

Valproate tác dụng chủ yếu trên thần kinh trung ương :

- Tác dụng an thần.
- Chống động kinh.
- Điều hòa khí sắc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ huyết tương tối đa đạt sau khi uống thuốc 4 giờ.

Thời gian bán hủy của chất chuyển hóa chính 8-20 giờ.

Nồng độ huyết tương ổn định đạt sau 48 giờ. Thuốc khuếch tán tốt vào não.

Thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không chuyển hóa hay acid valproic và các chất chuyển hóa khác.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ các trường hợp động kinh với biểu hiện tâm thần.

Phòng ngừa cơn hưng trầm cảm ở bệnh nhân chống chỉ định dùng lithium.

Trạng thái gây hấn do các nguồn gốc khác nhau.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Viêm gan cấp.
- Viêm gan mãn.
- Tiền sử cá nhân hay gia đình viêm gan nặng, nhất là viêm gan do thuốc.
- Tăng nhạy cảm với valpromide hay các chất chuyển hóa.
- Tiểu Porphyri.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thận trọng ở người già, nhất là khi có phối hợp thuốc hướng thần hay chống động kinh khác.
- Không được dùng thức uống có rượu khi uống Depamide.
- Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, phải thử chức năng gan.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Nguy cơ ngủ gà khi điều trị chống động kinh đa liều pháp hay khi phối hợp với benzodiazepines.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Cho tới hiện tại, chưa có dữ liệu nào về việc dùng Depamide trên người mang thai, nhưng do phần lớn Depamide được chuyển thành acid valproic, do vậy cần thận trọng như khi dùng sodium valproate :

- Nguy cơ khi bị động kinh và dùng thuốc chống động kinh : Tỷ lệ trẻ bị dị dạng (sứt môi, dị dạng tim mạch) khi mẹ dùng thuốc chống động kinh khoảng 3% (2 đến 3 lần cao hơn bình thường). Tỷ lệ này càng tăng cao khi phối hợp nhiều thuốc. Ngưng thuốc đột ngột có thể làm xấu đi bệnh động kinh của mẹ và gây tác hại đến con.
- Nguy cơ do valproate sodium : Tỷ lệ dị dạng khi dùng valproate sodium không cao hơn so với các thuốc chống động kinh khác. Thường gặp là dị dạng ở mặt, đa dị dạng, dị dạng ở chi, khiếm khuyết ống thần kinh : thoát vị màng não tủy, gai sống tách đôi (tỷ lệ 1-2%).
- Nguy cơ cho trẻ sơ sinh : hội chứng xuất huyết do giảm fibrine.

Do những nguy cơ kể trên, cần cân nhắc việc dùng Depamide cho phụ nữ mang thai. Khi cần thiết phải dùng thuốc, nên dùng đơn liệu pháp với liều tối thiểu có hiệu quả, nếu cần bổ sung thêm folate, cần theo dõi thai để phát hiện dị dạng, kiểm soát tiểu cầu, fibrinogen và các chức năng đông máu.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Sodium valproate qua sữa từ 1-10%. Chưa ghi nhận có biểu hiện lâm sàng nào ở trẻ bú mẹ có điều trị sodium valproate.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Depamide làm tăng hiệu lực các thuốc hướng thần, thuốc an thần, hay thuốc chống trầm cảm, do vậy làm tăng tác dụng phụ nếu không giảm liều dùng.
- Phối hợp Depamide và lithium không làm ảnh hưởng tới nồng độ lithium huyết tương.

- Phenobarbital, primidone : phối hợp với phenobarbital và primidone sẽ đưa đến tác dụng an thần. Cần kiểm soát lâm sàng trong 15 ngày đầu để chỉnh liều.
- Phenytoin : Depamide làm giảm nồng độ phenytoin toàn phần huyết tương, làm tăng phenytoin tự do có thể đưa đến triệu chứng quá liều.
- Carbamazepine : Valpromide làm tăng tác dụng độc của carbamazepine. Cần kiểm tra lâm sàng khi bắt đầu phối hợp thuốc và chỉnh liều khi cần.
- Lamotrigine : Valproic acid làm giảm chuyển hóa và tăng thời gian bán hủy trung bình của lamotrigine, do vậy phải chỉnh liều lamotrigine.
- Zidovudine : Valpromide làm tăng nồng độ zidovudine trong huyết thanh và tăng độc tính của zidovudine.
- Các thuốc chống động kinh có tác dụng cảm ứng men (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) làm giảm nồng độ acid valproic huyết tương. Cần chỉnh liều khi phối hợp thuốc.
- Felbamate : làm tăng nồng độ acid valproic huyết tương, do vậy phải chỉnh liều valpromide.
- Mefloquine : làm tăng chuyển hóa acid valproic và có khả năng gây động kinh, do vậy khi phối hợp chúng có khả năng gây cơn động kinh.
- Phối hợp với các chất gắn kết mạnh với protein (aspirin) làm tăng nồng độ acid valproic tự do trong huyết tương.
- Cần kiểm soát prothrombine khi dùng chung với các kháng đông lệ thuộc vitamine K.
- Cimetidine hay erythromycin làm tăng nồng độ acid valproic trong huyết tương (do giảm chuyển hóa tại gan).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vì chất biến dưỡng chính của valpromide là acid valproic, nên tác dụng phụ của valproate sodium có thể xảy ra trong lúc dùng Depamide.

- Các tác dụng phụ về gan rất hiếm : tăng nhẹ các men gan thoáng qua và đơn thuần không kèm theo triệu chứng lâm sàng. Cũng có vài trường hợp gây viêm gan.
- Nguy cơ gây quái thai (xem phần Lúc có thai).
- Rối loạn thần kinh : lú lẫn, mộng mị, hôn mê, an thần, nhược trương lực, run rẩy.
- Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, đau thượng vị, thường biến mất sau vài ngày điều trị.
- Hệ máu : giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu hay giảm cả ba dòng.
- Tăng amoniac máu : trung bình và đơn thuần, không kèm theo thay đổi chức năng gan, không cần ngưng điều trị.
- Phản ứng da : nổi ban, hoại tử thượng bì, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng.
- Rụng tóc, tăng cân nặng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Với hàm lượng viên 300 mg bao tan trong ruột, Depamide được chỉ định điều trị cho người thành niên và trưởng thành.

Liều đề nghị theo từng chỉ định :

Rối loạn khí sắc :

- Cơ hưng cảm :

Liều khởi đầu : 4-6 viên.

Liều duy trì : 2-4 viên.

- Cơ trầm cảm :

Liều khởi đầu : 1-3 viên.

Liều duy trì: 2-4 viên.

Điều trị hỗ trợ động kinh với biểu hiện tâm thần : Trạng thái gây hấn : trung bình 2-6 viên, liều chia làm 2 lần mỗi ngày, sáng và tối, tốt nhất là uống vào bữa ăn.

Khởi đầu điều trị :

- Nếu Depamide được kê toa đơn độc, có thể cho liều cao ngay từ đầu hay tăng liều dần mỗi 2-3 ngày.

- Nếu bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc hướng thần khác, phải tăng liều Depamide từ thấp đến liều đa sau 2 tuần, đồng thời giảm dần liều của thuốc kia xuống còn 1/2 hay 1/3 liều khởi đầu.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng quá liều bao gồm hôn mê từ nhẹ đến hôn mê sâu, nhược trương lực cơ, giảm phản xạ, co đồng tử, suy hô hấp.

Các triệu chứng này có thể thay đổi và khi quá liều nặng có thể có co giật.

Điều trị triệu chứng : rửa dạ dày vẫn có ích sau khi dùng thuốc 10-12 giờ, giám sát tim và hô hấp. Thường thì quá liều có thể qua khỏi trừ trường hợp ngộ độc với liều quá cao có thể đưa đến tử vong.

## **144. DEPERSOLON**

GEDEON RICHTER

dung dịch tiêm 30 mg/1 ml : ống 1 ml, hộp 50 ống - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống 1 ml	
Mazipredone chlorhydrate	30 mg

### **DƯỢC LỰC**

Hoạt chất của chế phẩm này là một dẫn xuất prednisolon tan trong nước. Tác dụng chống viêm

của nó mạnh hơn hydrocortison 4 lần. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có hoạt tính prednisolon mạnh. Dùng đường tiêm bắp, tác dụng phát triển chậm hơn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Trước hết là những hội chứng cấp tính, trong đó bắt buộc phải dùng liệu pháp glycocorticoid đường tiêm : sốc sau khi bỏng, chấn thương, phẫu thuật hay nhiễm độc. Giai đoạn sốc do nhồi máu cơ tim. Dị ứng nặng, sốc phản vệ, sốc do truyền máu, cơn cấp suyễn, quá mẫn cảm nghiêm trọng với các thuốc. Tình trạng nhiễm độc phát triển do hậu quả của các bệnh nhiễm khuẩn (Dùng corticoid kéo dài dưới sự bảo vệ thích hợp của kháng sinh). Suy thượng thận cấp (ví dụ : cơn cấp Addison, hội chứng Waterhouse-Fridrichsen). Dự phòng hay điều trị hạ áp trong khi gây mê cho những bệnh nhân suy thượng thận mạn do điều trị kéo dài bằng steroid. Hôn mê gan.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trong giai đoạn tiêm chủng vaccin. Loét dạ dày tá tràng. Loãng xương. Hội chứng Cushing. Khuynh hướng huyết khối. Suy thận. Cao huyết áp nặng. Herpes simplex. Thủy đậu. Lao tiến triển. Trong lao tiềm ẩn, thuốc này chỉ được dùng cùng với các thuốc kháng lao. Trong bệnh tiểu đường, thuốc chỉ được dùng trong trường hợp có chỉ định tuyệt đối hoặc để dự phòng kháng insulin. Trong các bệnh nhiễm khuẩn, thuốc phải được dùng một cách thận trọng cùng với sử dụng hóa liệu pháp và kháng sinh liệu pháp đặc hiệu. Glycocorticoid tương đối bị chống chỉ định dùng trong khi mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu, vì nó có thể gây hại bào thai ; tỉ số lợi/hại nên được xem xét.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong các trường hợp nguy hiểm đến tính mạng, nếu có thể, nên tiêm tĩnh mạch. Nếu điều trị lâu dài, bù kali là tuyệt đối cần thiết, để phòng tránh chứng hạ kali huyết có thể có. Để phòng nguy cơ thoái hóa và loãng xương, nên dùng đồng thời với Nerobol (Neroboletta). Trong khi điều trị, nên thường xuyên đo huyết áp, kiểm định nước tiểu và phân nếu cần. Thời kỳ kết thúc điều trị, phải giảm liều dần dần. Nên điều chỉnh liều của thuốc chống tiểu đường (loại uống) và thuốc chống đông máu trong thời gian dùng corticoid. Nếu dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, phải kiểm tra sự cân bằng điện giải nội môi (bù kali). Trong trường hợp dùng đồng thời với salicylate, nên giảm liều cả hai (liều corticoid thấp sẽ làm giảm nồng độ salicylate đến mức thấp hơn).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Các thuốc khí dung cường giao cảm cho các trẻ em bị hen (nguy cơ liệt hô hấp).

Không nên phối hợp :

- Barbiturat cho người bệnh Addison (có thể dẫn đến cơn cấp).

Thận trọng khi phối hợp :

- Glycoside trợ tim (tăng tác dụng của nhau).

- Thuốc chống tiểu đường loại uống (nguy cơ hạ glucose huyết).

- Thuốc chống đông máu (tăng hiệu quả chống đông).
- Salicylate (nồng độ salicylate huyết tương có thể giảm, nguy cơ tăng thêm tác dụng không mong muốn, ví dụ xuất huyết).
- Barbiturate (tác dụng corticoid có thể giảm).
- Thuốc lợi tiểu (giảm kali huyết).
- Thuốc chống viêm không steroid (nguy cơ xuất huyết tiêu hóa).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khi tiêm bắp, mẫn cảm tại chỗ (đau thoáng qua) và thâm nhiễm có thể xảy ra. Khi điều trị lâu dài, sức đề kháng với nhiễm khuẩn giảm, cao huyết áp, glucose-niêu, giảm kali huyết, cân bằng Nitơ âm tính (dị hóa), suy vỏ thượng thận, loãng xương có thể xảy ra. Tăng tiết acid, loét.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều đơn cho người lớn :

Trong điều trị sốc, truyền dịch nhỏ giọt hay tĩnh mạch chậm 30-90 mg (1-3 ống). Nếu cần thì tăng liều cao hơn, 150-300 mg (5-10 ống) trong những trường hợp đặc biệt. Nếu không thể tiêm tĩnh mạch được, có thể tiêm sâu vào cơ mông. Tuy nhiên, trong trường hợp này, tác dụng sẽ chậm hơn.

Nếu cần, có thể điều trị lặp lại bằng tiêm tĩnh mạch 30-60 mg, hoặc tiêm bắp, nếu có thể được. Trong những chỉ định khác, dùng liều đơn 30-45 mg (1-1,5 ống) tiêm tĩnh mạch chậm hay tiêm sâu vào cơ mông. Nếu có tiền sử bệnh tâm thần, phải cẩn thận đặc biệt khi dùng liều cao hơn. Sau khi kiểm chế được cơn cấp, nên tiếp tục điều trị bằng cách dùng prednisolon uống với liều giảm hơn.

Liều đơn cho trẻ em :

- Từ 2-12 tháng : 3-2 mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch hay tiêm sâu vào cơ mông.
  - Từ 1-14 tuổi : 1-2 mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch hay tiêm sâu vào cơ mông.
- Nên tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 phút. Khi cần có thể lặp lại sau 20-30 phút.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát (8-15°C).

## **145. DERMIVATE**

GLAXOWELLCOME

Dermovate kem bôi da : ống 5 g, 15 g.

Dermovate thuốc mỡ bôi da : ống 5 g.

Tenovate-G kem bôi da : ống 10 g.

Tenovate-M kem bôi da : ống 15 g.

#### THÀNH PHẦN

Dermovate cream :

cho 100 g	
Clobetasol propionate	0,05 g

Dermovate ointment :

cho 100 g	
Clobetasol propionate	0,05 g

Tenovate-G cream :

cho 100 g

Clobetasol propionate 0,05 g

Gentamicin (dạng gentamicin sulfate) 0,1 g

Tenovate-M cream :

cho 100 g	
Clobetasol propionate	0,05 g
Miconazole nitrate	2,0 g

#### DƯỢC LỰC

Clobetasol propionate là một corticoid tác dụng rất mạnh.

Miconazole nitrate là thuốc kháng nấm và kháng khuẩn mạnh phổ rộng có hoạt tính cao đối với vi nấm ngoài da (dermatophyte) và nấm men gây bệnh (như *Candida* spp.) và nhiều vi khuẩn Gram dương kể cả hầu hết các chủng *Staphylococcus* spp. và *Streptococcus* spp.

Gentamicin là kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ aminoglycoside hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

#### CHỈ ĐỊNH

Dermovate đặc biệt có giá trị trong điều trị ngăn ngừa các bệnh da khó điều trị như :

Vẩy nến (ngoại trừ vẩy nến dạng mảng lan rộng) ; chàm dai dẳng khó chữa ; Liken phẳng ; Lupus ban đỏ hình đĩa, và một số bệnh da khác không đáp ứng thỏa đáng với các corticoid hoạt tính

kém hơn.

Tenovate-G được chỉ định trong tất cả các bệnh da có chỉ định dùng Dermovate, nhưng khi có, hoặc nghi ngờ là có, hoặc dễ xảy ra nhiễm khuẩn thứ phát.

Tenovate-M được chỉ định trong tất cả các bệnh da có chỉ định dùng Dermovate, nhưng khi có, hoặc nghi ngờ là có, hoặc dễ xảy ra nhiễm thứ phát vi nấm và/hoặc nấm men Candida, như khi bôi thuốc có băng kín, ví dụ trong điều trị vẩy nến.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mụn trứng cá đỏ, mụn trứng cá thường và viêm da quanh miệng.

Chứng ngứa quanh hậu môn và ngứa vùng sinh dục.

Nhiễm virus da nguyên phát (ví dụ herpes simplex, thủy đậu).

Quá mẫn với thuốc.

Các dạng Dermovate dùng ngoài da không được chỉ định điều trị các sang thương da nhiễm trùng nguyên phát gây ra bởi nhiễm vi khuẩn hoặc vi nấm. Bệnh da ở trẻ em dưới 1 tuổi, kể cả viêm da và hăm đỏ da do tã lót.

Chế phẩm chứa gentamicin không nên dùng cho bệnh viêm tai ngoài nếu màng nhĩ bị thủng vì nguy cơ nhiễm độc tai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên tránh điều trị liên tục dài ngày với Dermovate nếu có thể tránh được, nhất là đối với nữ nhi và trẻ em, vì có thể xảy ra tình trạng ức chế tuyến thượng thận, ngay cả khi không băng kín vùng được bôi thuốc.

Trong trường hợp cần sử dụng Dermovate cho trẻ em, có khuyến cáo rằng toa điều trị cần phải được thầy thuốc kiểm tra lại hàng tuần.

Cần lưu ý rằng tã lót của trẻ nữ nhi có tác dụng như khi băng kín vùng da được bôi thuốc.

Vùng mặt dễ bị teo da hơn các vùng da khác trên cơ thể khi điều trị kéo dài bằng các corticoid tác dụng tại chỗ mạnh. Cần ghi nhớ điều này khi điều trị các bệnh da như vẩy nến, lupus ban đỏ dạng đĩa và chàm nặng. Khi bôi thuốc lên vùng da quanh mắt, cần phải thận trọng không để thuốc rơi vào mắt, vì có thể gây glaucoma.

Các corticoid tác dụng tại chỗ có thể có nguy cơ gây hại khi được dùng điều trị vẩy nến vì một số nguyên nhân, bao gồm tái phát nảy ngược, khả năng lờn thuốc, nguy cơ gây vẩy nến dạng mụn mủ toàn thân, và khả năng gây độc tại chỗ hoặc toàn thân do chức năng hàng rào bảo vệ của da đã bị hư hại. Khi dùng corticoid bôi da để điều trị vẩy nến, cần phải theo dõi cẩn thận tình trạng bệnh nhân.

Khi sang thương viêm có nhiễm trùng, nên điều trị kháng sinh thích hợp. Khi có dấu hiệu nhiễm trùng lan rộng, cần phải ngưng sử dụng corticoid ngoài da và cần phải điều trị kháng sinh đường toàn thân. Khi băng kín vùng da được bôi thuốc, da trở nên ẩm và ẩm sẽ tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn phát triển, vì vậy cần phải rửa sạch vùng da trước khi bôi thuốc và đặt băng sạch lên trên.



Sử dụng Tenovate-G trên diện rộng ở những bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận có thể có nguy cơ do nhiễm độc tai.

Sử dụng Tenovate-G trên diện rộng hoặc lặp đi lặp lại có thể tăng nguy cơ mẫn cảm da do tiếp xúc.

### **LÚC CÓ THAI**

Các corticoid tác dụng tại chỗ khi được sử dụng trên các động vật có thai có thể gây ra các dị dạng trong quá trình phát triển thai. Sự liên quan giữa kết quả thực nghiệm trên động vật này và thực tế trên người chưa được xác lập ; tuy nhiên, không được sử dụng các corticoid bôi da trong thai kỳ một cách rộng rãi, có nghĩa là với một lượng lớn hoặc trong thời gian dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cũng như các corticoid tác dụng tại chỗ khác, khi được sử dụng với một lượng lớn kéo dài, hoặc được điều trị trên một diện tích da rộng lớn, thuốc có thể được hấp thụ toàn thân với một lượng đủ để gây nên các biểu hiện của tình trạng cường vỏ thượng thận. Tác dụng này dễ xảy ra hơn ở trẻ nhũ nhi và trẻ em, và trong cách điều trị thuốc có băng kín. Ở trẻ nhũ nhi, tã lót có thể có tác dụng như khi băng kín vùng da được bôi thuốc.

Với liều lượng không được quá 50 g mỗi tuần lễ đối với người lớn, bất cứ biểu hiện nào của tình trạng ức chế trục hạ đồi-yên-thượng thận cũng thường thoáng qua và hồi phục nhanh sau khi ngưng liệu pháp điều trị ngắn ngày.

Điều trị kéo dài với liều cao corticoid tác dụng mạnh có thể gây teo da tại chỗ như các vết nứt da, mỏng da, dẫn các mạch máu bề mặt, đặc biệt là khi điều trị thuốc có băng kín, hoặc trên vùng nếp gấp da.

Có những báo cáo ghi nhận sự thay đổi sắc tố da và rụng lông khi sử dụng các corticoid bôi da. Trong trường hợp hiếm gặp, điều trị (hoặc ngưng điều trị) bệnh vẩy nến bằng corticoid được cho là đã khởi phát dạng mụn mủ của bệnh.

Thông thường, Dermovate được dung nạp tốt, nhưng nếu có dấu hiệu quá mẫn, nên ngưng dùng thuốc ngay.

Tình trạng nặng thêm các triệu chứng có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi một lớp mỏng thuốc lên vùng da bệnh một lần hay hai lần mỗi ngày. Nên ngưng điều trị ngay sau khi đạt hiệu quả mong muốn.

Không nên điều trị liên tục quá bốn tuần mà không kiểm tra tình trạng bệnh nhân. Có thể lặp lại các đợt điều trị ngắn hạn bằng Dermovate để kiểm soát các đợt bệnh trở lại trầm trọng. Nếu cần điều trị liên tục bằng corticoid, nên sử dụng dạng corticoid nhẹ hơn.

Đối với sang thương rất khó điều trị, đặc biệt ở vùng da dày sừng, hiệu quả kháng viêm của Dermovate có thể được tăng cường, nếu xét thấy cần thiết, bằng cách băng kín vùng da được bôi thuốc bằng màng film polythene. Thường chỉ cần băng kín qua đêm là đủ mang lại đáp ứng mong muốn. Sau đó, bôi thuốc không cần phải băng kín, thông thường bệnh vẫn có thể tiếp tục

được cải thiện.

## QUÁ LIỀU

Tình trạng quá liều cấp tính rất ít khi xảy ra, tuy nhiên, trong trường hợp quá liều mãn tính hoặc sử dụng sai, các biểu hiện cường vỏ thượng thận có thể xảy ra và trong trường hợp này cần phải ngưng ngay thuốc corticoid bôi da.

## 146. DEXAMBUTOL-INH

SERB

c/o GALIEN

viên nén dễ bẻ : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Éthambutol hữu tuyền, dichlorhydrate	400 mg
Isoniazide hay INH	150 mg
Tá dược : lévilitte, gélatine, amidon, magnésium stéarate, Eudragit L và S.	

### DƯỢC LỰC

Éthambutol là một kháng sinh có tác động chọn lọc trên các Mycobacterium loại điển hình ở người và bò (trực khuẩn lao) và loại không điển hình (đặc biệt là kansasii).

Nồng độ ức chế tối thiểu (CMI) là 1 mg/ml đối với đa số các dòng trực khuẩn lao. Ở nồng độ này, thuốc có thể được xem là một kháng sinh diệt khuẩn trên một số dòng.

- Người ta tìm thấy trong mô phổi các nồng độ diệt khuẩn trên toàn bộ các dòng của trực khuẩn Koch.

- Éthambutol có tác động trên trực khuẩn lao ở ngoài hoặc trong tế bào.

- Không xảy ra tình trạng đề kháng chéo với các thuốc kháng lao khác. Tỷ lệ đề kháng nguyên phát đối với éthambutol dưới 1%.

Để tránh xảy ra tình trạng đề kháng do sử dụng đơn trị liệu, phải luôn luôn phối hợp éthambutol với một hoặc nhiều thuốc kháng lao khác.

Isoniazide là một kháng sinh diệt khuẩn có tác động chọn lọc trên trực khuẩn Koch. Nồng độ có hiệu lực trong huyết thanh trong khoảng từ 1 đến 2 mg/ml, tương đương với một liều 5

mg/kg/ngày.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Éthambutol :

- hấp thu qua đường tiêu hóa tốt và nhanh, trong khoảng 80% ; nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được giữa giờ thứ 2 và thứ 4 khoảng 3 mg/ml sau khi uống thuốc lúc đói với liều 20 mg/kg ;
- đào thải : 80% trong nước tiểu dưới dạng có hoạt tính, 20% trong phân ;
- éthambutol tập trung nhiều ở mô, đặc biệt là ở phổi. Nồng độ trong mô phổi lành mạnh và phổi đã bị nhiễm lao đạt được từ 5 đến 9 lần nồng độ trong huyết thanh ;
- nếu có nhiễm lao màng não, nồng độ trong dịch não tủy đạt được bằng phân nửa nồng độ trong huyết thanh ;
- cần ghi nhận rằng éthambutol được khuếch tán qua nhau thai nhưng không qua sữa mẹ ;
- thời gian bán hủy trong huyết tương : 6 đến 8 giờ ở người bình thường, cao hơn ở người suy thận.

Isoniazide :

- hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống thuốc từ 1 đến 2 giờ ;
- khuếch tán tốt trong tất cả các mô, trong dịch não tủy và trong nhau thai ; INH qua được sữa mẹ và đạt nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết tương ;

Chuyển hóa :

Isoniazide được chuyển hóa chủ yếu bằng cách acétyl hóa thành acétylisoniazide. Sự chuyển hóa này đặc biệt ổn định trong từng cá thể, được xác định về mặt di truyền học. Thời gian bán hủy của isoniazide có thể thay đổi ở nhiều người khác nhau từ 1 đến 6 giờ ; có hai đỉnh hấp thu được ghi nhận trên một dân số đồng cho phép phân ra thành hai nhóm có phản ứng acétyl hóa xảy ra chậm và nhóm có phản ứng acétyl hóa xảy ra nhanh ; việc xác định tốc độ acétyl hóa cho phép sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cho từng người : liều này vào khoảng 3 mg/kg đối với nhóm có phản ứng acétyl hóa xảy ra chậm và vào khoảng 6 mg/kg đối với nhóm có phản ứng acétyl hóa xảy ra nhanh. Nếu sử dụng liều isoniazide bằng nhau thì nguy cơ xảy ra độc tính trên thần kinh của nhóm có phản ứng acétyl hóa chậm là cao hơn ; ảnh hưởng của tốc độ acétyl hóa trên độc tính trên gan của isoniazide chưa được đánh giá rõ.

Acétylisoniazide được thủy phân thành acétylhydrazine. Một phần của acétylhydrazine được chuyển hóa thành một chất chuyển hóa không ổn định, chính chất này làm cho isoniazide có độc tính trên gan.

Thải trừ :

- theo đường tiểu dưới dạng có hoạt tính, 10-30 %,
- theo đường mật dưới dạng chuyển hóa.

## **CHỈ ĐỊNH**

Hóa dự phòng :

- phản ứng tuberculine dương tính,
- người có phản ứng tuberculine âm tính có tiếp xúc với bệnh nhân lao,
- sơ nhiễm lao,
- bệnh nhân suy giảm miễn dịch có thể bị bộc phát lao hay có tiếp xúc với người bị bệnh lao.

Lao phổi - màng phổi mới hoặc cũ, lao tái phát, lao nguyên phát.

Lao ngoài phổi : màng não, niệu - sinh dục, xương - khớp, hạch, vv.

Nhiễm Mycobacterium loại không điển hình.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Đã biết có quá mẫn cảm với éthambutol và isoniazide.
- Viêm dây thần kinh thị giác.
- Suy gan nặng (đặc biệt khi có phối hợp với rifampicine).

Tương đối :

- Không nên phối hợp với carbamazépine và disulfirame (xem Tương tác thuốc).
- Cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

- Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, nên điều chỉnh liều éthambutol theo mức độ thanh thải créatinine do việc tích tụ thuốc có thể dẫn đến quá liều.
- Isoniazide có thể khởi phát cơn động kinh do quá liều (ở nhóm người có phản ứng acétyl hóa chậm) hoặc trên một cơ địa thuận lợi. Cần theo dõi chặt chẽ và dùng phối hợp với thuốc chống động kinh trong trường hợp này.

**Thận trọng lúc dùng :**

- Liên quan đến éthambutol :

Trước khi kê toa éthambutol cần phải khám nghiệm mắt bao gồm đo thị lực, thị trường, khả năng phân biệt màu sắc và soi đáy mắt.

Lần kiểm tra thứ 2 được tiến vào giữa ngày điều trị thứ 15 và ngày điều trị thứ 21, lần kiểm tra thứ 3 được tiến hành vào tháng điều trị thứ 2, sau đó cách 2 tháng kiểm tra một lần.

Ngay khi có dấu hiệu bị viêm dây thần kinh thị giác cần phải ngưng ngay việc điều trị bằng éthambutol. Các rối loạn thường sẽ giảm sau vài tháng. Cần đặc biệt theo dõi ở người đã có những tổn thương trước đó ở mắt, người nghiện rượu và thuốc lá, người bị bệnh tiểu đường, những bệnh nhân được điều trị đồng thời với disulfirame, thuốc kháng viêm, thuốc sốt rét dạng tổng hợp.

Cần lưu ý rằng suy thận và quá liều là hai yếu tố chủ yếu trong việc gây viêm dây thần kinh thị giác của éthambutol.

Nên kiểm tra việc chỉ định liều dùng và tùy tình hình, có thể điều chỉnh liều dùng theo chức năng thận (urê, créatinine huyết, thanh thải créatinine : xem Chú ý đề phòng). Phải làm bilan

thận trọng khi tiến hành điều trị.

- Liên quan đến isoniazide : độc tính trên gan.

Trường hợp dùng chung với rifampicine, hoạt chất này có thể làm xuất hiện độc tính trên gan của isoniazide ; các chất gây cảm ứng men khác cũng có thể có cùng tác dụng (barbiturate, thuốc gây mê). Trong trường hợp này, nên xác định tốc độ acetyl hóa của bệnh nhân để có thể xác định liều thấp nhất có hiệu quả. Việc điều chỉnh liều nên được tính toán theo nồng độ trong huyết thanh được lấy ở giờ thứ 3 sau khi uống thuốc.

Nếu không thể xác định được liều tối ưu, nên sử dụng INH với liều tối đa là 5 mg/kg/ngày. Hơn nữa, nếu có phối hợp với rifampicine cần phải theo dõi thường xuyên chức năng gan : định lượng transaminase hàng tuần trong tháng đầu, sau đó là hàng tháng trong những tháng tiếp theo. Nếu lượng transaminase tăng quá 10 lần lượng bình thường, phải ngưng tạm thời hoặc vĩnh viễn isoniazide. Isoniazide cũng có thể gây các bệnh lý thần kinh ngoại biên, tuy nhiên rất hiếm. Cần đặc biệt kiểm tra thường xuyên các dấu hiệu thần kinh ở người nghiện rượu. Có thể sử dụng pyridoxine để phòng ngừa hoặc làm giảm các trường hợp hiếm bệnh lý thần kinh mà isoniazide gây ra.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :** nếu dùng éthambutol một mình thì không có chống chỉ định, nhưng nếu có phối hợp với isoniazide thì không được sử dụng trong những tháng đầu, trừ trường hợp bắt buộc phải sử dụng, trường hợp này phải phối hợp với liệu pháp vitamine. Tác dụng trên phôi thai của éthambutol khi có phối hợp với các thuốc kháng lao khác thì chưa được xác định rõ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Liên quan đến isoniazide :**

Không nên phối hợp :

- Carbamazépine : tăng hàm lượng carbamazépine trong huyết tương với các dấu hiệu quá liều, do ức chế sự chuyển hóa ở gan.
- Disulfirame : rối loạn cách cư xử và phối hợp động tác.

Cần thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc gây mê dạng bay hơi thuộc dẫn xuất halogène : làm tăng độc tính trên gan của isoniazide. Trong trường hợp phẫu thuật theo chương trình, do thận trọng, nên ngưng điều trị bằng isoniazide một tuần trước khi phẫu thuật và chỉ dùng thuốc trở lại sau đó 15 ngày.
- Glucocorticoïde (mô tả cho prednisolone) : giảm nồng độ isoniazide trong huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan và giảm sự chuyển hóa của glucocorticoïde. Cần theo dõi lâm sàng và sinh học.
- Kétoconazole : giảm nồng độ kétoconazole trong huyết tương. Nên dùng các thuốc này cách nhau ít nhất 12 giờ. Theo dõi nồng độ của kétoconazole và điều chỉnh liều nếu cần.
- Phénytoïne : quá liều phénytoïne do giảm sự chuyển hóa của chất này. Theo dõi lâm sàng chặt chẽ, định lượng phénytoïne trong huyết tương và điều chỉnh liều trong thời gian phối hợp với

isoniazide và sau khi ngưng dùng thuốc này.

- Pyrazinamide : phối hợp độc tính trên gan. Theo dõi lâm sàng và sinh học.
- Rifampicine (có thể mở rộng ra với các thuốc gây cảm ứng men khác) : tăng độc tính trên gan của của isoniazide do tăng tốc độ hình thành chất chuyển hóa có độc tính của isoniazide (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **Liên quan đến 2 hoạt chất chính :**

Cần thận trọng khi phối hợp :

- Muối và hydroxyde của nhôm : giảm sự hấp thu của éthambutol và isoniazide qua đường tiêu hóa ; dùng các thuốc này cách nhau ít nhất 2 giờ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Do éthambutol :

- Hiếm gặp :

Rối loạn ở mắt loại gây viêm dây thần kinh thị giác ở trục hoặc quanh trục, với giảm thị lực, ám điểm trung tâm hoặc loạn sắc đối với các màu xanh và màu đỏ (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Ngoại lệ :

Các rối loạn tiêu hóa khác nhau, chán ăn, phát ban da do dị ứng.

Tăng acide urique huyết, giảm bạch cầu.

Do isoniazide :

- Buồn nôn, nôn, đau thượng vị.
- Sốt, đau cơ, đau khớp, chán ăn.
- Độc gan.
- Độc thần kinh : có biểu hiện dị cảm, tăng động, cơn sáng khoái, mất ngủ, co giật, viêm thần kinh thị giác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nguyên tắc chung điều trị lao :

Việc điều trị lao phải tuân theo các nguyên tắc sau :

- việc điều trị phải được hướng dẫn và duy trì tốt cho đến khi có kết quả trực khuẩn lao nhiều lần âm tính (tiêu chuẩn xác định chắc chắn đã khỏi bệnh) ;
- dùng thuốc sau khi đã có các bằng chứng về vi khuẩn học xác nhận có lao và làm kháng sinh đồ ;
- hiệu lực điều trị được đảm bảo bằng việc phối hợp :
- 3 thuốc kháng lao (4 thuốc kháng lao nếu là lao cũ đã điều trị hay lao tái phát) có hiệu quả nhất uống một lần duy nhất cho đến khi có kết quả về kháng sinh đồ và trong ít nhất từ 2 đến 3 tháng, nhằm tránh xảy ra sự đề kháng thuốc nguyên phát,
- 2 thuốc kháng lao, tùy theo kết quả của kháng sinh đồ, nhằm tránh xảy ra sự đề kháng thuốc thu nhận ;

- thời gian điều trị phải liên tục, ít nhất trong 6 tháng nếu 2 tháng đầu điều trị tấn công có dùng rifampicine và pyrazinamide và trong 9 tháng nếu không dùng hai thuốc này.

**Liều lượng :**

Isoniazide : liều thông thường nếu không có định lượng nồng độ của thuốc trong máu :

- Người lớn : 5 mg/kg/ngày,
- Trẻ em : 10 mg/kg/ngày.

Ethambutol : liều thông thường là :

- Người lớn : 15-20 mg/kg/ngày, có thể nâng liều đến 25 mg/kg/ngày trong các trường hợp :
  - lao tái phát,
  - trực khuẩn Koch đề kháng với các thuốc kháng lao khác.

Chỉ dùng liều này trong một thời gian ngắn (dưới 2 tháng) theo chỉ định của bác sĩ và cần tăng cường theo dõi bệnh (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Suy thận :

Thanh thải créatinine (ml/phút)	Liều hàng ngày của éthambutol
> 100	15-20 mg/kg/ngày
< 70-100	15 mg/kg/ngày
70	10 mg/kg/ngày
khi làm thẩm phân	5 mg/kg/ngày
ngày làm thẩm phân	7 mg/kg

Trong trường hợp này, nên điều chỉnh liều sau khi định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

- Trẻ em : 25-30 mg/kg/ngày.

Phối hợp Dexambutol-INH : khi dùng liều hàng ngày nên lưu ý đến mức độ suy thận, giai đoạn điều trị và định lượng nồng độ isoniazide 3 giờ sau khi uống thuốc để phân biệt bệnh nhân có tốc độ acétyl hóa nhanh hay chậm. Có thể kê toa hai thuốc riêng biệt nhau.

**QUÁ LIỀU**

- Đối với éthambutol, không có dấu hiệu ngộ độc cấp tính. Trường hợp có ngộ độc, éthambutol có thể được thẩm tách.

- Đối với INH, liều gây chết trên 200 mg/kg.

Các dấu hiệu ngộ độc ban đầu bao gồm : buồn nôn, chóng mặt, rối loạn thị giác, ảo giác, có thể dẫn đến hôn mê với co cứng, giảm oxy-mô, nhiễm acide, cétone-niêu và tăng đường huyết.

Xử trí cấp cứu : rửa dạ dày, hồi sức tim mạch và hô hấp, dùng thuốc chống co giật và pyridoxine (20 mg cho mỗi lần dùng một liều 100 mg INH), điều trị nhiễm acide, làm thẩm tách để thanh

lọc máu.

## **BẢO QUẢN**

Tránh ẩm.

## **147. DI-ANTALVIC**

ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nang : hộp 20 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Dextropropoxyphène chlorhydrate	30 mg
Paracétamol	400 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Đau vừa phải hoặc đau dữ dội và/hoặc không đáp ứng với các thuốc giảm đau ngoại biên.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tăng cảm với dextropropoxyphène và/hoặc paracétamol.
- Suy thận nặng.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Suy gan.
- Phụ nữ cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Có nguy cơ bị lệ thuộc thuốc khi dùng lâu dài và khi dùng với liều cao hơn liều khuyến cáo.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Không dùng cho bệnh nhân có khuynh hướng tự tử, bệnh nhân được điều trị với thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc gây ức chế hệ thần kinh trung ương.

Cảnh giác các đối tượng điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy về nguy cơ bị buồn ngủ và chóng mặt.

Không dùng quá liều chỉ định và tránh uống rượu.

Không dùng lâu dài. Không dùng cùng lúc với các thuốc chứa paracétamol khác.



## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Nếu cần thiết có thể dùng trong thời kỳ có thai nhưng không nên dùng kéo dài (có nguy cơ gây hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh) và tuân theo liều khuyến cáo.

### **Lúc nuôi con bú :**

Thuốc qua được sữa mẹ. Vài trường hợp giảm trương lực và ngưng thở đã được ghi nhận ở trẻ bú mẹ có dùng dextropropoxyphène với liều điều trị.

Không dùng cho phụ nữ nuôi con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Các chất đối kháng morphine : giảm tác dụng giảm đau của morphine và nguy cơ gây hội chứng cai thuốc.

Không nên phối hợp :

- Carbamazepine : tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương với các dấu hiệu quá liều.

Theo dõi lâm sàng và có thể giảm liều carbamazepine.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến dextropropoxyphène :

- Buồn nôn, nôn.

- Hiếm hơn : táo bón, đau bụng, nổi ban, nhức đầu, suy nhược, sáng chói, rối loạn thị giác nhẹ, chóng mặt, buồn ngủ, mất định hướng, hạ đường huyết, viêm gan tắc mật.

Liên quan đến paracétamol :

- Tai biến dị ứng da : hiếm gặp phát ban với ban đỏ hoặc nổi mào đay. Phải ngưng thuốc ngay.

- Rất hiếm khi gây giảm tiểu cầu.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc dành cho người lớn.

Nên dùng thuốc trong bữa ăn, uống với nhiều nước. Chia các liều cách nhau ít nhất 4 giờ.

Trung bình : 4 viên/ngày ; tối đa 6 viên/ngày trong các trường hợp đau khó trị.

Người bị suy thận (hệ số thanh thải créatinine < 30 ml/phút) : dùng các liều cách nhau ít nhất 8 giờ.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng lâm sàng :

- Do paracétamol : buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao, đau bụng, thường xuất hiện trong 24 giờ đầu. Quá liều  $\geq 10$  g (150 mg/kg cân nặng ở trẻ em) có thể gây hủy tế bào gan, có thể dẫn đến hoại tử hoàn toàn không hồi phục, với biểu hiện suy chức năng gan, toan chuyển hóa, bệnh não có thể dẫn đến hôn mê và chết. Transaminase ở gan tăng, bilirubine tăng, prothrombine giảm.

- Do dextropropoxyphène :

Rối loạn tri giác, đến lơ mơ và hôn mê.

Buồn nôn, nôn, đau bụng, ức chế hô hấp có thể dẫn đến khó thở, ngưng thở.  
Co đồng tử, co giật, nói sảng, tím tái, trụy tim mạch và chết do tim ngừng đập.

Xử trí cấp cứu : trong bệnh viện :

Rửa ruột và cho uống than hoạt tính.

Dùng N-acétylcystéine, thuốc giải độc paracétamol, tiêm tĩnh mạch hoặc uống nếu có thể trước giờ thứ 10, và dùng naloxone, thuốc giải độc của dextropropoxyphène.

Giúp thở.

Không dùng thuốc hồi sức cũng như thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương vì có thể gây các cơn co giật chết người.

## 148. DIAMICRON

LES LABORATOIRES SERVIER

viên nén bẻ được 80 mg : hộp 60 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Gliclazide	80 mg
(Lactose)	

### DƯỢC LỰC

Sulfamide hạ đường huyết phát minh tại Pháp.

Về phương diện dược lý, Diamicron có hai tác động độc lập nhau : tác động trên sự chuyển hóa và tác động đặc biệt trên hệ vi mạch.

Tác động trên sự chuyển hóa :

Diamicron là thuốc gây kích thích bài tiết insuline và làm tăng tác dụng gây bài tiết insuline của glucose.

Diamicron làm tăng đáp ứng ở tụy và gây bài tiết insuline ở pha sớm khi có thức ăn vào cơ thể.

Diamicron do đó làm giảm đường huyết sau các bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường, được ghi nhận qua các kết quả khảo sát đường huyết liên tục, theo chu kỳ và kết quả định lượng đường huyết sau các bữa ăn.

Nguy cơ gây tụt đường huyết được xem là rất thấp do Diamicron gây hạ đường huyết từ từ và

thời gian bán hủy sinh học trung bình (12 giờ) cho phép dùng 2 liều một ngày.

Tác động trên hệ vi mạch :

- Ở động vật :

Diamicron ngăn ngừa sự hình thành huyết khối, tác động lên một trong những cơ chế gây bệnh trên hệ vi mạch ở bệnh nhân đái tháo đường :

- làm chậm sự xuất hiện huyết khối ở thành mạch máu ;
- làm chậm sự tiến triển của cục huyết khối vốn là nguyên nhân gây tắc mạch hoàn toàn ;
- làm giảm đáng kể thời gian kéo dài của chứng huyết khối ;
- làm tăng tốc độ biến mất của cục huyết khối.

Diamicron can thiệp lên ba tác nhân chủ yếu của sự hình thành cục huyết khối :

- lên tiểu cầu :

Diamicron làm giảm đáng kể sự kết dính tiểu cầu lên thành mạch và cản trở sự hình thành nút tiểu cầu, giai đoạn đầu của sự hình thành cục huyết khối ;

- lên sợi fibrine :

Diamicron làm tăng sự tiêu giải sợi fibrine ở thành mạch và ngăn cản sợi fibrine lưu lại dai dẳng trên thành mạch ;

- lên sự tấn công của adrénaline :

Diamicron làm bình thường hóa sự nhạy cảm của mạch máu đối với adrénaline và cản trở sự tấn công của adrénaline vốn đặc biệt có hại đối với mạch máu của bệnh nhân đái tháo đường.

- Ở người :

- đã có kết luận trên lâm sàng về tác dụng làm giảm sự kết dính và kết tập của tiểu cầu, Diamicron làm chậm tốc độ kết tập của tiểu cầu, bình thường hóa hoạt động tiêu giải sợi fibrine ở nội mô của bệnh nhân đái tháo đường tít 1 lẫn tít 2 ;

- trong bệnh võng mạc do đái tháo đường, một nghiên cứu có kiểm soát dài hạn đã được thực hiện so sánh với các thuốc giảm đường huyết cổ điển. Nghiên cứu này cho thấy rằng, khi đạt được cùng một tình trạng cân bằng đường huyết, có sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê và kết luận rằng Diamicron làm chậm sự tiến triển của bệnh võng mạc do đái tháo đường, ở giai đoạn chưa phát triển nhiều ;

- trong bệnh thận do đái tháo đường, dùng lâu dài Diamicron không làm thay đổi chức năng thận đang ở mức bình thường hoặc ổn định và đồng thời làm giảm đáng kể protéine niệu, song song với tác động kiểm tra tốt mức huyết áp và đường huyết.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Diamicron được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 đến 6 giờ. Ở người, gắn kết với protéine huyết tương là 94,2%.

Thời gian bán hủy sinh học trung bình của gliclazide trong khoảng 12 giờ ở người, do đó Diamicron có thể được dùng 2 lần trong ngày nhằm đạt được hiệu quả tốt nhất.

Gliclazide được chuyển hóa mạnh : chất chuyển hóa chính ở máu chiếm 2 đến 3% liều uống vào

và không có tác động hạ đường huyết nhưng có những tác động huyết sinh học.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận : dưới 1% liều uống vào được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Diamicron được dùng cho tất cả bệnh nhân đái tháo đường cần điều trị bằng thuốc uống : đái tháo đường không có nhiễm toan cétone hay nhiễm toan acide lactique, đái tháo đường tít 2 ở người trưởng thành và người lớn tuổi khi sự kiểm soát đường huyết không đạt được bằng chế độ ăn kiêng đơn thuần.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Đái tháo đường ở trẻ em, đái tháo đường khởi phát lúc trẻ.
- Nhiễm toan, nhiễm cétone nặng.
- Hôn mê hay tiền hôn mê do đái tháo đường.
- Suy thận nặng.
- Suy gan nặng.
- Tiền sử bị dị ứng đã biết với sulfamide.
- Phối hợp với miconazole dạng viên (xem Tương tác thuốc : nguy cơ bị hạ đường huyết).
- Phụ nữ có thai : xem Lúc có thai.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Dùng Diamicron vẫn phải theo chế độ ăn kiêng ít năng lượng và (hoặc) ít glucide.
- Phải thực hiện đều đặn các kiểm tra sinh học thông thường như kiểm tra đường huyết lúc đói và sau khi ăn, đường niệu trong 24 giờ.
- Trường hợp có can thiệp phẫu thuật hoặc các nguyên nhân khác cản trở thuốc phát huy tác dụng, cần dự trữ insuline để cấp cứu.

Hạ đường huyết :

Hạ đường huyết trung bình hoặc nặng, kể cả hôn mê, có thể xảy ra trong trường hợp :

- Dùng thuốc không đúng chỉ định, trong đái tháo đường chỉ cần kiểm soát bằng chế độ ăn kiêng ;
- Ngộ độc do dùng thuốc quá liều, nhất là ở người già ;
- Dinh dưỡng không đầy đủ hoặc mất cân bằng về hydrate carbone ;
- Suy thận và (hoặc) suy gan đã được xác nhận hoặc kiểm tra bằng các xét nghiệm sinh học. Tuy nhiên, trong các khảo sát lâm sàng dài hạn, Diamicron có thể được dùng với liều chia nhỏ ra ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận và không làm trầm trọng thêm tình trạng này.

Để tránh việc hạ đường huyết :

- Nên bắt đầu điều trị đái tháo đường tít 2 bằng một giai đoạn áp dụng chế độ ăn kiêng ít glucide và ít năng lượng, thường xuyên kiểm tra đường huyết lúc đói và sau khi ăn, nếu được thì chỉ dùng chế độ ăn kiêng để điều trị ;
- Cũng nên chú ý đến tuổi tác của bệnh nhân ; ở người già, tuổi càng cao thì khả năng bị hạ

đường huyết càng lớn và khả năng kiểm soát bằng chế độ ăn kiêng càng thấp ;

- Khi kê toa, liều phải được nâng từ từ và thật thận trọng trong những ngày đầu điều trị, theo dõi đường huyết lúc đói và sau khi ăn cũng như đường niệu trong 24 giờ.

Do đó việc đánh giá lại liều lượng có thể là cần thiết :

- Trường hợp có biểu hiện hạ đường huyết trung bình hoặc nhẹ (đổ mồ hôi, xanh tái, đói cồn cào, tim đập nhanh, bất ổn) : trước tiên cần cho bệnh nhân ngậm đường, sau đó đánh giá lại chế độ tiết thực hoặc điều trị tùy theo nguyên nhân, có thể giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc ;

- Trường hợp hạ đường huyết nặng (xem Quá liều) ;

- Trường hợp đường huyết vẫn còn cao, tăng liều từ từ và nếu vẫn không kiểm soát được, có thể tạm thời sử dụng insuline.

### **LÚC CÓ THAI**

Chống chỉ định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Hạ đường huyết nặng (hôn mê) được ghi nhận khi phối hợp một vài loại sulfamide hạ đường huyết (glibenclamide, gliclazide) với miconazole dạng uống. Do đó chống chỉ định phối hợp Diamicron với thuốc này.

Hạ đường huyết cũng được báo cáo trong những trường hợp :

tăng tác động hạ đường huyết gây ra bởi các thuốc kháng viêm không stéroide (đặc biệt là các salicylate), sulfamide kháng khuẩn, coumarine, IMAO, thuốc ức chế bêta, diazépam, tétracycline, perhexiline maléate, chloramphénicol, clofibrate. Uống rượu cũng có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết.

- Các barbiturate có thể làm giảm tác động của Diamicron.

- Một vài thuốc (corticoide, thuốc lợi tiểu, estroprogestatif) có thể làm mất cân bằng đường huyết trong chiều hướng làm tăng đường huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Phản ứng da-niêm mạc, đặc biệt là ngứa, phát ban, nổi mề đay. Các triệu chứng này sẽ giảm dần và biến mất vài ngày sau khi ngưng điều trị.

Mặc dầu một vài trường hợp viêm da có bọt nước (hội chứng Lyell) được ghi nhận khi dùng sulfamide hạ đường huyết, tuy nhiên đối với Diamicron, cho đến nay không có trường hợp nào được ghi nhận.

- Rối loạn tiêu hóa rất hiếm khi xảy ra : buồn nôn, mửa, đau dạ dày, tiêu chảy, táo bón. Các rối loạn này sẽ giảm rất nhiều nếu dùng thuốc trong các bữa ăn.

- Rối loạn ở gan : rất hiếm khi gặp vàng da tắc mật do dị ứng với sulfamide hạ đường huyết : cho đến nay, chưa có trường hợp nào được ghi nhận với Diamicron.

- Rối loạn ở máu, thường hồi phục khi ngưng điều trị : các rối loạn này ngoại lệ có thể xảy ra ở những bệnh nhân nhạy cảm với sulfamide : giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt hoặc giảm bạch cầu, thiếu máu.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong tất cả các dạng đái tháo đường không kiểm soát được bằng chế độ ăn kiêng đơn thuần.

Đái tháo đường ở người béo phì :

Trong đa số trường hợp : 2 viên mỗi ngày chia làm 2 lần.

Đối với Diamicon, liều dùng có thể linh động và có thể thích nghi trong mọi trường hợp :

- 1 viên trong đái tháo đường nhẹ ;
- 3 viên trong đái tháo đường nặng hơn.

Trường hợp điều trị thay thế, ngưng thuốc đã được chỉ định trước đó và sau đó chỉ định dùng Diamicon.

Việc ổn định đường huyết có liên quan đến việc sụt cân. Trường hợp không ổn định được đường huyết, cần kiểm tra lại chế độ tiết thực có được chấp hành tốt không, và tùy tình hình có thể điều chỉnh lại liều dùng Diamicon.

Đái tháo đường ở người có trọng lượng bình thường, không phụ thuộc insuline :

Áp dụng chế độ ăn kiêng, sau đó chỉ định dùng Diamicon. Trong đa số trường hợp : 2 viên mỗi ngày chia làm 2 lần.

Đối với Diamicon, liều dùng có thể linh động và có thể thích nghi trong mọi trường hợp :

- 1 viên trong đái tháo đường nhẹ ;
- 3 viên trong đái tháo đường nặng hơn, ngoại lệ có thể tăng đến 4 viên.

Trường hợp điều trị thay thế, ngưng thuốc đã được chỉ định trước đó và sau đó chỉ định dùng Diamicon.

Ở những bệnh nhân rất khó ổn định lại đường huyết, có thể nghĩ rằng đái tháo đường đã ở tình trạng rất xấu, cần dùng đến insuline.

## **QUÁ LIỀU**

Vô tình hay cố ý dùng thuốc quá liều chủ yếu đưa đến các biểu hiện hạ đường huyết.

Trong các trường hợp nặng, nếu có biểu hiện mù mờ ý thức : phải dùng ngay lập tức dung dịch đường ưu trương 10% hoặc 30% bằng đường tĩnh mạch, sau đó đưa bệnh nhân nhập viện.

## **149. DIANE-35**

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

Viên nén : vỉ 21 viên có ghi ngày để nhớ - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cyproterone acetate	2 mg
Ethinylestradiol	0,035 mg

### **DƯỢC LỰC**

Chất cyproterone acetate có trong Diane-35 ức chế ảnh hưởng của androgens cũng được sản xuất trong cơ thể phụ nữ. Vì vậy, có thể điều trị những bệnh mà nguyên nhân của nó là do hoặc tăng sản xuất androgens hoặc do nhạy cảm đặc biệt với hormone này.

Khi dùng Diane-35, tình trạng tăng chức năng của tuyến bã nhờn sẽ giảm đi. Tình trạng này đóng vai trò quan trọng cho sự phát bệnh mụn trứng cá và tăng tiết bã nhờn. Điều này đưa đến kết quả là chữa lành các ban trứng cá đang có thường sau khi điều trị 3-4 tháng. Tình trạng lông tóc nhờn quá mức sẽ biến mất sớm hơn. Rụng lông tóc thường kèm với tăng tiết bã nhờn cũng giảm đi. Điều trị bằng Diane-35 được chỉ định cho phụ nữ tuổi sinh đẻ có biểu hiện nhẹ của chứng rậm lông, và đặc biệt là có tăng nhẹ lông ở mặt; tuy nhiên phải sau vài tháng thì kết quả điều trị mới rõ. Ngoài tác dụng kháng androgen, cyproterone acetate cũng có tác dụng rõ của progesteron. Vì vậy, dùng đơn thuần cyproterone acetate sẽ dẫn đến rối loạn chu kỳ kinh nguyệt. Điều này có thể tránh được bằng cách kết hợp với ethinylestradiol trong Diane-35. Hiệu quả này vẫn giữ được miễn là việc dùng thuốc phải theo chu kỳ như trong hướng dẫn sử dụng thuốc. Trong thời gian điều trị bằng Diane-35, sự rụng trứng sẽ không xảy ra, vì vậy có thể ngừa thai. Do đó việc dùng đồng thời một nội tiết tố hoặc những thuốc ngừa thai khác là không cần thiết.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị những bệnh phụ thuộc androgen ở phụ nữ, như mụn trứng cá, đặc biệt các dạng rõ và các dạng có kèm với tăng tiết bã nhờn hoặc kèm viêm, hoặc có tạo thành các cục (trứng cá sần mụn mủ, mụn trứng cá cục nang), rụng tóc androgen di truyền và các dạng nhẹ của chứng rậm lông.

Nếu chứng rậm lông chỉ mới xuất hiện gần đây hoặc trở nên nặng hơn tới một mức đáng kể, cần tìm hiểu rõ nguyên nhân để có hướng điều trị thích hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có thai, cho con bú, rối loạn chức năng gan, vàng da hoặc ngứa kéo dài trong lần có thai trước, hội chứng Dubin-Johnson, hội chứng Rotor, tiền sử hay hiện tại đang bị u gan,, tiền sử hay hiện tại đang có quá trình huyết khối tắc mạch ở động mạch hay tĩnh mạch và các tình trạng thuận lợi cho sự phát triển các bệnh này (ví dụ các rối loạn của hệ thống đông máu với khuynh hướng hay tạo huyết khối, các bệnh tim rõ rệt), thiếu máu hồng cầu hình liềm, đã điều trị hay đang có ung thư vú hoặc ung thư nội mạc tử cung, tiểu đường nặng với các thay đổi mạch máu, các rối

loạn chuyển hóa lipid, tiền sử nhiễm herpes lúc mang thai, xơ cứng tai với tình trạng nặng hơn lúc mang thai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp : tiểu đường, tăng huyết áp, dẫn tĩnh mạch, xơ cứng tai, bệnh xơ cứng rải rác, động kinh, rối loạn chuyển hóa porphyrin, co cứng cơ, múa giật loại thông thường. Trong những trường hợp này, cũng như khi có tiền sử viêm tĩnh mạch, hay khuynh hướng tiểu đường, chỉ dùng Diane-35 dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ.

#### **Lý do để ngưng dùng Diane-35 tức thì :**

Các cơn đau nửa đầu xuất hiện lần đầu, các cơn nhức đầu dữ dội bất thường xảy ra thường xuyên hơn, các rối loạn đột ngột về nhận thức (ví dụ rối loạn thị giác và thính giác), dấu hiệu đầu tiên của viêm tắc tĩnh mạch hoặc huyết khối nghẽn mạch (ví dụ đau bất thường hay sưng căng chân, đau như đâm khi hít thở hay khi ho mà không có lý do rõ ràng), cảm giác đau hoặc tức ngực ; trong khi chờ phẫu thuật (6 tuần chuẩn bị trước đó), tình trạng bất động (ví dụ sau tai nạn). Trong tất cả các trường hợp trên có sự gia tăng nguy cơ tạo huyết khối. Các lý do khác để ngưng thuốc là : xuất hiện vàng da, viêm gan khởi phát, ngứa toàn thân, các cơn động kinh gia tăng, huyết áp tăng đáng kể, thai kỳ.

#### **Ghi chú đặc biệt :**

Không dùng Diane-35 cho nam giới.

Theo các hiểu biết hiện nay, có sự kết hợp giữa việc dùng các chế phẩm phối hợp progesteron-estrogen với nguy cơ gia tăng bệnh lý huyết khối tắc tĩnh mạch và động mạch là không thể loại trừ.

Nguy cơ tương đối của huyết khối động mạch (ví dụ : đột quỵ, nhồi máu cơ tim) sẽ càng tăng thêm khi có hút thuốc lá nhiều, tuổi cao và dùng đồng thời thuốc ngừa thai uống.

Ở những trường hợp hiếm u lành của gan và ngay cả những trường hợp rất hiếm u ác tính của gan, ở một số ca lẻ tẻ, dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng nguy hiểm đến tính mạng, có thể xảy ra sau khi dùng các chất nội tiết tố. Thầy thuốc phải được thông báo về việc xảy ra của những cơn đau bụng trên bất thường mà không giảm ngay trong thời gian ngắn.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Barbiturates, phenylbutazone, hydantoins, rifampicin, ampicillin làm giảm tác dụng của Diane-35. Nhu cầu dùng thuốc trị tiểu đường dạng uống hay insulin có thể thay đổi khi dùng phối hợp với Diane-35.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trường hợp hiếm, có thể xảy ra nhức đầu, đau dạ dày, buồn nôn, cảm giác căng vú, thay đổi thể trọng và tình dục, hoặc trầm cảm.

Ở phụ nữ dễ mắc bệnh, dùng lâu dài Diane-35 đôi khi có thể gây ra những mảng màu hơi nâu trên mắt và những mảng này sẽ rõ hơn nếu tiếp xúc lâu với ánh nắng mặt trời. Do đó những phụ nữ có khuynh hướng này nên tránh ở ngoài nắng quá lâu.



Trường hợp riêng lẻ được báo cáo có kém dung nạp với kính sát trùng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trước khi bắt đầu dùng Diane-35, cần phải thực hiện khám kỹ về nội khoa tổng quát, về phụ khoa (kể cả khám vú và làm phết tế bào cổ tử cung) và cần phải ghi nhận cẩn thận tiền sử gia đình.

Ngoài ra, tình trạng rối loạn hệ thống đông máu phải được loại trừ nếu có bất kỳ người nào trong gia đình đã có bệnh lý huyết khối tắc mạch (ví dụ huyết khối tĩnh mạch sâu, đột quỵ, nhồi máu cơ tim) từ lúc tuổi trẻ. Có thai cũng phải loại trừ. Để thận trọng, nên thực hiện khám kiểm tra khoảng mỗi 6 tháng khi điều trị lâu dài với Diane-35.

Bắt đầu điều trị :

Đợi đến kỳ kinh kế. Bắt đầu dùng thuốc vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh (= ngày đầu tiên có kinh).

Chu kỳ đầu tiên sẽ hơi ngắn hơn thường lệ, những chu kỳ sau đó sẽ kéo dài 4 tuần.

Dùng vỉ thuốc có ghi ngày để nhớ :

Lấy viên thuốc đầu tiên ra khỏi vỉ ở phần được đánh dấu với ngày tương ứng trong tuần (ví dụ : "thứ 2" tương ứng với ngày thứ 2 trong tuần), ấn viên thuốc ra ngoài qua lớp giấy nhôm, và nuốt nguyên viên thuốc với một ít nước. Uống thuốc vào giờ nào trong ngày không quan trọng, nhưng một khi đã chọn một thời điểm đặc biệt, thường là sau ăn sáng hay ăn tối, thì nên dùng thuốc đúng vào thời điểm đó của mỗi ngày.

Mỗi ngày 1 viên trong 21 ngày :

Từ ngày thứ nhì, mỗi ngày phải uống 1 viên thuốc theo hướng mũi tên trên vỉ thuốc cho đến hết vỉ. Nếu quên không chắc là đã uống hay chưa viên thuốc của ngày đó, chỉ cần nhìn trên vỉ thuốc sẽ biết ngay.

7 ngày không uống thuốc :

Sau khi uống hết 21 viên, có 7 ngày không uống thuốc, trong thời gian này sẽ xảy ra xuất huyết giống kinh nguyệt.

Tiếp tục điều trị :

Sau thời gian nghỉ 7 ngày, sẽ dùng thuốc trở lại với vỉ thuốc kế tiếp, bất kể kinh đã hết hay vẫn còn (thường đã hết kinh).

Tóm lại, việc dùng thuốc theo một qui trình đơn giản là 3 tuần uống thuốc, 1 tuần không uống thuốc, và mỗi vỉ thuốc mới sẽ bắt đầu vào ngày trong tuần giống như đối với vỉ thuốc cũ.

### **Chú ý :**

- Uống thuốc không đều, ói mửa hay rối loạn tiêu hóa với tiêu chảy, rối loạn chuyển hóa rất hiếm khi xảy ra hoặc dùng kéo dài đồng thời với một số thuốc khác (xem Tương tác thuốc) có thể ảnh hưởng đến tác dụng ngừa thai (triệu chứng đầu tiên là xuất huyết giữa chu kỳ). Các thuốc nhuận trường nhẹ không làm giảm tác dụng của thuốc.

- Thời gian sử dụng : Thời gian sử dụng thuốc tùy thuộc vào độ nặng của bệnh cảnh lâm sàng ;

thông thường nên điều trị nhiều tháng. Nên uống Diane-35 ít nhất 3 đến 4 tháng sau khi giảm triệu chứng. Nếu bệnh tái phát nhiều tuần hoặc nhiều tháng sau khi ngưng thuốc, có thể dùng lại Diane-35.

- Nếu xảy ra xuất huyết giữa chu kỳ : Nếu xảy ra xuất huyết "không theo lịch" trong thời gian uống Diane-35 thì không được ngưng uống thuốc. Xuất huyết nhẹ thường sẽ tự ngưng. Tuy nhiên, nếu xuất huyết nặng giống như hành kinh thì nên hỏi ý kiến bác sĩ

- Nếu quên uống thuốc vào giờ thường lệ, phải uống viên thuốc này trong vòng 12 giờ. Nếu đã hơn 12 giờ so với giờ uống thuốc hàng ngày và nếu bị nôn ói hoặc tiêu chảy, phải tiếp tục uống viên thuốc khác trong vỉ vào giờ thường lệ để tránh xảy ra xuất huyết sớm do ngưng thuốc trong chu kỳ này. Tuy nhiên, cùng lúc này, biện pháp ngừa thai không dùng nội tiết tố (ngoại lệ : phương pháp tính theo chu kỳ và phương pháp theo dõi nhiệt độ) cần được áp dụng thêm cho đến khi dùng hết vỉ thuốc này, để ngăn ngừa có thai xảy ra. Đây là lý do bắt buộc để ngưng dùng Diane-35.

Sau khi dùng hết vỉ thuốc, có khoảng thời gian 7 ngày không uống thuốc và lúc này xuất huyết xảy ra như thường lệ.

Nếu không xảy ra xuất huyết, cần chắc chắn phải không có thai mới tiếp tục dùng thuốc.

## 150. DIAPHYLLIN

GEDEON RICHTER

dung dịch tiêm 240 mg/5 ml (4,8%) : ống 5 ml, hộp 5 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống 5 ml	
Aminophylline	240 mg

### DƯỢC LỰC

Diaphyllin làm dễ dàng sự vận chuyển ion  $Ca^{2+}$  từ bào tương vào khoang gian bào, kết quả là giãn tế bào cơ, làm mất sự co thắt phế quản, sự thông khí phế nang được phục hồi. Nhờ hoạt tính giãn cơ, Diaphyllin làm tăng nhịp thở và độ sâu của nhịp thở, đó là kết quả của sự kích thích trung tâm vagus và trung tâm vận mạch. Nhờ tác dụng trực tiếp lên tim, Diaphyllin cải thiện được tuần hoàn mạch vành. Song song với sự tăng áp suất bơm máu, sự lọc cầu thận cũng tăng. Diaphyllin làm tăng thể tích nước tiểu bằng cách làm tăng sự bài tiết  $Na^+$  và  $Cl^-$ .

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị hen tim và hen phế quản, viêm phế quản co thắt, viêm phế quản mạn, suy tim mất bù, khó thở kịch phát ban đêm, đau thắt ngực khi gắng sức, bloc nhĩ-thất kháng với atropin phát triển trên cơ sở thiếu máu cục bộ, làm tạm ngưng tác dụng của dipyridamol, tình trạng phù, rối loạn tuần hoàn não do vữa xơ động mạch, rối loạn vi tuần hoàn do cao huyết áp, chứng đi tập tễnh cách hồi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhồi máu cơ tim vừa mới xảy ra, loạn nhịp tim, bệnh loét.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Hàm lượng điều trị của Diaphyllin trong huyết tương là 5-20 mg/ml. Do tác dụng trực tiếp kích thích tim và thần kinh, Diaphyllin chỉ có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, nhưng phải tiêm rất chậm.

- Trong trường hợp thiếu niệu, nên giảm liều. Trong thời gian dùng thuốc, khoảng thời gian ngủ có thể giảm. Nếu tiêm ra ngoài tĩnh mạch hay tiêm trong động mạch, thuốc có thể làm hư hoại mô trầm trọng, thậm chí hoại tử. Trong trường hợp rung nhĩ mạn tính, việc dùng thuốc phải được theo dõi thận trọng do có nguy cơ nghẽn mạch. Trong trường hợp người có huyết áp không ổn định, nên dùng Diaphyllin dưới dạng truyền dịch chậm, nhưng phải kiểm soát huyết áp.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi phối hợp :

- Các dẫn xuất khác của theophyllin hay purine (có thể gây ra những phản ứng không mong muốn).
- Các thuốc chống cao huyết áp (có thể gây ra hạ huyết áp).
- Các thuốc cường giao cảm, các xanthine khác (dùng song song có thể làm tăng độc tính của thuốc).
- Các thuốc phong bế thụ thể H<sub>2</sub> (làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương).
- Diaphyllin có thể làm ngưng tác dụng của diazepam.

Thuốc có tương kỵ hóa học với các hợp chất sau : cephalothin, chlorpromazine, codein, corticotropin, dimenhydrinate, doxapram, dihydralazine, tetracycline dùng trong vòng một giờ, pethidine, phenytoin, prochlorperazine edysilate, promazine hydrochloride, promethazine hydrochloride, vancomycin.

Thuốc có tương kỵ vật lý với những hợp chất sau đây : adrenaline, anileridine phosphate, acid ascorbic, chloramphenicol, chlortetracycline, doxycycline, erythromycin, hyaluronidase, levorphanol, methicillin, morphine, noradrenaline, novobiocin, nitrofurantoin, oxacillin, penicillin lactate, Ringer-lactate, phenobarbital, procain dùng trong vòng 24 giờ, succinylcholine, sulfadiazine, sulfafurazole, diethanolamine, thiopentone, vitamin E, muối warfarin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mặt đỏ bừng, nhức đầu, buồn nôn, mất ngủ, đánh trống ngực, kinh giật, protein niệu và huyết niệu, kích động, ban xuất huyết, rối loạn tiêu hóa, bồn chồn, co giật, lo âu, khó thở, tăng thông khí phổi, hạ huyết áp, trụy mạch, loạn nhịp tim, đột tử.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tiêm chậm 240 mg (1 ống) mỗi ngày, chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15°C đến 30°C.

## **151. DIARSED**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên bao : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diphénoxybate	2,5 mg
Atropine	0,025 mg

### **DƯỢC LỰC**

Diphénoxybate là một chất chống tiêu chảy kiểu morphine, tác động trên vận động tính của ruột.

Atropine, với hàm lượng trong công thức, không có tác dụng chống tiêu chảy, nhưng được kết hợp với diphénoxybate nhằm tránh lệ thuộc diphénoxybate.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau 2 giờ. Thời gian bán hủy trong huyết tương : 2 giờ 50.

Thải trừ chủ yếu qua phân và một phần qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa kết hợp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng tiêu chảy cấp và mạn do tăng nhu động ruột. Điều trị này không thay thế cho một liệu pháp bù nước và các chất điện giải khi cần thiết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Liên quan đến atropine :

Glaucome góc đóng, nguy cơ bị bí tiểu do rối loạn niệu đạo-tuyến tiền liệt.

Liên quan đến diphénoxylate :

- Không dùng cho trẻ dưới 30 tháng.
- Đợt cấp của viêm đại tràng xuất huyết.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên kiểm tra độ nhạy cảm của từng cá nhân với diphénoxylate, biểu hiện bằng hiện tượng ngủ gà.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Diphénoxylate có thể làm nặng thêm các tác dụng ức chế thần kinh trung ương của các thuốc barbiturate, thuốc bình thần, rượu...

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn, nôn, căng trướng bụng, đau đầu, phát ban ngoài da, khô miệng (do atropine), và ngủ gà (do diphénoxylate) có thể xuất hiện khi dùng với liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :**

Tiêu chảy cấp : liều khởi đầu là 2 viên, sau đó cứ mỗi lần đi phân lỏng uống thêm 1 viên (tối đa 8 viên/ngày).

Tiêu chảy mạn : 1-2 viên/ngày.

**Trẻ em trên 30 tháng :** 2,5 mg/5 kg/ngày hay 1-4 viên/ngày.

### **BẢO QUẢN**

Nơi khô mát.

## **152. DICLOBERL**

BERLIN CHEMIE

c/o SAGOPHA

viên nén tan trong ruột 50 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diclofénac sodique	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Diclofénac là một thuốc kháng viêm không stéroïde thuộc dẫn xuất của acide phénylacétique,

nhóm acide carboxylique vòng có các tác động :

- Kháng viêm, giảm đau, hạ sốt.
- Ức chế tổng hợp prostaglandine.
- Ức chế kết tập tiểu cầu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các thông số dược động học không thay đổi theo tuổi.

Hấp thu :

Diclofénac được nhanh chóng hấp thu hoàn toàn qua đường uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được là 1,5 mg/l hai giờ sau khi uống.

Phân bố :

Gắn 99,7% với protéine huyết tương. Diclofénac đi vào được hoạt dịch.

Thời gian bán hủy thải trừ từ hoạt dịch là 3-6 giờ.

Chuyển hóa và bài tiết :

Ở người chất chuyển hóa chủ yếu là phức chất 4'-hydroxydiclofénac. Bài tiết 20-30% liều dùng qua nước tiểu. Có 3 chất chuyển hóa khác được bài tiết 10-20% trong nước tiểu và với một tỷ lệ thấp qua đường mật.

90% lượng thuốc uống vào được bài tiết trong 96 giờ đầu sau khi uống. 0,7% lượng thuốc uống vào được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 5-10% dưới dạng diclofénac kết hợp, 50% dưới dạng phức hợp hydroxyl hóa kết hợp.

Độ thanh thải huyết tương là 263 ml/phút.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Viêm khớp cấp (kể cả bệnh thống phong).
- Viêm khớp mãn nhất là viêm khớp dạng thấp (viêm đa khớp mãn tính).
- Viêm khớp đốt sống cứng khớp (bệnh Bechterew) và các bệnh viêm cột sống khác do thấp.
- Tình trạng kích thích trong các bệnh thoái hóa khớp và cột sống.
- Tình trạng viêm, sưng, đau phần mềm sau chấn thương sau phẫu thuật.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với diclofénac.
- Rối loạn về tạo máu.
- Loét dạ dày, ruột.
- 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Trẻ em.
- Quá mẫn đối với sulfite (dạng tiêm).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ có thai trong 6 tháng đầu thai kỳ, phụ nữ cho con bú, cho các bệnh nhân bị suy thận, suy gan, suy tim, hen suyễn, nhiễm trùng mãn tính đường hô hấp, cao huyết áp, quá mẫn với các loại thuốc giảm đau.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc lợi tiểu : giảm tác dụng thuốc lợi tiểu.

Thuốc chống cao huyết áp : giảm tác dụng hạ huyết áp.

Glucocorticoide, các thuốc kháng viêm khác : tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Méthotrexate : tăng độc tính của méthotrexate.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có thể gặp :

Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, ói, tiêu chảy...

Dị ứng : mẩn đỏ ở da, co thắt phế quản.

Đôi khi loét dạ dày, xuất huyết dạ dày tiềm ẩn.

Rối loạn tạo máu : hiếm gặp.

Rối loạn thần kinh trung ương (hiếm gặp) : nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ...

Rối loạn chức năng gan, thận : hiếm gặp.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

**Dùng cho người lớn :** mỗi lần uống 1 viên, từ 1 đến 3 lần mỗi ngày.

## 153. DICYNONE

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 500 mg : hộp 20 viên.

dung dịch tiêm 250 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 6 ống.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Étamsylate	500 mg
(Sulfite)	

cho 1 ống	
Étamsylate	250 mg
(Sulfite)	

## **DƯỢC LỰC**

Chống xuất huyết và bảo vệ mạch máu.

Tăng cường sức đề kháng của mao mạch và làm giảm tính thấm của mao mạch.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở người, étamsylate được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 15 mg/ml sau 4 giờ. Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương là khoảng 8 giờ. Đối với dạng tiêm, 1 giờ sau khi tiêm (IV hoặc IM) 500 étamsylate, nồng độ trong huyết tương được ghi nhận là 30 mg/ml. Các thời gian bán hủy trong huyết tương tương ứng là 1,9 giờ (IV) và 2,1 giờ (IM).

Tỷ lệ gắn với protéine huyết tương cao, vào khoảng 95%.

Etamsylate được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa (trên 80%).

## **CHỈ ĐỊNH**

Dạng uống (Dicynone 500 mg) :

Nội khoa :

- Điều trị các triệu chứng có liên quan đến suy tuần hoàn tĩnh mạch bạch huyết : chân nặng, dị cảm, chuột rút, đau nhức, bứt rứt khi nằm.
- Hỗ trợ điều trị các trường hợp xuất huyết do rối loạn chức năng của tính bền mao mạch : mảng bầm máu, đốm xuất huyết, chảy máu nướu răng, chảy máu cam.

Nhãn khoa : điều trị các rối loạn ảnh hưởng đến tuần hoàn võng mạc và/hay mạch mạc.

Phụ khoa : điều trị các rối loạn mao mạch tĩnh mạch và xuất huyết trong phụ khoa.

Dạng tiêm (Dicynone 250 mg/2 ml) :

Nội khoa :

- Xuất huyết do rối loạn chức năng của tính bền mao mạch.
- Rong kinh không do nguyên nhân thực thể.

Trong phẫu thuật hay trong các chuyên khoa (tai mũi họng, nhãn khoa, phụ khoa) :

- Giảm mất máu trong phẫu thuật, nhất là trường hợp chảy máu từng đám do vỡ mao mạch, bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc có tác dụng chống đông máu.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu bị sốt phải ngưng thuốc ngay.

Thuốc có chứa sulfite (chất bảo quản) có thể gây ra hoặc làm nặng thêm các phản ứng kiểu phản vệ.

## **LÚC CÓ THAI**

Chỉ dùng thuốc khi có thai trong những trường hợp thật sự cần thiết.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây sốt, nhức đầu, phát ban ở da và các rối loạn nhẹ đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn



hay tiêu chảy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường uống : 3 viên/ngày.

Đường tiêm :

Người lớn :

- Cấp cứu : 2-3 ống, 3 lần/ngày.

- Tiền phẫu : 1 giờ trước khi phẫu thuật : 2 ống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

- Hậu phẫu : 1 ống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, 2 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh và trẻ em : nửa liều người lớn.

Lưu ý : dung dịch tiêm có thể dùng để :

- uống : pha với một ít nước.

- chặm tại chỗ.

## **154. DIFFERIN Gel**

GALDERMA

gel bôi ngoài da : ống 15 g, 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g gel	
Adapalene	0,1 g
Tá dược : carbomer, propylene glycol, poloxamer 182, disodium edetate, methyl parahydroxybenzoate, phenoxyethanol, sodium hydroxyde để điều chỉnh pH=5, nước cất.	

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Adapalene là một hợp chất dạng retinoid đã được chứng minh là có hoạt tính kháng viêm in vivo và in vitro ; adapalene bền vững với oxygen và ánh sáng và không có phản ứng về mặt hóa học. Cơ chế hoạt động của adapalene, giống như tretinoin, là gắn kết vào các thụ thể acid retinoic đặc hiệu của nhân, nhưng khác tretinoin ở chỗ không gắn vào protein của thụ thể trong bào tương.

Adapalene khi dùng trên da có tác dụng phân hủy nhân mụn và cũng có tác dụng trên những bất thường của tiến trình sừng hóa và biệt hóa của biểu bì, cả hai trường hợp này đều là những yếu tố gây mụn trứng cá (acne vulgaris). Phương thức tác động được đề nghị của adapalene là bình thường hóa tiến trình biệt hóa của các tế bào nang biểu mô và do đó, làm giảm sự hình thành các vi nhân mụn trứng cá.

Adapalene có ưu điểm hơn các retinoid trong thử nghiệm kháng viêm tiêu chuẩn cả in vitro và in vivo. Cơ chế của nó là ức chế các đáp ứng hóa ứng động và hóa tăng động của bạch cầu đa nhân ở người và cả sự chuyển hóa bằng cách lipoxide hóa acid arachidonic thành các chất trung gian tiền viêm. Đặc tính này đã gợi ý rằng thành phần viêm qua trung gian tế bào của mụn trứng cá có thể bị adapalene tác động. Các nghiên cứu ở người đã cho những bằng chứng lâm sàng về việc adapalene dùng trên da có hiệu quả trong giảm bớt phần viêm của mụn trứng cá (sẩn và mụn mủ).

Ở người, adapalene được hấp thu qua da kém ; trong các thử nghiệm lâm sàng, không tìm thấy được nồng độ adapalene trong huyết tương ở mức có thể đo được khi sử dụng dài hạn trên một vùng da rộng bị mụn trứng cá với mức độ nhạy cảm phân tích là 0,15 ng/ml. Sau khi xử lý [<sup>14</sup>C]-adapalene ở chuột lớn (tiêm tĩnh mạch, tiêm phúc mạc, uống và dùng ngoài da), ở thỏ (tiêm tĩnh mạch, uống và dùng ngoài da) và ở chó (tiêm tĩnh mạch và uống), hoạt tính phóng xạ phân bố ở một số mô và được tìm thấy nhiều nhất ở gan, lách, thượng thận và buồng trứng. Chuyển hóa thuốc ở động vật chưa được xác định rõ ràng, chủ yếu theo con đường O-demethyl hóa, hydroxyl hóa và liên hợp, và đào thải chủ yếu là qua đường mật.

Trong các nghiên cứu trên động vật, adapalene được dung nạp rất tốt khi dùng ngoài da trong 6 tháng ở thỏ và 2 năm ở chuột nhắt. Triệu chứng ngộ độc chủ yếu tìm thấy ở các loài này khi dùng theo đường uống có liên quan đến hội chứng thặng dư vitamin A, gồm cả loãng xương, tăng phosphatase kiềm và thiếu máu nhẹ. Liều uống adapalene cao không gây tác dụng ngoại ý trên thần kinh, tim mạch hay hô hấp ở động vật. Adapalene không gây đột biến. Các nghiên cứu suốt đời với adapalene đã được thực hiện hoàn tất ở chuột nhắt với liều bôi da là 0,6 ; 2 và 6 mg/kg/ngày và ở chuột lớn với liều uống 0,15 ; 0,5 và 1,5 mg/kg/ngày. Khám phá đáng kể duy nhất là sự gia tăng có ý nghĩa thống kê u tế bào ưa crôm lành tính của phần tủy thượng thận ở chuột lớn được dùng adapalene với liều 1,5 mg/kg/ngày. Các thay đổi này không được xem là có liên quan đến sự sử dụng adapalene ngoài da.

### **CHỈ ĐỊNH**

Differin Gel được dùng ngoài da để điều trị mụn trứng cá khi có nhiều nhân trứng cá (mụn cám đầu trắng, đầu đen), sẩn và mụn mủ. Thuốc dùng được cho mụn trứng cá ở mặt, ngực và lưng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát : Nếu xuất hiện phản ứng nhạy cảm hay kích ứng trầm trọng, nên ngưng thuốc. Nếu

mức độ kích ứng tại chỗ là báo động, nên hướng dẫn bệnh nhân kéo dài khoảng cách dùng thuốc, tạm thời ngưng thuốc hay ngưng hẳn.

Differin Gel không nên cho tiếp xúc với mắt, miệng, hốc mũi hay niêm mạc. Nếu thuốc dây vào mắt, rửa ngay lập tức bằng nước ấm. Không nên bôi thuốc lên da bị trầy (da bị cắt hay bị tróc) hay da bị eczema cũng như trên bệnh nhân bị mụn trứng cá nặng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có thông tin về sự sử dụng adapalene ở phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng adapalene trong thai kỳ.

Không biết được rằng thuốc có tiết qua sữa của động vật hoặc người hay không. Do nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng Differin Gel cho phụ nữ nuôi con bú. Trong trường hợp đang nuôi con bú, không nên bôi thuốc lên ngực.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có tương tác nào được biết giữa các thuốc khác được sử dụng đồng thời trên da với Differin Gel ; tuy nhiên, không nên dùng đồng thời các thuốc retinoid hay các thuốc khác có cùng phương thức tác động với adapalene.

Adapalene bền vững với oxygen và ánh sáng và không có phản ứng về mặt hóa học. Trong khi các nghiên cứu rộng rãi trên động vật và người không cho thấy khả năng bị tác hại của ánh sáng hay dị ứng ánh sáng với adapalene, tính an toàn của việc sử dụng adapalene khi tiếp xúc nhiều với ánh nắng hay tia cực tím chưa được xác định trên cả động vật và người. Nên tránh tiếp xúc nhiều với ánh nắng hay tia cực tím.

Ở người, adapalene hấp thu qua da kém, và do đó, tương tác với các thuốc có tác dụng toàn thân hầu như không xảy ra. Không có bằng chứng về ảnh hưởng của sự sử dụng Differin Gel ngoài da lên các thuốc dùng theo đường uống như thuốc ngừa thai và kháng sinh.

Differin Gel có khả năng gây kích ứng tại chỗ nhẹ, do đó, sự sử dụng đồng thời các thuốc có tác dụng bong da, se da hay những thuốc có tính kích ứng có thể gây kích ứng gộp. Tuy nhiên, các thuốc điều trị mụn trứng cá trên da như dung dịch erythromycin (với nồng độ đến 4%) hay clindamycin phosphate (1% dạng base) hay dạng gel nước benzoyl peroxide với nồng độ đến 10%, có thể được sử dụng vào buổi sáng trong khi Differin Gel được dùng vào buổi tối do không có sự phân hủy giữa các thuốc cũng như kích ứng gộp.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý chủ yếu có thể xuất hiện trên da là kích ứng da. Tuy nhiên, tác dụng này hồi phục khi kéo dài khoảng cách dùng hay ngưng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Differin Gel nên được dùng trên cả vùng da bị mụn trứng cá mỗi ngày một lần trước khi nghỉ ngơi và sau khi rửa sạch sẽ, chứ không phải chỉ chấm lên đầu mụn. Nên bôi một lớp mỏng, tránh tiếp xúc với mắt và môi (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng). Chú ý lau thật khô

vùng da bị mụn trước khi bôi thuốc. Thông thường cần điều trị từ 8 đến 12 tuần.

Với những bệnh nhân cần phải kéo dài khoảng cách dùng thuốc hay tạm thời ngưng điều trị, có thể sử dụng thường xuyên trở lại hoặc tiếp tục trị liệu khi xét rằng bệnh nhân có thể dung nạp bình thường với trị liệu trở lại.

Nếu bệnh nhân có sử dụng mỹ phẩm, nên dùng mỹ phẩm không gây nhân mụn và không làm se da.

Tính an toàn và hiệu quả của Differin Gel chưa được nghiên cứu ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh.

**Cách dùng :** Bóp nhẹ ống thuốc ở phần đuôi, lấy một lượng gel vừa đủ trên đầu ngón tay để bôi lên cả vùng da bị mụn. Đóng chặt nắp ống sau khi dùng.

### **QUÁ LIỀU**

Differin Gel không được dùng theo đường uống và chỉ dùng trên da. Nếu dùng quá nhiều thuốc sẽ không thu được kết quả nhanh chóng hay tốt hơn mà có thể bị đỏ da, bong da hay khó chịu.

Độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt cao hơn 10 g/kg. Khi nuốt nhầm, trừ khi chỉ nuốt một lượng nhỏ, nên xem xét đến phương pháp rửa dạ dày thích hợp.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C.

Tránh đông lạnh khi vận chuyển và tồn trữ.

Tránh xa tầm tay của trẻ em.

## **155. DIFLUCAN – TRIFLUCAN**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Diflucan viên nang 150 mg : vỉ 1 viên, vỉ 2 viên.

Triflucan viên nang 50 mg : vỉ 7 viên, chai nhựa 100 viên.

Triflucan dung dịch tiêm truyền 2 mg/ml : lọ thủy tinh 50 ml, 100 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Fluconazole	150 mg

cho 1 viên nang	
Fluconazole	50 mg

cho 1 ml dung dịch	
Fluconazole	2 mg

### **DƯỢC LỰC**

Fluconazole là một thuốc thuộc nhóm kháng nấm mới loại triazole, ức chế mạnh và đặc hiệu đối với sự tổng hợp sterol của nấm.

Khi dùng đường uống và cả theo đường tiêm tĩnh mạch, fluconazole tác động trên các loại nhiễm nấm khác nhau ở thú vật thử nghiệm. Thuốc đã được chứng minh có tác động chống lại các nấm cơ hội, như nhiễm *Candida* spp., bao gồm nhiễm *Candida* toàn thân trên thú vật bị làm suy giảm miễn dịch ; nhiễm *Cryptococcus neoformans*, bao gồm nhiễm nấm nội sọ ; nhiễm *Microsporium* spp., và *Trichophyton* spp. Fluconazole cũng cho thấy có hoạt tính trên các mẫu thú vật nhiễm nấm khác như *Blastomyces dermatitides* ; nhiễm *Coccidioides immitis*, bao gồm nhiễm nấm bên trong hộp sọ ; và với *Histoplasma capsulatum* ở thú vật bình thường và thú bị làm suy giảm miễn dịch.

Fluconazole có tính đặc hiệu cao đối với enzyme lệ thuộc cytochrome P-450 ở nấm. Dùng 50 mg fluconazole mỗi ngày đến 28 ngày đã được chứng minh không làm ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết tương ở nam giới cũng như nồng độ steroide ở nữ giới trong độ tuổi có thể có con. Dùng fluconazole 200-400 mg mỗi ngày không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên nồng độ steroide nội sinh hay trên đáp ứng kích thích ATCH ở những người nam tình nguyện khỏe mạnh. Các nghiên cứu tương tác thuốc với antipyrine cho thấy rằng liều đơn hay nhiều liều fluconazole 50 mg không làm ảnh hưởng chuyển hóa của chất này.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tính chất dược động học của fluconazole khi dùng theo đường uống và đường tiêm tĩnh mạch cũng tương tự nhau. Fluconazole được hấp thu dễ dàng sau khi uống và đạt đến nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) trên 90% nồng độ đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch. Sự hấp thu theo đường uống không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương lúc đói đạt được từ 0,5 đến 1,5 giờ sau khi uống với thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương vào khoảng 30 giờ. Nồng độ huyết tương tỷ lệ với liều lượng và đạt đến 90% nồng độ ổn định vào ngày 4-5 khi dùng nhiều lần liều duy nhất mỗi ngày.

Liều tấn công (vào ngày thứ nhất) gấp đôi liều thông thường hàng ngày cho phép đạt đến khoảng 90% nồng độ ổn định trong huyết tương vào ngày thứ hai. Thể tích phân bố đo được

gần bằng tổng lượng nước của cơ thể. Thuốc ít gắn kết với proteine huyết tương (11-12%). Fluconazole xâm nhập tốt vào tất cả các mô cơ thể. Nồng độ fluconazole trong nước bọt và đờm tương tự như nồng độ trong huyết tương. Ở những bệnh nhân viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazole trong dịch não tủy khoảng 80% nồng độ tương ứng trong huyết tương. Nồng độ fluconazole ở da cao trên mức nồng độ trong huyết thanh đạt được ở lớp sừng, thượng bì-biểu bì và mồ hôi. Fluconazole tích tụ trong lớp sừng. Với liều 50 mg mỗi ngày một lần, nồng độ fluconazole sau 12 ngày là 73 mg/g và sau khi ngưng điều trị 7 ngày nồng độ vẫn còn duy trì 5,8 mg/g. Với liều 150 mg mỗi tuần một lần, nồng độ fluconazole trong lớp sừng vào ngày thứ bảy là 23,4 mg/g và 7 ngày sau liều thứ hai vẫn còn giữ được là 7,1 mg/g. Nồng độ fluconazole ở móng sau 4 tháng dùng 150 mg mỗi tuần một lần là 4,05 mg/g ở móng khỏe mạnh và 1,8 mg/g ở móng bị nhiễm nấm ; fluconazole vẫn còn tìm thấy được trong móng 6 tháng sau khi ngưng điều trị.

Đường đào thải chủ yếu của thuốc là ở thận, với khoảng 80% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Thanh thải fluconazole tỷ lệ với thanh thải creatinine. Không thấy các chất chuyển hóa trong máu.

Thời gian bán hủy trong huyết tương kéo dài làm cơ sở cho việc trị liệu liều duy nhất trong bệnh Candida âm đạo dùng mỗi ngày một lần và mỗi tuần một lần đối với những chỉ định khác. Trong một nghiên cứu so sánh nồng độ trong nước bọt và huyết tương sau liều duy nhất 100 mg fluconazole dưới dạng hỗn dịch uống bằng cách súc và giữ lại trong miệng 2 phút rồi nuốt hay dùng dưới dạng viên nang, nồng độ tối đa trong nước bọt của fluconazole sau khi uống hỗn dịch đạt được sau 5 phút và gấp 182 lần so với khi dùng viên nang có nồng độ tối đa trong nước bọt đạt được sau 4 giờ. Sau khoảng 4 giờ, nồng độ fluconazole trong nước bọt là tương tự nhau. Diện tích dưới đường cong AUC (0-96) trung bình trong nước bọt cao hơn đáng kể sau khi dùng dạng hỗn dịch khi so sánh với viên nang. Không có sự khác biệt đáng kể trong tốc độ đào thải khỏi nước bọt hay các thông số dược động học trong huyết tương cho cả hai dạng bào chế.

## **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Tính gây ung thư :

Không thấy bằng chứng Fluconazole có khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống được cho uống trong 24 tháng với liều 2,5 hoặc 5 hay 10 mg/kg/ngày (khoảng 2-7 lần cao hơn liều khuyến cáo dùng cho người). Chuột cống đực được cho dùng liều 5 và 10 mg/kg/ngày có tỷ lệ ung thư gan dạng tế bào tuyến gia tăng.

Tính gây đột biến :

Fluconazole có hay không có hoạt hóa chuyển hóa vẫn cho kết quả âm tính đối với test về tính đột biến trên 4 dòng *S. typhimurium*, và hệ thống u lympho L5178Y ở chuột nhắt. Nghiên cứu di truyền học tế bào in vivo (tế bào tủy xương chuột sau khi cho uống fluconazole) và in vitro (tế bào lympho người được cho dùng fluconazole với liều 1000 mg/ml) không cho thấy có bằng chứng biến dị nhiễm sắc thể.

Khả năng sinh sản :

Fluconazole không làm ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên chuột đực và chuột cái được cho uống với liều hàng ngày 5, 10 hay 20 mg/kg hay với đường tiêm tĩnh mạch 5, 25 hay 75 mg/kg, mặc dù khởi phát chuyển dạ có bị trì hoãn nhẹ với liều 20 mg/kg theo đường uống. Trong một nghiên cứu dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch lúc sinh với liều 5, 20 và 40 mg/kg, đẻ khó và kéo dài thời gian chuyển dạ được quan sát thấy ở một vài con cái với liều 20 mg/kg (khoảng 5-15 lần cao hơn liều khuyến cáo dành cho người) và 40 mg/kg, nhưng không có với liều 5 mg/kg. Các rối loạn khi chuyển dạ bao gồm sự gia tăng nhẹ số lượng chuột con chết khi sanh và giảm số sống sót với những mức liều này. Tác dụng trên sinh đẻ ở chuột cống là đồng nhất với tính chất hạ oestrogène đặc hiệu của loài khi dùng liều cao fluconazole. Không thấy được sự thay đổi nội tiết tố như vậy ở phụ nữ được cho dùng fluconazole (xem Dược lực).

### **CHỈ ĐỊNH**

Có thể điều trị trước khi có kết quả mẫu cấy và các xét nghiệm, tuy nhiên, khi có kết quả nên điều chỉnh trị liệu cho thích hợp.

- Các bệnh do Cryptococcus, bao gồm viêm màng não và nhiễm Cryptococcus ở các vị trí khác (như ở phổi, da). Cũng có thể điều trị các ký chủ thông thường và bệnh nhân bị nhiễm AIDS, cấy ghép cơ quan hay những nguyên do gây suy giảm miễn dịch khác.
- Các bệnh Candida toàn thân, bao gồm nhiễm Candida huyết, Candida khu trú và các dạng khác của nhiễm Candida xâm lấn bao gồm nhiễm nấm ở phúc mạc, nội tâm mạc, mắt, đường hô hấp và đường niệu. Thuốc có thể dùng trong trường hợp các bệnh nhân bệnh ác tính, đang cấp cứu, dùng các thuốc độc tế bào hay suy giảm miễn dịch, hay có những tác nhân khác có thể dẫn đến nhiễm Candida.
- Bệnh Candida niêm mạc bao gồm Candida miệng hầu, thanh quản, phế quản-phổi không xâm lấn, Candida niệu, Candida da niêm mạc và Candida ở miệng thể teo mãn tính (loét miệng do răng giả). Có thể dùng điều trị các ký chủ thông thường và bệnh nhân suy giảm miễn dịch và ngăn ngừa tái phát bệnh Candida miệng hầu ở những bệnh nhân AIDS.
- Candida sinh dục. Bệnh Candida âm đạo cấp hay tái phát ; dự phòng làm giảm tỷ lệ tái phát Candida âm đạo (3 hay nhiều cơn mỗi năm). Viêm quy đầu do Candida.
- Ngăn ngừa nhiễm nấm do hóa trị liệu độc tế bào hay xạ trị dùng trong điều trị các bệnh ác tính.
- Nấm da bao gồm nấm chân, nấm thân, nấm đùi, lang ben, nấm móng và trường hợp nhiễm Candida da khác.
- Nấm sâu, bao gồm bệnh nấm Coccidioides immitis, bệnh nấm Paracoccidioides, bệnh nấm Sporotrichum và nhiễm nấm Histoplasma trên những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng fluconazole cho những bệnh nhân quá mẫn đã biết với thuốc hay những hợp chất cóazole. Do các kết quả nghiên cứu về tương tác thuốc đa liều (xem Tương tác thuốc),

không dùng đồng thời với terfenadine ở những bệnh nhân đang dùng fluconazole đa liều với 400 mg mỗi ngày hay cao hơn.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong những trường hợp hiếm, fluconazole đi kèm với nhiễm độc gan nặng có thể gây tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng. Trong trường hợp độc tính trên gan do fluconazole, không quan sát được mối liên hệ rõ ràng với tổng liều dùng hàng ngày, thời gian kéo dài trị liệu, giới tính hay tuổi tác của bệnh nhân. Độc tính trên gan của fluconazole thường hồi phục khi ngưng thuốc. Bệnh nhân có những bất thường xét nghiệm trên chức năng gan trong khi trị liệu với fluconazole nên được kiểm tra về sự phát triển của các tổn thương gan trầm trọng hơn. Nên ngưng dùng fluconazole nếu phát triển các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng gợi ý cho bệnh gan mà có thể là do fluconazole.

Hiếm khi bệnh nhân xuất hiện những phản ứng da tróc vảy như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử nhiễm độc da trong quá trình điều trị với fluconazole. Bệnh nhân AIDS có nguy cơ cao hơn về phản ứng da trầm trọng với nhiều loại thuốc. Nếu có nổi ban ở bệnh nhân được điều trị với nhiễm nấm nông được cho là do fluconazole, nên ngưng dùng thuốc này. Nếu bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn/toàn thân bị nổi ban, nên theo dõi chặt chẽ và ngưng fluconazole nếu phát triển các sang thương bóng nước hay ban đỏ đa dạng. Phản vệ cũng đã được báo cáo trong những trường hợp hiếm như với những hợp chất azole khác.

Nên đặc biệt cẩn thận khi dùng fluconazole với liều thấp hơn 400 mg mỗi ngày đồng thời với terfenadine (xem Tương tác thuốc).

Đã có những báo cáo về tai biến trên tim bao gồm xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng cùng lúc fluconazole và cisapride (xem Tương tác thuốc).

Trong những trường hợp hiếm, cũng như các azole khác, đã có báo cáo về phản ứng phản vệ.

### **Tác động lên khả năng lái xe và thao tác máy móc :**

Kinh nghiệm với fluconazole cho thấy rằng trị liệu hầu như không làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe hay sử dụng máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng rõ ràng trên phụ nữ có thai. Đã có báo cáo về các bất thường bẩm sinh ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị trong 3 tháng hay lâu hơn với liều cao fluconazole (400-800 mg/ngày) để điều trị bệnh nấm *Coccidioides immitis*. Mối liên hệ giữa sự sử dụng fluconazole và các biến cố này vẫn không rõ ràng. Các tác dụng nguy hại có thể gây tử vong được quan sát trên thú vật chỉ khi dùng liều cao đi kèm với những độc tính trên thú mẹ. Các khám phá này không được xem là thỏa đáng với fluconazole khi dùng liều ở liều điều trị.

Tuy nhiên, nên tránh sử dụng thuốc lúc có thai trừ khi bệnh nhân nhiễm nấm nặng hay có thể gây tử vong mà lợi ích mong đợi từ fluconazole vượt hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Fluconazole được tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ tương tự như nồng độ trong huyết tương, do đó không được sử dụng cho phụ nữ đang nuôi con bú.



## TƯƠNG TÁC THUỐC

- Thuốc chống đông : Trong một nghiên cứu tương tác thuốc, fluconazole làm gia tăng thời gian prothombine sau khi dùng warfarine trên người nam khỏe mạnh. Mặc dù mức độ thay đổi là nhỏ (12%), nên kiểm tra cẩn thận thời gian prothombine ở bệnh nhân dùng các thuốc kháng đông loại coumarin.
- Sulfonylurea : Fluconazole cho thấy làm kéo dài thời gian bán hủy trong huyết thanh khi dùng đồng thời với các sulfonylurea (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide và tolbutamine) trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Có thể dùng đồng thời fluconazole và sulfonylurea uống ở bệnh nhân tiểu đường, tuy nhiên nên lưu ý đến khả năng xuất hiện cơn hạ đường huyết.
- Hydrochlorothiazide : Trong một nghiên cứu dược động, dùng cùng lúc nhiều liều hydrochlorothiazide cho người tình nguyện khỏe mạnh đang uống fluconazole làm gia tăng nồng độ trong huyết tương của fluconazole lên 40%. Bác sĩ nên lưu ý đến tác động này nhưng không cần phải thay đổi liều lượng của fluconazole trên những người dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu.
- Phenytoin : Dùng đồng thời fluconazole và phenytoin có thể làm gia tăng nồng độ phenytoin đến mức độ đáng kể về mặt lâm sàng. Nếu cần thiết phải dùng hai thuốc này đồng thời, nên kiểm tra nồng độ và điều chỉnh liều lượng phenytoin để duy trì nồng độ trị liệu.
- Thuốc tránh thai dùng theo đường uống : Hai nghiên cứu động học với thuốc tránh thai phối hợp dùng theo đường uống đã được thực hiện với đa liều fluconazole. Không có ảnh hưởng có liên quan đến nồng độ hormone với liều 50 mg fluconazole, trong khi ở nồng độ 200 mg mỗi ngày, diện tích dưới đường cong của ethinyl estradiol và levonorgestrel gia tăng lần lượt là 40% và 24%. Do đó, sự sử dụng đa liều fluconazole ở các mức độ này không chắc là có thể có tác động lên hiệu lực của thuốc tránh thai phối hợp uống.
- Rifampicin : Dùng đồng thời fluconazole và rifampicine làm giảm 25% diện tích dưới đường cong và rút ngắn 20% thời gian bán hủy của fluconazole. Nên xem xét tăng liều dùng fluconazole ở bệnh nhân đang sử dụng rifampicin.
- Cyclosporin : Một nghiên cứu động học trên bệnh nhân ghép thận cho thấy fluconazole 200 mg dùng mỗi ngày làm gia tăng một cách chậm chạp nồng độ cyclosporin. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu dùng đa liều với 100 mg mỗi ngày, fluconazole không làm ảnh hưởng nồng độ cyclosporin trên bệnh nhân ghép tủy. Nên kiểm tra nồng độ cyclosporin trong huyết tương ở những người đang sử dụng fluconazole.
- Theophylline : Trong một nghiên cứu tương tác thuốc có kiểm soát placebo, sử dụng 200 mg fluconazole trong 14 ngày dẫn đến sự giảm bớt 18% độ thanh thải trung bình trong huyết tương của theophylline. Nên theo dõi các dấu hiệu ngộ độc theophylline ở bệnh nhân dùng liều cao hay những người có nguy cơ gia tăng ngộ độc theophylline trong khi dùng fluconazole, và điều chỉnh liều lượng cho thích hợp nếu có dấu hiệu độc tính.
- Terfenadine : Do sự xuất hiện của loạn nhịp tim thứ phát do kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân

dùng các thuốc kháng nấm loại azole đồng thời với terfenadine, các nghiên cứu tương tác đã được thực hiện. Một nghiên cứu với liều hàng ngày 200 mg fluconazole đã không chứng minh được sự kéo dài đoạn QTc. Một nghiên cứu khác với liều hàng ngày 400 mg và 800 mg fluconazole đã chứng minh rằng việc sử dụng 400 mg fluconazole hay nhiều hơn mỗi ngày làm gia tăng đáng kể nồng độ terfenadine trong huyết tương khi dùng đồng thời với thuốc này. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole với liều 400 mg hay nhiều hơn với terfenadine (xem Chống chỉ định). Nên cẩn thận theo dõi trong trường hợp dùng đồng thời terfenadine với fluconazole liều mỗi ngày thấp hơn 400 mg.

- Cisapride : Đã có báo cáo về tai biến trên tim bao gồm xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng cùng lúc fluconazole và cisapride.

- Rifabutin : Đã có báo cáo về tương tác giữa fluconazole dùng đồng thời với rifabutin, làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết tương. Cũng có báo cáo về chứng viêm màng mạch nhỏ ở bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này. Nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân dùng phối hợp này.

- Tacrolimus : Đã có báo cáo về tương tác khi dùng fluconazole đồng thời với tacrolimus làm tăng nồng độ tacrolimus. Cũng có báo cáo về độc tính trên thận ở bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này. Nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân dùng phối hợp này.

Zidovudine : Đã có hai nghiên cứu động học dẫn đến kết quả là gia tăng nồng độ zidovudine có lẽ gây nên do việc giảm chuyển từ zidovudine sang chất chuyển hóa chủ yếu của nó. Một nghiên cứu đã xác định nồng độ zidovudine ở bệnh nhân AIDS hay ARC trước và sau khi dùng fluconazole 200 mg mỗi ngày trong 15 ngày cho thấy có một sự gia tăng đáng kể trên diện tích dưới đường cong của zidovudine (20%). Một nghiên cứu thứ hai theo cách thức đánh dấu chéo ngẫu nhiên điều trị theo hai phác đồ với hai giai đoạn nghiên cứu nồng độ zidovudine ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Trong hai trường hợp cách nhau 21 ngày, bệnh nhân được cho dùng zidovudine 200 mg mỗi tám giờ có hay không có kèm theo 400 mg fluconazole mỗi ngày trong vòng 7 ngày. Diện tích dưới đường cong của zidovudine gia tăng (74%) trong quá trình sử dụng đồng thời với fluconazole. Nên kiểm soát bệnh nhân dùng kết hợp thuốc này về sự phát triển các phản ứng phụ liên quan đến zidovudine.

- Sự sử dụng fluconazole trên bệnh nhân dùng đồng thời cisapride, astemizole, rifabutin, tacrolimus hay các thuốc khác chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P-450 có thể đi kèm theo sự gia tăng nồng độ trong huyết thanh của các thuốc này. Do không có thông tin xác định, nên cẩn thận khi dùng đồng thời với fluconazole. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Các nghiên cứu tương tác thuốc đã cho thấy rằng khi uống fluconazole chung với thức ăn, cimetidine, các thuốc kháng acid hay chiếu xạ sau khi ghép tủy xương, sự hấp thu fluconazole không bị ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

- Các bác sĩ nên lưu ý các tương tác khác có thể xảy ra do nghiên cứu tương tác vẫn chưa được thực hiện với mọi loại thuốc.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nói chung fluconazole được dung nạp rất tốt. Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là những triệu chứng trên đường tiêu hóa phụ thuộc vào liều lượng. Các tác dụng ngoại ý này bao gồm buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy và đầy hơi. Triệu chứng thường gặp sau đó là nổi ban. Nhức đầu cũng đi kèm với sự sử dụng fluconazole. Ở một vài bệnh nhân, đặc biệt những người mắc những bệnh như AIDS và ung thư, đã quan sát được những thay đổi trên xét nghiệm chức năng thận và huyết học và bất thường chức năng gan (xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) trong quá trình điều trị với fluconazole và những thuốc tương tự, tuy nhiên ý nghĩa trên lâm sàng và mối liên hệ với điều trị là chưa chắc chắn. Các bệnh da tróc vảy (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng), động kinh, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, và rụng tóc đã xảy ra nhưng mối liên hệ nhân quả chưa rõ ràng.

Nên ngưng thuốc nếu có nổi ban ở những bệnh nhân được điều trị nhiễm nấm bề mặt nghi là do fluconazole. Nếu bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân/xâm lấn có nổi ban, nên kiểm tra chặt chẽ và ngưng thuốc nếu xuất hiện bóng nước hay ban đỏ đa dạng.

Cũng giống như những hợp chất azole khác, đã có báo cáo về phản vệ xuất hiện trong những trường hợp hiếm.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG** Liều lượng :

Liều fluconazole dùng hàng ngày được tính dựa trên loại nhiễm nấm và mức độ trầm trọng. Hầu hết các trường hợp Candida âm đạo đáp ứng với trị liệu liều duy nhất. Khi cần dùng đa liều để điều trị các trường hợp nhiễm nấm khác, nên tiếp tục cho đến khi các thông số lâm sàng và kết quả xét nghiệm cho thấy tình trạng nhiễm nấm hoạt tính đã giảm. Trị liệu không đầy đủ có thể dẫn đến tái phát nhiễm nấm dạng hoạt động. Bệnh nhân AIDS và viêm màng não do Cryptococcus hay Candida miệng hầu tái phát thường cần phải trị liệu duy trì để ngăn ngừa tái phát.

Ở người lớn :

- Đối với viêm màng não do Cryptococcus và nhiễm Cryptococcus ở những nơi khác, liều thông thường là 400 mg vào ngày đầu tiên sau đó dùng 200-400 mg mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị nhiễm Cryptococcus sẽ tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm nấm, nhưng thường tối thiểu 6-8 tuần đối với viêm màng não do Cryptococcus.

Để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở bệnh nhân AIDS, sau khi bệnh nhân kết thúc liệu trình ban đầu, có thể dùng fluconazole một thời gian với liều hàng ngày 200 mg.

- Đối với nhiễm Candida huyết, Candida rải rác và các dạng nhiễm Candida xâm lấn khác, liều thông thường là 400 mg vào ngày thứ nhất sau đó là 200 mg mỗi ngày. Tùy theo đáp ứng trên lâm sàng, có thể gia tăng liều đến 400 mg mỗi ngày. Thời gian điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng.

- Đối với chứng Candida miệng hầu, liều thông thường là 50 đến 100 mg mỗi ngày một lần trong 7-14 ngày. Nếu cần thiết, có thể điều trị lâu hơn trên những bệnh nhân suy giảm miễn dịch

trầm trọng. Đối với bệnh Candida thể teo ở miệng do răng giả, liều thông thường là 50 mg một lần mỗi ngày trong 14 ngày cùng với các biện pháp sát khuẩn tại chỗ cho răng giả.

Đối với các nhiễm Candida khác của niêm mạc (trừ trường hợp Candida sinh dục xem phần dưới) như viêm thực quản, Candida phế quản-phổi không xâm lấn, Candida niệu, Candida da niêm mạc... liều hữu hiệu thông thường là 50 đến 100 mg mỗi ngày dùng trong 14-30 ngày.

Để ngăn ngừa tái phát Candida miệng hầu ở bệnh nhân AIDS, sau khi đã hoàn tất trị liệu ban đầu, fluconazole có thể được cho dùng với liều 150 mg mỗi tuần một lần.

- Để điều trị Candida âm đạo, nên uống liều duy nhất 150 mg fluconazole.

Để giảm bớt tỷ lệ tái phát Candida âm đạo, có thể dùng liều 150 mg mỗi tháng một lần. Thời gian trị liệu nên tùy theo từng người, khoảng 4-12 tháng. Một vài bệnh nhân có thể cần dùng thuốc thường xuyên hơn.

Đối với viêm quy đầu do Candida, nên uống một liều duy nhất 150 mg.

- Liều lượng khuyến cáo cho fluconazole để ngăn ngừa Candida là 50 đến 400 mg một lần mỗi ngày, tùy theo nguy cơ phát triển nấm ở bệnh nhân. Đối với trường hợp có nguy cơ nhiễm nấm toàn thân cao như ở bệnh nhân có khả năng giảm bạch cầu trung tính kéo nặng hay kéo dài, liều khuyến cáo là 400 mg mỗi ngày. Nên dùng fluconazole vài ngày trước khi khởi phát chứng giảm bạch cầu trung tính như dự đoán và tiếp tục trong 7 ngày sau khi số lượng bạch cầu trung tính tăng trên  $1000/\text{mm}^3$ .

- Đối với các trường hợp nhiễm nấm da bao gồm nhiễm nấm da chân, thân, đùi và nhiễm Candida da, liều khuyến cáo là 150 mg một lần mỗi tuần hay 50 mg một lần mỗi ngày. Thời gian điều trị thường là 2 đến 4 tuần nhưng có thể cần điều trị lâu hơn đến 6 tuần ở bệnh nấm da chân.

Đối với lang ben, liều khuyến cáo là 300 mg mỗi tuần một lần trong 2 tuần ; ở một vài bệnh nhân có thể cần thêm một liều 300 mg thứ ba vào tuần sau đó, trong khi, ở một vài bệnh nhân khác, có thể chỉ cần một liều duy nhất 300-400 mg. Có thể dùng phác đồ điều trị khác là 50 mg mỗi ngày một lần dùng trong 2 đến 4 tuần.

Đối với bệnh nấm móng, liều khuyến cáo là 150 mg một lần mỗi tuần. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi móng bị nấm được thay thế (nghĩa là mọc lên móng mới không bị nhiễm). Sự mọc trở lại móng tay và móng chân thường cần khoảng thời gian tương ứng là 3 đến 6 tháng và 6 đến 12 tháng. Tuy nhiên, tốc độ phát triển móng tùy theo từng người và theo tuổi tác. Đôi khi các móng vẫn còn bị biến dạng sau khi đã được điều trị nhiễm nấm mãn tính.

- Đối với các bệnh nấm sâu, có thể cần đến liều từ 200-400 mg mỗi ngày dùng đến 2 năm. Thời gian trị liệu tùy thuộc vào từng người nhưng kéo dài từ 11 đến 24 tháng với nhiễm *Coccidioidomyces*, 2-17 tháng với nhiễm *Paracoccidioidomyces*, 1-16 tháng với Sporotrichosis và 3-17 tháng đối với Histoplasma.

Ở trẻ em :

Giống như những nhiễm nấm tương tự trên người lớn, thời gian điều trị dựa trên đáp ứng lâm

sàng và kết quả xét nghiệm nấm. Không nên dùng quá liều tối đa hàng ngày của người lớn cho trẻ em. Nên dùng fluconazole một lần mỗi ngày.

Liều fluconazole khuyến cáo cho bệnh Candida niêm mạc là 3 mg/kg mỗi ngày. Có thể dùng liều tấn công 6 mg/kg vào ngày thứ nhất để thu được nồng độ ở trạng thái ổn định nhanh hơn.

Đối với Candida toàn thân và nhiễm Cryptococcus, liều khuyến cáo là 6-12 mg/kg mỗi ngày, tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh.

Để ngăn ngừa nguy cơ nhiễm nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do hậu quả của chứng giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu độc tế bào hay xạ trị, nên dùng liều 3-12 mg/kg mỗi ngày tùy theo mức độ và thời gian kéo dài của chứng giảm bạch cầu trung tính (xem liều cho người lớn). Đối với trẻ em suy thận, nên giảm liều hàng ngày theo hướng dẫn dành cho người lớn tùy theo mức độ suy thận.

Trẻ em dưới 4 tuần tuổi : fluconazole được đào thải chậm ở trẻ sơ sinh. Trong hai tuần tuổi đầu tiên có thể dùng cùng liều lượng tính theo kg thể trọng như ở trẻ lớn nhưng với khoảng cách mỗi 72 giờ. Từ tuần thứ 2-4, có thể dùng liều lượng này mỗi 48 giờ.

Ở người già :

Khi không có bằng chứng suy thận, nên dùng liều thông thường. Đối với bệnh nhân suy thận (thanh thải creatinine < 50 ml/phút) nên điều chỉnh liều lượng như hướng dẫn bên dưới.

Ở bệnh nhân suy thận :

Fluconazole được đào thải chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Không cần phải điều chỉnh liều trong trường hợp dùng một liều đơn duy nhất. Ở bệnh nhân suy thận phải dùng đa liều fluconazole, nên dùng liều tấn công 50 đến 400 mg. Sau liều tấn công, liều hàng ngày (tùy theo chỉ định) được tính dựa vào bảng sau :

Thanh thải creatinine (ml/phút)	Phần trăm so với liều khuyến cáo
> 50	100%
11-50	50%
Bệnh nhân thẩm phân thường xuyên	Một liều sau mỗi lần làm thẩm phân

**Cách dùng :**

Fluconazole có thể dùng theo đường uống hay tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ không quá 10 ml/phút. Đường sử dụng tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Khi chuyển từ cách dùng theo đường tĩnh mạch sang đường uống hay ngược lại, không cần phải thay đổi liều hàng ngày. Fluconazole được pha chế trong dung dịch sodium chloride 0,9%, mỗi 200 mg (chai 100 ml) chứa 15 mmol ion Na<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup> mỗi loại. Do fluconazole được pha loãng sẵn trong nước muối sinh lý, ở bệnh nhân cần giới hạn natri hay giới hạn nước, nên xem xét cẩn thận tốc độ dịch truyền

vào cơ thể.

Tính tương kỵ :

Fluconazole tiêm truyền tĩnh mạch tương hợp với các dịch truyền sau :

- Dextrose 20%,
- Dung dịch Ringer,
- Dung dịch Hartmann,
- Potassium chloride trong dextrose,
- Sodium bicarbonate 4,2%,
- Aminofusin,
- Dịch truyền muối sinh lý.

Fluconazole có thể cho qua đường ống đang truyền các dung dịch liệt kê ở trên. Mặc dù không có tương kỵ đặc hiệu được ghi nhận, không nên trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác trước khi truyền.

**QUÁ LIỀU**

Một trường hợp quá liều với fluconazole đã được báo cáo. Một bệnh nhân 42 tuổi nhiễm HIV bị ảo giác và có những hành vi dạng hoang tưởng sau khi dùng 8200 mg fluconazole. Bệnh nhân được cho nhập viện và ổn định tình trạng sau 48 giờ.

Khi có quá liều, có thể điều trị triệu chứng (cùng với các biện pháp hỗ trợ và rửa dạ dày nếu cần thiết).

Fluconazole được đào thải mạnh trong nước tiểu. Tăng lợi tiểu áp lực có thể làm gia tăng tốc độ đào thải. Lọc máu trong vòng ba giờ có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương xuống khoảng 50%.

**BẢO QUẢN**

Hạn dùng : viên nang : 3 năm, dịch truyền tĩnh mạch : 5 năm.

Chú ý đặc biệt khi bảo quản : Bảo quản dưới 30°C.

## **156. DIGOXIN – RICHTER**

GEDEON RICHTER

**viên nén 0,25 mg** : hộp 50 viên - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Digoxin	0,25 mg

## DƯỢC LỰC

Digoxin, thuộc nhóm glycoside trợ tim, có tác dụng trên cơ tim phụ thuộc vào liều lượng. Nhờ tác dụng làm co sợi cơ tim (inotropic), digoxin làm tăng sức co thắt cơ tim, cải thiện sự làm rỗng tâm thất trong thời kỳ tâm thu, làm giảm áp suất cuối kỳ tâm trương, làm giảm kích thước của tim đã bị giãn. Vì vậy, khi dùng trong các trường hợp suy tim sung huyết, digoxin sẽ cải thiện chức năng co thắt và làm giảm tiêu thụ oxygen của cơ tim. Nhờ tác dụng cường vagus trên các nút xoang và nút nhĩ-thất, tức là giảm tốc độ dẫn truyền của các sợi hạch, nên digoxin làm giảm nhịp tim và làm giảm dẫn truyền thần kinh, qua đó nó làm giảm nhịp tim và dẫn truyền kích thích. Nhờ tác dụng kích thích cơ dương tính, digoxin làm tăng tính tự động của cơ tim, làm tăng sự tạo thành kích thích dị dưỡng (xem Tác dụng ngoại ý). Với liều cao, digoxin hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm (xem phần Tác dụng ngoại ý).

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Hấp thu :** Digoxin hấp thu từ đường tiêu hóa nhờ khuếch tán thụ động. Sinh khả dụng khoảng 70%. Dùng chung với thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu, nhưng không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu. Dùng đồng thời thức ăn kiêng có chất xơ với số lượng nhiều (ví dụ : cám) sẽ làm giảm lượng digoxin được hấp thu. Một số loài vi khuẩn đường ruột biến đổi digoxin thành dẫn xuất bất hoạt trên tim (ví dụ : dihydroxydigoxin), qua đó làm giảm hiệu quả mong muốn. **Phân phối :** Tác dụng xuất hiện từ 0,5 đến 2 giờ sau khi uống, tác dụng tối đa của digoxin phát triển trong vòng 2-6 giờ. Digoxin tích lũy trong nhiều loại mô khác nhau, kể cả cơ tim và tác dụng của nó có liên quan chặt chẽ đến những hàm lượng ở trạng thái ổn định do tích lũy ở trong mô còn hơn cả liên quan đến nồng độ tối đa trong huyết tương. Digoxin vượt qua được hàng rào máu-não cũng như hàng rào nhau thai. Khoảng 20-25% hàm lượng thuốc kết hợp với protein huyết tương. **Thải trừ :** Digoxin thải trừ qua đường thận. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, khoảng 50-70% digoxin được thải theo nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa, phần còn lại được thải dưới dạng chất chuyển hóa. Sự bài tiết theo đường thận tỷ lệ với tốc độ lọc qua cầu thận (GFR). Trong trường hợp bình thường, thời gian bán thải của digoxin là 1,5-2,0 ngày, nhưng có thể kéo dài đến 4-6 ngày ở những người bệnh vô niệu. Thẩm phân màng bụng hay truyền máu không thể thải digoxin khỏi cơ thể.

## CHỈ ĐỊNH

Suy tim sung huyết : Chủ yếu trong trường hợp suy tim cung lượng thấp. Digoxin được dùng để đạt được và duy trì tình trạng đã bù, đặc biệt khi suy tim kèm theo rung nhĩ và cuồng động tâm nhĩ. Rung nhĩ. Cuồng động tâm nhĩ. Nhịp tim nhanh kịch phát trên thất.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng digoxin khi quá mẫn cảm với các chế phẩm digitalis, loạn nhịp thất trầm trọng (rung thất hay nhịp nhanh thất), nhịp tim chậm trầm trọng, bệnh cơ tim giãn do phì đại (HOCM), hội chứng Wolf-Parkinson-White kèm theo rung nhĩ (digitalis có thể làm nhịp tim nhanh thất hoặc rung thất đến sớm hơn), viêm màng ngoài tim co thắt mạn tính, bloc nhĩ-thất giai đoạn II và III, tăng cảm xoang cảnh hoặc hội chứng xoang bệnh lý; không nên dùng digoxin trước khi cấy máy tạo nhịp tim, vì chế phẩm digitalis có thể gây nhịp chậm xoang trầm trọng hay bloc xoang-nhĩ trong những trường hợp như vậy. Trong nhồi máu cơ tim cấp hoặc trong các bệnh phổi trầm trọng, điều trị digoxin cần lưu ý đặc biệt, vì những người bệnh này rất mẫn cảm với bệnh loạn nhịp tim trầm trọng do chế phẩm digitalis gây ra.

## CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Digoxin nên được ngừng 2 ngày trước khi khử rung bằng dòng điện, nếu không, thì sự rung thất kháng trị liệu có thể xuất hiện. Nếu bắt buộc phải khử rung bằng dòng điện cho bệnh nhân điều trị digitalis là điều bắt buộc, thì nên dùng điện thế thấp. Test về sức chịu đựng của tim có thể chỉ ra những thay đổi ST-T sai lạc ở những bệnh nhân điều trị digitalis. Nên kiểm tra thường xuyên hàm lượng chất điện giải trong huyết thanh và chức năng thận trong khi điều trị digoxin. Nhịp tim nhanh xoang không phải là chỉ định dùng digoxin, trừ khi có kèm theo suy tim. Những chế phẩm digitalis ít hiệu quả hơn trong những trường hợp suy tim lưu lượng cao (tức là trong suy tim gây ra bởi dò động tĩnh mạch, thiếu máu, nhiễm khuẩn hay cường giáp). Loạn nhịp thất đồng thời với cường giáp trạng thường kháng với điều trị bằng digitalis, trong khi liều thấp hơn liều thông thường thì lại cần thiết khi suy giáp trạng. Chứng tăng calci huyết, chứng hạ kali huyết, hạ magesi huyết có thể làm tăng nhiễm độc digitalis, vì vậy, hàm lượng của những ion này nên được bình thường hóa trước khi bắt đầu điều trị digoxin. Chứng hạ calci huyết có thể làm digoxin mất hiệu quả.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Digoxin không gây tác dụng đột biến, quái thai hay ung thư. Digoxin xâm nhập qua nhau thai, vì vậy, nồng độ digoxin trong huyết thanh của thai nhi tương đương với nồng độ trong huyết thanh của người mẹ. Digoxin bài tiết một phần qua sữa mẹ. Trẻ sơ sinh có nhạy cảm khác nhau với chế phẩm digitalis.

## TƯƠNG TÁC THUỐC



Corticosteroid, thuốc lợi tiểu tác dụng trên quai, amphotericin B có thể làm hạ kali huyết, qua đó làm tăng độc tính digoxin. Nồng độ kali huyết nên được bình thường hóa trước khi điều trị digitalis. Calcium, đặc biệt là calcium dùng đường tĩnh mạch, có thể gây loạn nhịp tim cho những người bệnh dùng chế phẩm digitalis. Quinidin, verapamil, amiodaron, propafenon, indomethacin và itraconazole có thể làm tăng hàm lượng digoxin huyết tương của người bệnh điều trị digitalis, qua đó làm tăng nguy cơ nhiễm độc. Một số kháng sinh có thể làm tăng sự hấp thu của digoxin ở đường tiêu hóa. Do làm giảm nhu động ruột, propanthelin và diphenoxylat sẽ làm tăng sự hấp thu digoxin và xuất hiện nhiễm độc. Thuốc kháng acid, kaolinpectin, sulfasalazin, neomycin, cholestyramin, và một số thuốc chống tân sinh, metoclopramid làm giảm hấp thu digoxin và làm giảm hàm lượng digoxin tới mức mất tác dụng. Dùng đồng thời với các thuốc cường giao cảm làm tăng tai biến loạn nhịp thất, vì cả 2 thuốc đều làm tăng hoạt tính điều nhịp lạc chỗ. Succinylcholin có thể gây phóng thích kali đột ngột từ cơ và làm loạn nhịp tim ở người bệnh điều trị digitalis. Dùng đồng thời thuốc chẹn beta, hay thuốc đối kháng  $Ca^{2+}$  với digoxin có thể gây ngừng tim hoàn toàn, vì tác dụng của chúng hiệp đồng trên nút nhĩ thất.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Tần suất tác dụng ngoại ý là 5-20% ; nên nhớ 15-20% của tần suất này có thể là trầm trọng. Khoảng 1/2 tác dụng ngoại ý thuộc về tim, 1/4 thuộc đường tiêu hóa, trong khi 1/4 còn lại liên quan đến những triệu chứng thần kinh trung ương và những phản ứng bất lợi khác.

Tác dụng ngoại ý trên tim :

ngoại tâm thu thất một ổ hoặc nhiều ổ bệnh, đau dây thần kinh sinh đôi hay sinh ba, nhịp nhanh thất, phân ly nhĩ thất, tăng nhịp nút nhĩ thất, nhịp tim nhanh nhĩ có bloc, bloc nhĩ thất.

Tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa :

chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy (các tác dụng này cũng có thể là những dấu hiệu suy tim). Rất hiếm khi đau bụng và hoại tử xuất huyết ruột.

Tác dụng ngoại ý trên thần kinh trung ương :

rối loạn thị giác (hoa mắt hay lóe sáng vàng), nhức đầu, suy yếu, choáng váng, vô cảm, bệnh tâm thần. Các tác dụng ngoại ý khác : đôi khi có chứng to vú đàn ông, nổi dát sần hay các phản ứng da khác, giảm tiểu cầu. Ở trẻ em, những dấu hiệu nhiễm độc sớm một phần là những triệu chứng đường tiêu hóa, phần khác là loạn nhịp tim, thường gặp là rối loạn dẫn truyền, nhịp nhanh nhĩ có bloc, ít hơn nữa là loạn nhịp tim thất.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Vì nhu cầu của từng người bệnh với digitalis rất thay đổi, liều theo từng cá thể tùy thuộc vào bệnh điều trị, vào chức năng thận, mức cùng lúc nhiều bệnh, thể trạng gầy còm ốm yếu, tuổi tác, dùng đồng thời với các thuốc khác và tùy thuộc vào đáp ứng của từng người bệnh. Những hướng dẫn chung :- Điều trị loạn nhịp tâm nhĩ cần liều cao hơn điều trị suy tim.- Liều nên dựa vào thể trạng hơn là vào khối lượng cơ thể, vì mô mỡ không thuộc khoang phân phối của digoxin.- Nếu có thể, nên lượng giá chức năng thận bằng cách đo độ thanh thải creatinin.- Ngoài thể trọng, tuổi tác cũng là một yếu tố quan trọng, khi chọn liều cho nhũ nhi và trẻ em.- Các bệnh kèm theo và các thuốc dùng đồng thời phải được lưu ý khi quyết định liều của chế phẩm này (xem Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng và Tương tác thuốc).

Người lớn :

Nên khởi đầu điều trị bằng liều duy trì hay liều tấn công. Liều pháp digitalis nhanh với liều tấn công :

- Liều tấn công theo tính toán nên được chia làm nhiều lần dùng trong vòng 24 giờ. Dùng 1/2 liều tấn công cho liều khởi đầu, rồi quan sát người bệnh, sau đó tùy thuộc vào đáp ứng của họ, dùng những phần còn lại, chia ra dùng mỗi 6-8 giờ.

- Liều thông thường cho người bệnh chưa từng dùng digitalis và có chức năng thận bình thường : dùng liều đơn khởi đầu 0,5-0,75 mg (2-3 viên nén), rồi tiếp tục bằng liều 0,25 mg (1 viên nén) cho mỗi 6 giờ cho đến khi xuất hiện tác dụng mong muốn.

- Tổng liều tấn công lên đến 1-1,5 mg/24 giờ (4-6 viên nén/24 giờ).

- Nồng độ điều trị trong máu hạ xuống trong khoảng 0,8-2 ng/ml. Để kiểm tra nồng độ thuốc điều trị, nên lấy mẫu máu mỗi 6-8 giờ sau khi uống liều cuối cùng.

- Khi suy thận, liều tấn công không được quá 6-10 mg/kg thể trọng. Liều duy trì sau khi điều trị digitalis nhanh và điều trị digitalis chậm bằng liều duy trì :

- Đối với những người bệnh có chức năng thận bình thường, liều hàng ngày thông thường là 0,125-0,375 mg (1/2-11/2 viên nén). Trong một số trường hợp, chủ yếu là với người bệnh có thể trạng gầy, cần liều hàng ngày là 0,5 mg (2 viên nén)

- Khi dùng liều duy trì, thì nồng độ ở trạng thái ổn định có thể đạt được trong vòng 6-7 ngày. Cả liều tấn công lẫn liều duy trì đều phải giảm trong trường hợp suy thận, chứng giảm kali huyết, thiếu năng tuyến giáp, và thể trạng gầy còm. Với người bệnh cao tuổi, cũng cần giảm liều tấn công và liều duy trì. Một liều duy trì 0,125-0,25 mg/ngày là đủ tạo ra tác dụng điều trị.

Trẻ em :

Ở trẻ em cũng cần chọn liều theo từng cá thể. Vì nhu cầu glycosid của từng cá thể rất khác nhau, nên liều chỉ dẫn dưới đây chỉ đưa ra nhu cầu trung bình chung theo nhóm tuổi. Trẻ sơ sinh thiếu tháng đặc biệt nhạy cảm với digitalis, trong khi đó, trẻ từ 1 tháng tuổi đến 2 năm tuổi có thể cần liều cao hơn trẻ lớn. Với trẻ em có chức năng thận bình thường và thể trọng bình thường, liều thông thường của viên nén digoxin như sau :Liều tấn công :

- từ 2-5 tuổi : 30-40 mg/kg thể trọng

- từ 5-10 tuổi : 25-35 mg/kg thể trọng

- trên 10 tuổi : tính toán liều theo thể trọng như người lớn (10-15 mg/kg thể trọng). Nên khởi đầu bằng 1/2 liều tấn công, rồi dùng phân nửa còn lại chia ra nhiều liều nhỏ, cứ mỗi 6-8 giờ thì dùng một lần, tùy thuộc vào đáp ứng điều trị. Liều duy trì : thường là 25-35% liều tấn công. Viên nén digoxin không thể được bẻ nhỏ một cách chính xác, vì vậy, nếu có các dạng bào chế khác (như thuốc nhỏ giọt), thì nên dùng cho trẻ em.

## QUÁ LIỀU

Quá liều xảy ra tương đối thường xuyên, vì digoxin có ranh giới điều trị hẹp.

Triệu chứng :

Buồn nôn, nôn, chán ăn kèm theo hay không kèm theo tiêu chảy, đau bụng, tiết nước bọt và ra mồ hôi là những dấu hiệu sớm của sự quá liều. Những triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như nhức đầu, đau mắt, suy yếu, vô cảm, trầm cảm, ảo giác, mất định hướng và rối loạn nhận thức/cảm nhận màu có thể xảy ra. Trong số những triệu chứng tim, các kiểu loạn nhịp tim có thể xuất hiện. Ngoại tâm thu thất, chứng nhịp đôi, nhịp ba, rối loạn dẫn truyền, chậm nhịp tim, bloc nhĩ-thất, nhịp tim nhanh nhĩ có hay không có bloc nhĩ thất, nhịp lạc chỗ, nhịp tim nhanh thất, rung thất thường gặp. Kéo dài khoảng P-Q trong điện tâm đồ có thể là một dấu hiệu sớm. Sự giảm ST dạng thuyền là một dấu hiệu đặc trưng, tuy nhiên không nhất thiết là một dấu hiệu nhiễm độc, vì nó đơn giản chỉ là hậu quả của điều trị digitalis.

Điều trị quá liều :

Trong trường hợp quá liều nhẹ, ngừng dùng digoxin, kiểm tra bệnh nhân và bình thường hóa nồng độ kali/huyết thường là đủ. Nếu cần, có thể dùng thuốc chống loạn nhịp (atropin, lidocain, phenytoin, v.v...). Cũng cần phải cấy máy điều nhịp hay khử rung bằng điện, tuy nhiên, trong trường hợp sau này, có nguy cơ xuất hiện rung thất kháng trị liệu. Trong trường hợp nhiễm độc cấp đường uống (trong vòng 30 phút), bệnh nhân nên được gây nôn và rửa ruột. Nếu nhiễm độc được nhận biết 2-3 giờ sau khi uống digoxin và/hay quan sát thấy những triệu chứng nhiễm

độc, thì gây nôn và đặt sonde dạ dày - qua sự kích thích cấp tính dây vagus - lại có thể làm trầm trọng thêm chứng loạn nhịp tim gây do digoxin. Than hoạt, cholestyramin, hay cholestipol có thể làm giảm hấp thu digoxin. Lợi tiểu mạnh, thẩm phân hay truyền máu thường không đạt hiệu quả. Quá liều trầm trọng có thể dẫn đến chứng tăng kali/huyết chết người. Trong những trường hợp như thế, ngoài việc truyền dịch insulin và glucose, thẩm phân cũng nên được xem xét, nếu chứng tăng kali/huyết có vẻ không được cải thiện. Trong trường hợp đe dọa đến tính mạng, nên dùng các kháng thể đặc hiệu digoxin.

## BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15-30°C.

## 157. DIGOXINE NATIVELLE

### PROCTER GAMBLE

Viên nén dễ bẻ 0,25 mg : hộp 30 viên - Bảng A.

Dung dịch uống Trẻ em/Trẻ còn bú 5 mg/0,1 ml : lọ 60 ml + pipette định liều 1/20 ml (0,05 ml) - Bảng A.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch Người lớn 0,5 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 6 ống - Bảng A.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch Trẻ em/Trẻ còn bú 0,05 mg/ml : ống 1 ml, hộp 6 ống - Bảng A.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Digoxine	0,25 mg
(Lactose)	

cho 0,1 ml	
Digoxine	5 mg
(Éthanol)	

cho 1 ống thuốc tiêm dành cho Người lớn	
Digoxine	0,50 mg
(Éthanol)	

cho 1 ống thuốc tiêm dành cho Trẻ em/Trẻ còn bú	
Digoxine	0,05 mg
(Éthanol)	

### **DƯỢC LỰC**

Glucoside trợ tim.

- Tác dụng gây co sợi cơ dương tính.
- Tác dụng giảm nhịp ít đáng kể trên xoang và liên quan nhiều đến sự tăng trương lực của dây thần kinh phế vị và giảm trương lực giao cảm.
- Tác dụng dẫn truyền trong tim âm tính ở nút nhĩ-thất, có nguồn gốc do làm nhịp tim chậm lại trên thất do làm giảm số luồng thần kinh đi qua nút nhĩ-thất ; không có tác động trên sự dẫn truyền trong thất.
- Tác dụng kích thích cơ tim dương tính : tăng tính nhạy cảm của sợi cơ tim ở liều cao hơn liều điều trị.

Trong suy tim, lưu lượng tim tăng có liên quan đến tác dụng co sợi cơ và những tác dụng ngoài tim làm giảm tiền và hậu tải.

Viên Digoxine Nativelle có sinh khả dụng ổn định, được thể hiện trên lâm sàng qua việc ghi nhận các hàm lượng trong máu hữu hiệu, ổn định và không gây những "pic" vô ích.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu qua đường tiêu hóa khoảng 70-80%.
- Nồng độ digoxine tự do trong máu cao, không gắn với protéine huyết tương (80%), do đó sẽ gây tác động nhanh : bắt đầu có tác dụng từ 10 đến 30 phút đối với dạng tiêm và 1 đến 2 giờ đối với dạng uống.
- Chuyển hóa sinh học ở gan với tỉ lệ thấp (khoảng 10%) thành các chất chuyển hóa trong đó một số chất có hoạt tính.
- Đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không bị biến đổi ; có một sự tương quan chặt chẽ giữa thanh thải digoxine ở thận và thanh thải créatinine.
- Các yếu tố giới hạn tác động : thận (90%), gan (10%).

- Thời gian bán hủy trong huyết tương : 1 ngày rưỡi. Nếu không dùng liều tấn công ban đầu, tình trạng cân bằng sẽ đạt được sau 6 ngày.
- Định lượng nồng độ trong máu để có thể quyết định tiếp tục điều trị hay không. Các nồng độ trị liệu nằm trong khoảng từ 0,65 đến 2,6 nmol/l. Tuy nhiên, cũng có thể có sự đè lên nhau giữa những nồng độ trị liệu và nồng độ gây độc tính, do đó đôi khi làm cho việc phân tích kết quả trở nên khó khăn.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Suy tim cung lượng thấp (thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu), đặc biệt khi có rung nhĩ.
  - Rối loạn nhịp trên thất : làm chậm nhịp hay chuyển nhịp rung nhĩ hay cuồng nhĩ.
- Lưu ý : suy tim cung lượng cao (thiếu máu trầm trọng, chứng tim cường tuyến giáp, rò động mạch-tĩnh mạch, thiếu vitamine B<sub>1</sub>) và suy tim có liên quan đến một sự cản trở cơ học hoặc suy tim do có bệnh tim phổi mạn tính không là đối tượng chỉ định của digitalis.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bloc nhĩ-thất độ 2 và độ 3 không dùng máy.
- Đang điều trị với digitalis gặp hiện tượng tăng kích thích tâm thất hoặc được chỉ định calcium tiêm mạch.

Lưu ý : trường hợp ngoại tâm thu thất ở một bệnh nhân suy tim không dùng digitalis không phải là chống chỉ định.

- Nhịp nhanh và rung thất.
- Rung nhĩ, phối hợp với hội chứng Wolff-Parkinson-White.
- Bệnh cơ tim tắc nghẽn.
- Tiêm hoặc truyền calci đường tĩnh mạch ở bệnh nhân đang điều trị bằng digitalis : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nhất thiết phải ngưng điều trị trong trường hợp tăng kích thích tâm thất (ngoại tâm thu) do quá mẫn hay quá liều.

Trước khi sốc điện nên ngưng dùng digitalis hay các dẫn xuất : sốc điện chỉ được tiến hành sau thời hạn tương đương với 1 hay 2 thời gian bán hủy của chất glucoside được sử dụng (1 ngày rưỡi đến 3 ngày).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Hạ kali huyết có thể làm tăng độc tính của digitalis, do đó cần tìm kiếm những yếu tố gây thuận lợi cho việc hạ kali huyết như thuốc lợi tiểu, thuốc nhuận trường kích thích, corticoide, amphotericine B (đường tĩnh mạch) ; nên kiểm tra kali huyết trước khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh việc hạ kali huyết nếu có, sau đó nên kiểm tra kali huyết đều đặn trong thời gian điều trị.
- Giảm liều :
- trong những trường hợp mà sự nhạy cảm với digitalis và các dẫn xuất tăng : người lớn tuổi, giảm oxy mô do suy hô hấp, suy tuyến giáp, suy tim tiến triển, tăng calci huyết, hạ kali huyết.

- trong trường hợp suy gan hay thận.
- lúc bắt đầu điều trị, nếu trong những ngày trước đó có sử dụng một thuốc digitalis khác.
- Theo dõi điện tâm đồ trong trường hợp bloc nhĩ thất độ 1.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở thú vật : chưa có nghiên cứu thực nghiệm.

Ở người : mặc dù còn thiếu những khảo sát dịch tể học, cho đến nay không có một tác dụng xấu nào được ghi nhận ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị bằng digoxine. Nên theo dõi các nồng độ trong huyết thanh của sản phụ trong 3 tháng cuối thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ rất yếu.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

#### **Chung cho tất cả các digitalis :**

Chống chỉ định phối hợp :

- Muối calci đường tĩnh mạch : rối loạn nhịp nặng, thậm chí tử vong.

Thận trọng khi phối hợp :

- Than hoạt tính (thuốc băng dạ dày-ruột) : giảm hấp thu digitalis đường tiêu hóa. Uống các thuốc này xa nhau (khoảng 2 giờ chẳng hạn).
- Colestyramine : giảm tác dụng của digitalis (giảm hấp thu ở ruột và chu kỳ gan ruột). Uống các thuốc này cách xa nhau (khoảng 2 giờ chẳng hạn).
- Các thuốc làm hạ kali huyết : thuốc lợi tiểu, thuốc nhuận trường kích thích, corticoide, amphotéricine B (đường tĩnh mạch). Hạ kali huyết có thể gây thuận lợi độc tính cho digitalis thể hiện tác dụng. Theo dõi kali huyết, điện tâm đồ và xem xét lại việc điều trị nếu cần.
- Magnésium trisilicate (thuốc kháng acide) : giảm hấp thu digitalis đường tiêu hóa. Uống các thuốc này cách xa nhau (khoảng 2 giờ chẳng hạn).
- Amiodarone làm giảm tính tự động (nhịp tim chậm quá mức) và các rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất. Trường hợp có sử dụng digoxine sẽ làm tăng digoxine huyết do làm giảm thanh thải digoxine. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ, kiểm tra digoxine huyết và điều chỉnh liều digoxine.

#### **Riêng cho digoxine :**

Thận trọng khi phối hợp :

- Muối, oxyde, hydroxyde của Mg, Al và Ca (thuốc băng dạ dày-ruột) : giảm hấp thu digoxine đường tiêu hóa. Uống các thuốc này cách xa nhau (trên 2 giờ sau khi uống digoxine, nếu có thể).
- Hydroxyquinidine, quinidine : rối loạn tính tự động (gây loạn nhịp), giảm tính tự động (nhịp tim chậm quá mức) và rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất. Ngoài ra còn làm tăng digoxine huyết do giảm thanh thải digoxine. Cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ. Trường hợp không có đáp ứng như mong muốn, kiểm tra digoxine huyết và điều chỉnh liều.
- Salazosulfapyridine : giảm digoxine huyết có thể đến 50%. Cần theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ

và digoxine huyết. Nếu cần, điều chỉnh liều digoxine trong thời gian điều trị bằng salazosulfapyridine và sau khi ngưng thuốc này.

- Sucralfate : giảm hấp thu digoxine đường tiêu hóa. Uống các thuốc này cách xa nhau (khoảng 2 giờ chẳng hạn).

- Vérapamil (thuốc đối kháng calci) : gây chậm nhịp tim quá mức và bloc nhĩ-thất do làm tăng tác dụng của digoxine trên tính tự động và dẫn truyền và do làm giảm đào thải digoxine ở thận và ngoài thận. Cần theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và digoxine huyết. Nếu cần, điều chỉnh liều digoxine trong thời gian điều trị bằng vérapamil và sau khi ngưng thuốc này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể làm tăng tính kích thích tâm thất : xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

- Các biểu hiện dị ứng (ở da, ban xuất huyết giảm tiểu cầu) và chứng vú to ở đàn ông.

- Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt và nhìn màu là những dấu hiệu đầu tiên của tình trạng quá liều.

- Trên điện tâm đồ, hình dạng lõm chén của đoạn ST là bình thường, nó biểu hiện sự ngấm digitalis chứ không phải tình trạng quá liều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Đường uống :

#### **Người lớn :**

p Liều tấn công : 2 đến 4 viên/ngày, chia làm nhiều lần.

p Liều duy trì : 1 viên/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần.

#### **Trẻ em (sử dụng dạng dung dịch uống) :**

p Liều tấn công : trong 1 liều duy nhất.

**dưới 3 kg** : 15 mg/kg hoặc 0,3 ml/kg.

**3 đến 6 kg** : 20 mg/kg hoặc 0,4 ml/kg.

**6 đến 12 kg** : 15 mg/kg hoặc 0,3 ml/kg.

**12 đến 24 kg** : 10 mg/kg hoặc 0,2 ml/kg.

**trên 24 kg** : 7 mg/kg hoặc 0,1 ml/kg.

p Liều duy trì (sau 8 giờ + sau đó) : 1/3 liều khởi đầu, lặp lại mỗi 8 giờ. Digoxine huyết tối đa ở nhũ nhi : 3 ng/ml và ở trẻ em trên 2 tuổi : 1,5 ng/ml.

**Suy thận** : giảm liều hàng ngày tùy theo créatinine huyết.

n Đường tiêm tĩnh mạch chậm :

#### **Người lớn :**

p Liều tấn công : 1 đến 2 ống/ngày.

p Liều duy trì : 1/2 đến 1 ống/ngày hoặc 3 ngày/tuần.

#### **Trẻ em :**

p Liều tấn công : trong 1 liều duy nhất .

**2,5 đến 6 kg** : 15 mg/kg.



**6 đến 12 kg** : 12 mg/kg.

**12 đến 24 kg** : 8 mg/kg.

**trên 24 kg** : 5 mg/kg.

p Liều duy trì : cùng 1 liều và tiêm 3 lần trong 24 giờ. Digoxine huyết tối đa ở nữ nhi : 3 ng/ml và ở trẻ em trên 2 tuổi : 1,5 ng/ml.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : rối loạn tiêu hóa (chán ăn, nôn, mửa, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, nhòe màu ; nhất là các rối loạn ở tim : tất cả các rối loạn dẫn truyền và tính kích thích đều có thể được quan sát.

Hướng xử lý :

Trường hợp quá liều điều trị, ngưng ngay digitalis (thường là đủ để các rối loạn biến mất) và cho bệnh nhân nằm nghỉ trên giường.

Tránh dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc isoprénaline liều cao ; trường hợp chậm nhịp tim : dùng atropine ; trường hợp tăng tính kích thích ở cơ tim : dùng phénytoine, lidocaine.

Trường hợp ngộ độc do vô tình hay cố ý dùng liều quá cao : cho bệnh nhân nhập viện để theo dõi trong môi trường chuyên khoa.

## **158. DILATREND**

### **HOFFMANN - LA ROCHE**

**viên nén 6,25 mg** : hộp 30 viên và 100 viên - Bảng B.

**viên nén 12,5 mg** : hộp 30 viên và 100 viên - Bảng B.

**viên nén 25 mg** : hộp 30 viên và 100 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Carvedilol	6,25 mg

cho 1 viên	
Carvedilol	12,5 mg

cho 1 viên	
Carvedilol	25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Carvedilol - một chất đối kháng thần kinh thể dịch qua nhiều cơ chế - là một thuốc ức chế beta không chọn lọc phối hợp với tính chất gây giãn mạch qua tác dụng ức chế thụ thể  $\alpha$  và có tính chất chống tăng sinh và chống oxy hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Carvedilol 6,25, Carvedilol 12,5, Carvedilol 25 :

- Điều trị suy tim ứ huyết có triệu chứng : Carvedilol được chỉ định trong điều trị suy tim ứ huyết có triệu chứng để hạ thấp tỷ lệ tử vong và số lần nhập viện do bệnh lý tim mạch, cải thiện cảm giác khỏe khoắn của bệnh nhân và làm chậm tiến triển của bệnh. Carvedilol có thể được kết hợp với điều trị tiêu chuẩn, và thuốc cũng có thể được sử dụng trên những bệnh nhân không dung nạp được thuốc ức chế men chuyển hay những bệnh nhân không thể điều trị với digitalis, hydralazine hay nitrate.

Carvedilol 25 :

- Cao huyết áp nguyên phát : Carvedilol được chỉ định để điều trị cao huyết áp nguyên phát.

Thuốc có thể sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc điều trị cao huyết áp khác, đặc biệt là với các thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazide.

- Điều trị cơn đau thắt ngực.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được sử dụng carvedilol trong những trường hợp sau : suy tim không kiểm soát, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hen, rối loạn chức năng gan có biểu hiện lâm sàng, block nhĩ thất độ 2-3, nhịp tim chậm trầm trọng, hội chứng suy nút xoang, choáng, nhạy cảm với thuốc.

Không nên sử dụng carvedilol khi có thai, cho con bú vì hiện tại chưa đủ kinh nghiệm trong lãnh vực này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên kiểm soát tình trạng suy tim với điều trị thích hợp trước khi khởi đầu điều trị với carvedilol.

Cảnh báo các tác dụng có thể xảy ra : Cũng giống như các thuốc chống cao huyết áp khác, carvedilol làm giảm tỉnh táo (như khả năng lái xe hay vận hành máy móc của bệnh nhân). Hiện tượng này đặc biệt xảy ra khi bắt đầu hay thay đổi điều trị và khi uống rượu.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Như các thuốc ức chế beta khác, carvedilol có thể làm tăng tác dụng của những thuốc điều trị cao huyết áp hay có tác dụng ngoại ý là gây tụt huyết áp. Cũng giống như các thuốc ức chế beta khác, nên thận trọng khi sử dụng carvedilol với những thuốc chống loạn nhịp hay các thuốc đối kháng calci như verapamil hay diltiazem. Do đó, không nên tiêm tĩnh mạch các thuốc ức chế

kênh calci và các thuốc chống loạn nhịp trong quá trình điều trị với carvedilol. Khi phải ngưng điều trị carvedilol cùng với clonidine, nên ngưng carvedilol trước vài ngày trước khi giảm dần dần liều clonidine. Có thể cần phải thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân dùng các thuốc cảm ứng men oxidase như rifampicin, do nồng độ trong huyết thanh của carvedilol có thể giảm đi, hay các thuốc ức chế men oxidase như cimetidine, do nồng độ trong huyết thanh của carvedilol có thể gia tăng. Khi cùng sử dụng carvedilol và digoxin, nồng độ đáy ở trạng thái ổn định của digoxin có thể tăng khoảng 16% trên bệnh nhân cao huyết áp. Nên tăng cường kiểm soát nồng độ digoxin khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh liều hay ngưng dùng carvedilol. Nên cẩn thận khi gây mê vì tác dụng hiệp đồng làm giảm co cơ tim giữa carvedilol và các thuốc gây mê. Carvedilol cũng có thể làm tăng tác dụng của insulin hay các thuốc hạ đường huyết đường uống. Triệu chứng hạ đường huyết có thể bị che lấp hay giảm bớt (đặc biệt là triệu chứng tim nhanh).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi có chóng mặt, nhức đầu và mệt mỏi, thường nhẹ và đặc biệt thường xảy ra vào lúc bắt đầu điều trị. Một vài trường hợp đặc biệt có trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm. Thỉnh thoảng có nhịp tim chậm, hạ huyết áp tư thế và hiếm khi ngất - đặc biệt khi mới điều trị. Đôi khi có những rối loạn tuần hoàn ngoại vi (lạnh tay chân). Hiếm khi có block nhĩ thất, tăng nặng các triệu chứng ở bệnh nhân bị khập khiễng cách hồi ; trong một số trường hợp đặc biệt có sự tiến triển suy tim nặng hơn. Đôi khi có hắt hơi, nghẹt mũi và trên bệnh nhân đã có bệnh sẵn, có thể gây cơn hen/khó thở. Thỉnh thoảng có rối loạn tiêu hóa (với những triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, và trong vài trường hợp lẻ tẻ, có thể táo bón và nôn mửa). Vài trường hợp có phản ứng da (ngoại ban do dị ứng, mề đay, ngứa và phản ứng giống lichen planus). Có thể xuất hiện các sang thương da vảy nến hay nặng thêm các sang thương đã bị sẵn. Một vài trường hợp đặc biệt có thay đổi trên transaminase huyết thanh, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Đôi khi có các triệu chứng "dạng cúm" và đau các chi, giảm tiết nước mắt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Cao huyết áp nguyên phát :**

Khuyến cáo sử dụng liều duy nhất mỗi ngày.

Người lớn : Liều khuyến cáo bắt đầu điều trị là 12,5 mg mỗi ngày một lần trong 2 ngày đầu. Sau đó, nên dùng 25 mg mỗi ngày một lần. Nếu cần thiết, có thể tăng liều dần trong ít nhất 2 tuần đến liều tối đa 50 mg mỗi ngày một lần hay chia nhiều lần.

Người già : Liều khuyến cáo bắt đầu điều trị là 12,5 mg mỗi ngày một lần. Liều này cho kiểm soát thỏa đáng ở một vài bệnh nhân. Nếu chưa có đáp ứng đầy đủ, có thể tăng dần liều từng nấc tối thiểu là trong 2 tuần cho đến liều tối đa được khuyến cáo.

#### **Điều trị cơn đau thắt ngực :**

Liều khuyến cáo bắt đầu điều trị là 12,5 mg mỗi ngày 2 lần trong 2 ngày đầu. Sau đó, liều khuyến cáo là 25 mg ngày 2 lần. Nếu cần thiết, có thể tăng liều dần trong ít nhất 2 tuần đến liều

tối đa 100 mg chia làm nhiều lần trong ngày (2 lần mỗi ngày). Liều khuyến cáo tối đa hàng ngày cho người già là 50 mg chia làm nhiều lần trong ngày (2 lần mỗi ngày).

**Điều trị suy tim ứ huyết có triệu chứng :**

Cần kê liều cho từng trường hợp và phải được bác sĩ theo dõi chặt chẽ trong quá trình tăng liều. Đối với bệnh nhân đang dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, chất ức chế men chuyển, nên ổn định liều lượng các thuốc này trước khi bắt đầu điều trị với carvedilol. Liều khuyến cáo bắt đầu điều trị là 3,125 mg ngày 2 lần trong 2 tuần. Nếu bệnh nhân dung nạp được với liều này, có thể tăng liều dần trong từng khoảng thời gian không dưới 2 tuần, đến liều 6,25 mg ngày 2 lần, theo sau là 12,5 mg ngày 2 lần và sau đó là 25 mg ngày 2 lần. Nên tăng liều đến mức tối đa mà bệnh nhân có thể dung nạp được. Liều tối đa được khuyến cáo là 25 mg ngày 2 lần cho bệnh nhân nhẹ hơn 85 kg và 50 mg mỗi ngày 2 lần cho bệnh nhân nặng hơn 85 kg.

Trước khi tăng liều, bác sĩ nên đánh giá bệnh nhân về các triệu chứng suy tim hay giãn mạch tăng nặng hơn. Suy tim hay bí tiểu nặng hơn tạm thời nên được điều trị bằng cách tăng liều thuốc lợi tiểu, mặc dù đôi khi có thể cần phải giảm liều carvedilol. Nếu đã ngưng carvedilol hơn 2 tuần, nên bắt đầu dùng lại với liều 3,125 mg mỗi ngày 2 lần và tăng dần liều như trên. Các triệu chứng giãn mạch có thể được kiểm soát lúc đầu bằng cách giảm liều thuốc lợi tiểu. Nếu các triệu chứng vẫn kéo dài, có thể giảm liều thuốc ức chế men chuyển, và sau đó nếu cần thiết, giảm liều carvedilol. Trong trường hợp này, không nên tăng liều carvedilol cho đến khi đã ổn định được các triệu chứng suy tim hay giãn mạch trở nặng hơn.

Chưa xác định độ an toàn và hiệu quả của carvedilol trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

**BẢO QUẢN**

Do thuốc bị đổi màu khi tiếp xúc với ánh sáng, nên giữ thuốc trong hộp kín.

**159. DIPROGENTA**

SCHERING-PLOUGH

Kem bôi ngoài da : ống 15 g.

Thuốc mỡ bôi ngoài da : ống 15 g.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 g kem	
Bétaméthasone dipropionate	0,64 mg

tương ứng : Bétaméthasone	0,5 mg
Gentamicine sulfate tính theo gentamicine base	1 mg

cho 1 g thuốc mỡ	
Bétaméthasone dipropionate	0,64 mg
tương ứng : Bétaméthasone	0,5 mg
Gentamicine sulfate tính theo gentamicine base	1 mg

### **DƯỢC LỰC**

Bétaméthasone dipropionate có tác động kháng viêm, trị ngứa và co mạch. Những tác động này được biểu hiện kéo dài, do đó cho phép sử dụng Diprogenta hai lần mỗi ngày.

Vi khuẩn học :

Gentamicine là một kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng, chống lại nhiều tác nhân gây bệnh da thông thường.

Các vi khuẩn nhạy cảm bao gồm các chủng nhạy cảm của các Streptococcus (huyết giải beta nhóm A, huyết giải alpha), Staphylococcus aureus (coagulase dương tính, coagulase âm tính, và một vài chủng sản xuất pécillinase), và vi khuẩn gram âm Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris và Klebsiella pneumoniae.

### **CHỈ ĐỊNH**

Diprogenta được chỉ định làm giảm các biểu hiện viêm của các bệnh da đáp ứng với corticoide khi bị biến chứng do nhiễm trùng thứ phát, gây ra do các vi khuẩn nhạy cảm với gentamicine hay khi nghi ngờ khả năng nhiễm trùng do những nguyên nhân này. Các chỉ định bao gồm : bệnh vẩy nến, viêm da do tiếp xúc (dermatitis venenata), viêm da dị ứng (eczéma ở trẻ em, viêm da dị ứng), viêm thần kinh da (lichen đơn mạn tính), lichen phẳng, eczéma (bao gồm eczéma hình đồng tiền, eczéma tay, viêm da eczéma), hăm, bệnh tổ đũa, viêm da tiết bã, viêm da tróc vẩy, viêm da do ánh nắng, viêm da ứ đọng và ngứa ngáy không do bầm sinh và chứng ngứa ở người già.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Diprogenta chống chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu bị kích ứng hay mẫn cảm khi sử dụng Diprogenta, nên ngưng thuốc và áp dụng các biện pháp thích hợp.

Trong trường hợp bị nhiễm trùng, nên sử dụng một tác nhân kháng khuẩn hay kháng nấm thích hợp. Nếu không có đáp ứng thuận lợi ngay lập tức, nên ngưng dùng corticoide cho đến khi có thể kiểm soát được nhiễm trùng này.

Mọi tác dụng ngoại ý được báo cáo khi dùng thuốc corticoide toàn thân, bao gồm suy thượng thận, cũng có thể xuất hiện khi dùng corticoide tại chỗ, đặc biệt ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

Sự hấp thu toàn thân của corticoide dùng tại chỗ có thể gia tăng nếu điều trị trên một bề mặt cơ thể rộng hay được dùng với phương pháp bó. Nên cẩn trọng trong những trường hợp này hay khi dùng thuốc kéo dài, đặc biệt đối với trẻ em và trẻ sơ sinh.

Sử dụng kháng sinh tại chỗ đôi khi làm phát triển những vi khuẩn không nhạy cảm, trong đó có các loại nấm. Nếu điều này xảy ra hay nếu có thêm kích ứng, quá mẫn hay bội nhiễm, nên ngưng điều trị với gentamicine và áp dụng biện pháp thích hợp.

Diprogenta không dùng cho nhãn khoa.

Sử dụng cho trẻ em : trẻ em có thể biểu hiện tính nhạy cảm lớn hơn với những suy giảm trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận do corticoide tại chỗ và với những tác dụng của corticoide ngoại sinh hơn so với bệnh nhân đã trưởng thành vì có sự hấp thu mạnh hơn do tỷ lệ vùng bề mặt da rộng lớn hơn so với trọng lượng cơ thể.

Sự suy giảm trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, hội chứng Cushing, sự chậm tăng trưởng, chậm tăng cân, và tăng áp lực nội sọ đã được báo cáo xuất hiện ở trẻ em dùng corticoide tại chỗ. Các biểu hiện của sự suy thượng thận trên trẻ em bao gồm nồng độ cortisol thấp trong huyết tương và không đáp ứng với kích thích ACTH. Các biểu hiện của tăng áp lực nội sọ bao gồm phồng thóp, nhức đầu và phù gai thị hai bên.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Do tính an toàn của corticoide dùng tại chỗ sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được xác định, thuốc thuộc nhóm này chỉ nên dùng lúc có thai nếu lợi ích trị liệu cao hơn nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi. Các thuốc thuộc nhóm này không nên dùng quá độ với một liều lượng lớn hay với thời gian kéo dài cho phụ nữ mang thai.

Do không biết được rằng dùng corticoide tại chỗ có thể đưa đến sự hấp thu toàn thân đủ để có thể tìm thấy được thuốc trong sữa mẹ, nên quyết định ngưng cho con bú hay ngưng thuốc, có lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng ngoại ý tại chỗ được báo cáo xuất hiện với sự sử dụng corticoide tại chỗ, đặc biệt khi dùng dưới lớp băng bó, bao gồm : cảm giác bỏng, ngứa, kích ứng, khô da, viêm nang, rậm lông, nổi ban dạng trứng cá, ngứa sắc tố, viêm da quanh miệng, viêm da dị ứng do tiếp xúc.

Tác dụng ngoại ý xảy ra thường xuyên hơn với cách bó thuốc bao gồm : lột da, nhiễm trùng thứ phát, teo da, nổi vân da và bệnh hạt kê.

Điều trị với gentamicine có thể gây kích ứng thoáng qua (ban đỏ và ngứa ngứa) thường không cần thiết phải ngưng thuốc.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Nên bôi một lớp mỏng kem hoặc thuốc mỡ Diprogenta lên toàn bộ các vùng da bị nhiễm hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối. Đối với một số bệnh nhân, có thể dùng một lượng thuốc ít hơn mà vẫn đạt được liều duy trì.

## QUÁ LIỀU

Triệu chứng : sử dụng corticoide tại chỗ quá mức hay kéo dài có thể đè nén hoạt động chức năng tuyến yên - thượng thận, đưa đến kết quả thiếu năng thượng thận thứ phát, và cho các biểu hiện tăng tiết tuyến thượng thận, bao gồm bệnh Cushing.

Một liều quá độ gentamicine duy nhất thường không gây ra các triệu chứng quá liều.

Dùng gentamicine tại chỗ kéo dài có thể dẫn đến sự bội tăng của các sang thương do nấm hay vi khuẩn không nhạy cảm.

Điều trị : bao gồm các biện pháp điều trị triệu chứng. Thường các triệu chứng tăng tiết tuyến thượng thận cấp là có thể phục hồi. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh sự mất cân bằng điện giải. Trong trường hợp ngộ độc mạn tính, nên ngưng từ từ corticoide.

Các liệu pháp kháng khuẩn hay kháng nấm được chỉ định nếu có xuất hiện sự phát triển tăng vọt vi khuẩn và nấm không nhạy cảm.

## BẢO QUẢN

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ 2-30°C.

## 160. DIPROSALIC

SCHERING-PLOUGH

Thuốc mỡ bôi ngoài da : ống 15 g.

Lotion bôi ngoài da : chai 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 g lotion	
Bétaméthasone dipropionate	0,64 mg
tương ứng : Bétaméthasone	0,5 mg
Acide salicylique	20 mg
(pH)	(5,0)

cho 1 g thuốc mỡ	
Bétaméthasone dipropionate	0,64 mg
tương ứng : Bétaméthasone	0,5 mg
Acide salicylique	30 mg

### **DƯỢC LỰC**

Bétaméthasone dipropionate là một corticoide tổng hợp fluor hóa, có đặc tính kháng viêm, chống ngứa và co mạch. Những tác động này của Diprosalic được duy trì lâu, do đó cho phép sử dụng thuốc hai lần mỗi ngày.

Acide salicylique dùng tại chỗ có đặc tính làm tróc lớp sừng da, ngoài ra có đặc tính kiềm khuẩn và diệt nấm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Lotion : được chỉ định làm giảm các biểu hiện viêm của chứng vẩy nến và tiết bã của da đầu.

Lotion cũng được chỉ định làm giảm biểu hiện viêm của sang thương vẩy nến không ở trên da đầu và những bệnh da khác có đáp ứng với corticoide.

Thuốc mỡ : được chỉ định làm giảm những biểu hiện viêm của bệnh da dày sừng và bệnh da khô có đáp ứng với corticoide như bệnh vẩy nến, viêm da dị ứng mạn tính, viêm thần kinh da (lichen simplex mạn), lichen phẳng, eczéma (bao gồm eczéma hình đồng tiền, eczéma tay, viêm da eczéma), bệnh tổ đũa, viêm tiết bã ở da đầu, bệnh vẩy cá thông thường và các bệnh vẩy cá khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Diprosalic chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý DÙNG**

Nên ngưng thuốc nếu có kích ứng hay mẫn cảm khi sử dụng Diprosalic.

Khi có nhiễm khuẩn, nên áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

Mọi tác dụng ngoại ý được báo cáo xuất hiện do sử dụng corticoide toàn thân, bao gồm suy thượng thận có thể xuất hiện với corticoide dùng tại chỗ, đặc biệt ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

Hấp thụ toàn thân của corticoide hay acide salicylic dùng tại chỗ sẽ gia tăng nếu dùng phương pháp băng bó.

Nên tránh bôi thuốc lên vết thương hở hay vùng da bị tổn thương. Nên áp dụng những biện pháp thận trọng thích hợp trong các trường hợp này hay khi dùng thuốc dài ngày, đặc biệt ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

Không dùng phương pháp băng kín với dạng Diprosalic lotion.



Ngưng dùng thuốc nếu xuất hiện sự khô da quá mức hay gia tăng kích ứng da.

Không dùng Diprosalic cho nhãn khoa. Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt hay niêm mạc.

Sử dụng cho trẻ em : trẻ em có thể biểu hiện tính nhạy cảm lớn hơn với những suy giảm trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận do corticoide tại chỗ và với những tác dụng của corticoide ngoại sinh hơn so với bệnh nhân đã trưởng thành vì có sự hấp thu mạnh hơn do tỷ lệ vùng bề mặt da rộng lớn hơn so với trọng lượng cơ thể.

Sự suy giảm trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, hội chứng Cushing, sự chậm tăng trưởng, chậm tăng cân, và tăng áp lực nội sọ đã được báo cáo xuất hiện ở trẻ em dùng corticoide tại chỗ. Các biểu hiện của sự suy thượng thận trên trẻ em bao gồm nồng độ cortisol thấp trong huyết tương và không đáp ứng với kích thích ACTH. Các biểu hiện của tăng áp lực nội sọ bao gồm phồng thóp, nhức đầu và phù gai thị hai bên.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Do tính an toàn của corticoide dùng tại chỗ sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được xác định, thuốc thuộc nhóm này chỉ nên dùng lúc có thai nếu lợi ích trị liệu cao hơn nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi. Các thuốc thuộc nhóm này không nên dùng quá độ với một liều lượng lớn hay với thời gian kéo dài cho phụ nữ mang thai.

Do không biết được rằng dùng corticoide tại chỗ có thể đưa đến sự hấp thu toàn thân đủ để có thể tìm thấy được thuốc trong sữa mẹ, nên quyết định ngưng cho con bú hay ngưng thuốc, có lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng ngoại ý tại chỗ được báo cáo xuất hiện với sự sử dụng corticoide tại chỗ, bao gồm : cảm giác bỏng, ngứa, kích ứng, khô da, viêm nang lông, rậm lông, nổi ban dạng viêm nang bã, giảm sắc tố, viêm da quanh miệng, viêm da dị ứng do tiếp xúc, lột da, nhiễm trùng thứ phát, teo da, nổi vân da, bệnh hạt kê, nhạy cảm da, nứt nẻ.

Các chế phẩm chứa acide salicylique có thể gây viêm da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ dùng trên da.

Lotion : Nhỏ vài giọt lotion Diprosalic lên vùng da bị nhiễm, chà nhẹ và khấp vào vùng da hay da đầu. Thông thường nên bôi hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối.

Thuốc mỡ : Nên bôi một lớp mỏng thuốc mỡ Diprosalic bao phủ hoàn toàn lên vùng da bị nhiễm, hai lần mỗi ngày, vào buổi sáng và tối.

Đối với một vài bệnh nhân, có thể áp dụng liều duy trì với số lần dùng thuốc ít hơn.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : sử dụng corticoide tại chỗ quá mức hay kéo dài có thể đè nén hoạt động chức năng tuyến yên-thượng thận, đưa đến kết quả thiếu năng thượng thận thứ phát, và cho các biểu hiện tăng tiết tuyến thượng thận, bao gồm bệnh Cushing.

Sự sử dụng chế phẩm chứa acid salicylic quá nhiều và kéo dài có thể gây ra các triệu chứng ngộ

độc salicylate.

Điều trị : biện pháp điều trị triệu chứng thích hợp được chỉ định trong trường hợp quá liều Diprosalic. Các triệu chứng tăng tiết tuyến thượng thận thường là có hồi phục. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần thiết. Trong trường hợp ngộ độc mãn, nên ngưng thuốc từ từ.

Việc điều trị ngộ độc acide salicylique là điều trị triệu chứng. Nên áp dụng các biện pháp để loại salicylate nhanh chóng ra khỏi cơ thể. Uống natri bicarbonate để kiềm hóa nước tiểu và gây lợi tiểu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ từ 2 đến 30°C. Tránh ánh sáng.

## **161. DIPROSPAN injection**

SCHERING-PLOUGH

Thuốc tiêm : ống 1 ml, hộp 1 ống - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml	
Bétaméthasone dipropionate tính theo bétaméthasone	5 mg
Bétaméthasone sodium phosphate tính theo bétaméthasone	2 mg

### **DƯỢC LỰC**

Diprosan là một kết hợp các ester bétaméthasone tan được và tan yếu trong nước cho tác dụng kháng viêm, trị thấp và kháng dị ứng mạnh trong việc trị liệu các chứng bệnh đáp ứng với corticoide. Tác động trị liệu tức thời đạt được do ester tan được trong nước là bétaméthasone sodium phosphate được hấp thu nhanh sau khi tiêm. Tác động kéo dài của thuốc được thể hiện bởi bétaméthasone dipropionate, chất này chỉ tan yếu trong nước và trở thành kho dự trữ dùng cho sự hấp thu dần dần, do đó, giúp kiểm soát được các triệu chứng trong một khoảng thời gian dài.

Kích thước tinh thể nhỏ của bétaméthasone dipropionate cho phép sử dụng kim nhỏ (cho đến số 26) dùng tiêm trong da và trong sang thương.

Các glucocorticoide như bétaméthasone gây những tác dụng chuyển hóa sâu sắc, đa dạng và làm sửa đổi đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với những kích thích khác nhau.

Bétaméthasone có đặc tính glucocorticoide cao và có đặc tính minéralocorticoide yếu.

## **CHỈ ĐỊNH**

Diprosopan được chỉ định điều trị các chứng bệnh cấp và mãn tính có đáp ứng với corticoide. Liệu pháp corticoide chỉ có tính cách hỗ trợ, chứ không phải là liệu pháp thay thế cho trị liệu thông thường. Thuốc được chỉ định trong các trường hợp sau :

Các bệnh hệ cơ xương và mô mềm : viêm khớp dạng thấp ; viêm xương khớp ; viêm bao hoạt dịch ; viêm cứng đốt sống ; viêm mòm lồi cầu ; viêm rễ thần kinh ; đau xương cụt ; đau dây thần kinh hông ; đau lưng ; vẹo cổ ; hạch nang ; lồi xương ; viêm cân mạc.

Bệnh dị ứng : hen phế quản mạn (bao gồm trị liệu hỗ trợ cho những cơn hen) ; dị ứng bụi hay phấn hoa ; phù mạch-thần kinh ; viêm phế quản dị ứng ; viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc kinh niên ; các tương tác thuốc ; bệnh huyết thanh ; vết đốt của côn trùng.

Bệnh da : viêm da dị ứng (eczéma hình đồng tiền) ; viêm thần kinh da (lichen simplex khu trú) ; viêm da tiếp xúc ; viêm da nặng do ánh nắng ; nổi mề đay ; lichen phẳng bì đại ; hoại tử mỡ do đáí tháo đường ; rụng tóc từng vùng ; lupus ban đỏ dạng đĩa ; vẩy nến ; u sùi ; bệnh pemphigus ; viêm da dạng herpes ; trứng cá dạng nang.

Bệnh chất tạo keo : lupus ban đỏ rải rác ; bệnh cứng bì ; viêm da-cơ ; viêm quanh động mạch dạng nốt.

Bệnh tân sản : điều trị giảm tạm thời bệnh bạch cầu và u bạch huyết ở người lớn ; bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em.

Những bệnh khác : hội chứng sinh dục-thượng thận ; viêm kết tràng loét ; viêm hồi tràng đoạn cuối ; bệnh sprue ; các bệnh chân (viêm bao hoạt dịch có chai cứng ; cứng ngón chân cái ; năm ngón chân vẹo vào trong) ; các bệnh cần phải tiêm dưới kết mạc ; loạn tạo máu có đáp ứng với corticoide ; viêm thận và hội chứng thận hư.

Thiếu năng vỏ thượng thận nguyên phát hay thứ phát có thể được điều trị với Diprosopan nhưng nên được bổ sung thêm minéralocorticoide nếu có thể được.

Diprosopan được khuyến cáo tiêm bắp trong những bệnh đáp ứng với corticoide dùng toàn thân ; tiêm trực tiếp vào mô mềm khi có chỉ định ; tiêm vào trong khớp và quanh khớp trong bệnh khớp ; tiêm vào trong sang thương trong những bệnh da ; và tiêm tại chỗ trong một vài chứng viêm và nang nhất định ở bàn chân.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Diprosopan được chống chỉ định cho bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân, cho người có phản ứng nhạy cảm với bétaméthasone hay những corticoide khác hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Diprosopan không dùng tiêm tĩnh mạch hay tiêm dưới da. Bắt buộc phải sử dụng các kỹ thuật vô khuẩn nghiêm ngặt khi sử dụng Diprosopan.

Có thể cần phải điều chỉnh liều khi có sự thuyên giảm hay tăng nặng thêm của diễn tiến bệnh, tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân với phương pháp trị liệu và sự tiếp xúc của bệnh nhân với stress cảm xúc hay thể chất như nhiễm trùng nặng, giải phẫu hay chấn thương. Có thể cần

phải theo dõi đến 1 năm sau khi ngưng một quá trình điều trị corticoide kéo dài hay dùng với liều cao.

Thiếu năng vỏ thượng thận thứ phát do sử dụng thuốc có thể là kết quả của việc ngưng corticoide quá nhanh và có thể giảm nguy cơ này bằng cách hạ liều dần dần. Thiếu năng liên quan đến sự sử dụng thuốc như trên có thể tiếp tục kéo dài nhiều tháng sau khi ngưng thuốc ; do đó, nếu xảy ra stress trong giai đoạn đó, nên dùng corticoide trở lại. Nếu bệnh nhân đã dùng corticoide rồi, có thể sẽ phải tăng liều lượng.

Do sự tiết minéralocorticoide có thể bị suy giảm, nên dùng thêm đồng thời muối và/hoặc một minéralocorticoide.

Nên dùng liều thấp nhất có thể được để kiểm tra tình trạng bệnh ; khi có thể giảm liều, nên giảm từ từ.

Diprosan chứa hai ester bétaméthasone, trong đó có bétaméthasone sodium phosphate, phân tán nhanh chóng từ nơi tiêm. Do thành phần tan được trong nước này của Diprosan có khả năng gây tác dụng toàn thân, các bác sĩ nên lưu ý các điểm sau khi dùng chế phẩm này :

Tác dụng của corticoide gia tăng ở bệnh nhân giảm năng tuyến giáp hay xơ gan.

Nên cẩn thận khi dùng corticoide cho bệnh nhân herpes simplex mắt vì có khả năng gây thủng giác mạc.

Các chứng loạn trí có thể xuất hiện khi trị liệu bằng corticoide. Các chứng không cân bằng về xúc cảm hay khuynh hướng loạn tâm thần có sẵn có thể bị nặng hơn do corticoide.

Nên cẩn thận khi dùng corticoide trong những trường hợp sau : loét kết tràng không đặc hiệu, nếu có khả năng tiến tới thủng, abcès, hay những nhiễm trùng sinh mủ khác ; viêm túi thừa ; vừa mới nối ruột ; loét dạ dày hoạt động hay tiềm ẩn ; suy thận ; cao huyết áp ; loãng xương ; và nhược cơ nặng.

Do các biến chứng từ quá trình trị liệu với corticoide phụ thuộc vào liều lượng và thời gian trị liệu, nên cân nhắc giữa lợi ích trị liệu và nguy cơ có hại trên từng bệnh nhân.

Corticoide có thể che lấp một vài dấu hiệu nhiễm trùng, và các nhiễm trùng mới có thể xuất hiện trong quá trình sử dụng. Khi dùng corticoide, có thể bị giảm tính đề kháng và không thể định vị nhiễm trùng.

Sử dụng corticoide kéo dài có thể dẫn đến đục thủy tinh thể dưới bao (đặc biệt ở trẻ em), glaucome có thể ảnh hưởng đến dây thần kinh thị giác, và có thể thúc đẩy nhiễm trùng thứ phát ở mắt do nấm hoặc do virus.

Liều trung bình và liều cao corticoide có làm tăng huyết áp, giữ muối-nước, và sự đào thải kali. Các tác động này hầu như ít xảy ra với những dẫn xuất tổng hợp trừ khi được dùng với liều cao. Nên cân nhắc chế độ ăn uống hạn chế muối và cung cấp thêm kali. Tất cả corticoide đều làm gia tăng sự đào thải calcium.

Trong quá trình điều trị với corticoide, bệnh nhân không nên chủng ngừa đậu mùa. Không nên áp dụng các biện pháp miễn dịch cho bệnh nhân đang dùng corticoide, đặc biệt khi dùng với

liều cao do có thể xảy ra biến chứng thần kinh và thiếu đáp ứng kháng thể. Tuy nhiên, các biện pháp chủng ngừa có thể thực hiện cho bệnh nhân dùng corticoide như một liệu pháp điều trị thay thế, như đối với bệnh Addison.

Nên giới hạn việc điều trị bằng corticoide trên bệnh nhân bị lao tiến triển, lao cấp hay lao lan tỏa, trong những bệnh này corticoide nên được dùng kết hợp với chế độ kháng lao thích hợp. Nếu corticoide được chỉ định trên bệnh nhân mắc lao tiềm ẩn, nên theo dõi chặt chẽ do có thể xuất hiện sự tái kích hoạt căn bệnh. Trong quá trình trị liệu corticoide kéo dài, bệnh nhân nên áp dụng phương pháp hóa dự phòng. Nếu rifampine được sử dụng trong chương trình hóa dự phòng, nên xem xét một tác dụng của nó là làm gia tăng chuyển hóa, đào thải corticoide ở gan ; có thể cần phải điều chỉnh liều lượng corticoide.

Điều trị với corticoide có thể làm thay đổi sự chuyển động và số lượng của tinh trùng.

Do một vài trường hợp hiếm phản ứng giống phản vệ đã xảy ra trên những bệnh nhân được điều trị bằng cách tiêm corticoide, nên áp dụng biện pháp thận trọng thích hợp trước khi tiêm, đặc biệt khi bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc.

Khi dùng corticoide kéo dài, nên cân nhắc việc chuyển từ dạng tiêm sang dạng uống sau khi cân nhắc giữa các lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra.

Nên làm xét nghiệm chất dịch khớp để loại khả năng khớp bị nhiễm khuẩn. Tránh tiêm tại chỗ vào khớp đã bị nhiễm trùng trước đó. Sự gia tăng đáng kể chứng đau và sưng tại chỗ, sự giới hạn thêm nữa của vận động khớp, sốt và khó chịu là những dấu hiệu đề nghị cho chứng viêm khớp nhiễm khuẩn. Nếu chẩn đoán có nhiễm khuẩn đã được xác định, nên áp dụng liệu pháp kháng khuẩn thích hợp.

Không nên tiêm corticoide vào các khớp không cố định, vùng bị nhiễm khuẩn hay khoảng giữa các đốt sống. Tiêm nhiều lần vào khớp trong bệnh viêm xương khớp có thể làm tăng thoái hóa khớp. Tránh tiêm corticoide trực tiếp vào gân vì sẽ đưa đến kết quả là có biểu hiện bong gân kéo dài.

Khi dùng liệu pháp tiêm corticoide vào trong khớp, bệnh nhân nên cẩn thận tránh vận động quá mức khớp để hiệu quả điều trị được tốt.

Nên tiêm bắp Diprospan cẩn thận trong ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát.

Corticoide dùng tiêm bắp nên được tiêm sâu vào khối cơ lớn để tránh teo mô tại chỗ.

Tiêm corticoide vào mô mềm, trong sang thương và trong khớp có thể gây tác dụng toàn thân cũng như tại chỗ.

Sử dụng thuốc cho trẻ em : Bệnh nhân đang dùng corticoide với liều làm suy yếu miễn dịch nên được cảnh cáo tránh tiếp xúc với nguồn lây bệnh sởi hay thủy đậu, và nếu bị tiếp xúc, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ. Điều này đặc biệt quan trọng đối với trẻ em.

Nên theo dõi cẩn thận sự phát triển và tăng trưởng ở trẻ em trong quá trình trị liệu kéo dài với corticoide, do việc dùng corticoide có thể ảnh hưởng đến tốc độ phát triển và ức chế sự sản xuất corticoide nội sinh ở những bệnh nhân này.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC CHO CON BÚ**

Do những nghiên cứu được kiểm soát về ảnh hưởng của corticoide lên sự sinh sản ở người chưa được thực hiện, sử dụng Diprospan lúc có thai hay cho phụ nữ ở độ tuổi có con đòi hỏi rằng lợi ích trị liệu của thuốc phải được cân nhắc với nguy cơ có thể xảy ra cho bà mẹ và thai nhi. Những trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng nhiều liều corticoide trong lúc có thai nên được theo dõi cẩn thận để đề phòng các dấu hiệu suy vỏ thượng thận.

Vì những tác dụng ngoại ý không mong muốn do Diprospan có thể xảy ra cho trẻ em bú sữa mẹ, nên quyết định hoặc ngưng thuốc hoặc ngưng cho con bú, có lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đồng thời với phénobarbital, phénytoine, rifampine hay éphédrine có thể làm tăng chuyển hóa corticoide, và do đó giảm tác dụng điều trị.

Bệnh nhân dùng cả hai thuốc corticoide và estrogène nên được theo dõi về tác động quá mức của corticoide.

Dùng đồng thời corticoide với các thuốc lợi tiểu làm mất kali có thể dẫn đến chứng hạ kali huyết. Dùng đồng thời với glycoside trợ tim có thể làm gia tăng nguy cơ loạn nhịp hay ngộ độc digitalis kèm theo giảm kali huyết.

Corticoide có thể thúc đẩy khả năng mất kali gây ra do amphotéricine B. Trên mọi bệnh nhân dùng bất cứ các kết hợp thuốc nào được kể trên, nên kiểm tra kỹ cặn chất điện giải trong huyết thanh, đặc biệt là nồng độ kali.

Dùng đồng thời corticoide với những thuốc chống đông thuộc loại coumarine có thể làm tăng hay giảm tác dụng chống đông, có thể cần phải điều chỉnh liều.

Tác dụng do kết hợp thuốc kháng viêm không stéroide hay rượu với các glucocorticoide có thể làm tăng tỉ lệ hay mức độ trầm trọng của loét dạ dày- ruột. Corticoide có thể làm giảm nồng độ salicylate trong máu. Nên cẩn thận khi phối hợp acide acétylsalicylique với corticoide trong trường hợp giảm prothrombine huyết.

Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc tiểu đường khi dùng corticoide cho người mắc bệnh tiểu đường.

Điều trị đồng thời với glucocorticoide có thể ức chế đáp ứng với somatotropine.

Tương tác của thuốc với các xét nghiệm phòng thí nghiệm : các corticoide có thể làm ảnh hưởng đến xét nghiệm nitroblue tetrazolium tìm sự nhiễm khuẩn và cho kết quả âm tính giả tạo.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý của Diprospan, cũng giống như những tác dụng ngoại ý được báo cáo xuất hiện với những corticoide khác, có liên quan tới liều lượng và thời gian dùng thuốc. Thông thường những phản ứng này là có thể hồi phục hay thuyên giảm khi giảm liều ; một cách tổng quát, tốt nhất nên ngưng thuốc trong những trường hợp này.

Rối loạn nước và chất điện giải : giữ natri, mất kali, kiềm máu giảm kali ; giữ nước ; suy tim sung huyết trên những bệnh nhân nhạy cảm ; cao huyết áp.

Hệ cơ xương : nhược cơ, bệnh cơ do corticoide, giảm khối cơ ; gia tăng triệu chứng nhược cơ trong bệnh nhược cơ nặng ; loãng xương ; gãy lún cột sống ; hoại tử vô khuẩn đầu xương đùi và xương cánh tay ; gãy bệnh lý các xương dài ; bong gân ; tính không ổn định của khớp (do tiêm trong khớp lặp đi lặp lại nhiều lần).

Hệ tiêu hóa : loét dạ dày với khả năng thủng và xuất huyết sau đó ; viêm tụy ; trướng bụng ; viêm thực quản loét.

Da : làm chậm lành vết thương, teo da, da mỏng manh ; có đốm xuất huyết và mảng bầm máu ; nổi ban đỏ trên mặt ; tăng đổ mồ hôi ; sai lệch các test thử ở da ; các phản ứng như viêm da dị ứng, mề đay, phù mạch thần kinh.

Thần kinh : co giật ; tăng áp lực nội sọ cùng với phù gai thị (u não giả) thường sau khi điều trị dài hạn ; chóng mặt ; nhức đầu.

Nội tiết : kinh nguyệt bất thường ; hội chứng giống Cushing ; trẻ em chậm phát triển hay giảm phát triển của phôi bên trong tử cung ; sự không đáp ứng thứ phát thượng thận và tuyến yên, đặc biệt trong những giai đoạn stress, như chấn thương, phẫu thuật hay bệnh tật ; giảm dung nạp carbohydrate, làm lộ ra các triệu chứng của bệnh tiểu đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insuline hay các tác nhân hạ đường huyết trên bệnh nhân tiểu đường.

Mắt : đục thủy tinh thể dưới bao ; tăng áp lực nội nhãn, glaucome ; lồi mắt.

Chuyển hóa : cân bằng nitơ âm tính do dị hóa protéine.

Tâm thần : sáng khoái, cảm giác lơ lửng ; trầm cảm nặng cho đến các biểu hiện tâm thần thực sự ; thay đổi nhân cách ; mất ngủ.

Các tác dụng ngoại ý khác : phản ứng giống phản vệ hay quá mẫn và hạ huyết áp hay phản ứng giống như bị sốc.

Các phản ứng ngoại ý có liên quan đến việc sử dụng corticoide đường tiêm bao gồm những trường hợp hiếm là bị mù do việc tiêm vào trong sang thương xung quanh mắt và đầu, tăng sắc tố hay nhược sắc tố, teo da và teo dưới da, abscess vô khuẩn, sự xuất hiện vùng đỏ thương tổn sau khi tiêm (sau khi tiêm trong khớp) và bệnh khớp dạng charcot.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo bệnh được điều trị, mức độ trầm trọng và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu nên duy trì và điều chỉnh đến khi có đáp ứng tốt. Nếu không xuất hiện đáp ứng lâm sàng thỏa đáng sau một khoảng thời gian dùng thuốc thích hợp, nên ngưng dùng Diprospan và bắt đầu phương pháp trị liệu thích hợp khác.

Dùng thuốc toàn thân : điều trị toàn thân, trong hầu hết các trường hợp, trị liệu thường bắt đầu với 1-2 ml và lặp lại nếu cần thiết. Tiêm bắp sâu vào vùng mông. Liều lượng và khoảng cách dùng tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh và đáp ứng với phương pháp trị liệu. Có thể

phải cần dùng khởi đầu 2 ml trong các chứng bệnh trầm trọng như lupus ban đỏ hay cơn suyễn cần giải quyết bằng những biện pháp cứu chữa thích hợp.

Nhiều bệnh da khác nhau có đáp ứng hữu hiệu với một mũi tiêm bắp 1 ml Diprosan có thể được tiêm lặp lại tùy theo đáp ứng của bệnh.

Trong những bệnh đường hô hấp, sự bắt đầu giảm triệu chứng xuất hiện trong vòng vài giờ sau khi tiêm bắp Diprosan.

Sự kiểm soát hữu hiệu các triệu chứng trong hen phế quản, dị ứng bụi hay phấn hoa, viêm phế quản dị ứng và viêm mũi dị ứng đạt được sau khi tiêm 1 đến 2 ml.

Trong việc điều trị viêm bao hoạt dịch cấp hay mãn, các kết quả khả quan đạt được với 1 đến 2 ml Diprosan tiêm bắp, nếu cần thiết có thể lặp lại phương pháp điều trị này.

Dùng tại chỗ : hiếm khi phải dùng đồng thời Diprosan với một thuốc gây vô cảm tại chỗ. Nếu cần thiết dùng đồng thời với một thuốc gây vô cảm tại chỗ, Diprosan có thể được trộn lẫn (trong bơm tiêm, không trộn trong lọ thuốc) với 1% hay 2% procaine chlorhydrate hay lidocaine, những thuốc không có các chất paraben trong công thức. Cũng có thể dùng các thuốc gây vô cảm tương tự. Nên tránh dùng với các thuốc gây vô cảm chứa méthylparaben, propylparaben, phénol... Đầu tiên, liều lượng Diprosan cần thiết được rút ra từ lọ thuốc vào bơm tiêm. Sau đó rút thuốc gây tê vào, và lắc bơm tiêm.

Trong viêm bao hoạt dịch dưới cơ delta, dưới mỏm cùng vai, mỏm khuỷu và trước xương bánh chè dạng cấp, tiêm vào bao hoạt dịch 1 đến 2 ml Diprosan có thể làm giảm đau và phục hồi toàn bộ chuỗi vận động trong vòng vài giờ. Chứng viêm bao hoạt dịch mãn tính có thể được điều trị với liều giảm thấp hơn khi các triệu chứng cấp đã được kiểm soát. Đối với bệnh viêm bao gân, viêm gân và viêm quanh gân, có thể làm giảm các chứng này bằng một mũi tiêm Diprosan. Đối với các thể mãn tính của các bệnh này, có thể cần thiết phải tiêm lặp lại nếu tình trạng bệnh đòi hỏi.

Sau khi tiêm trong khớp 0,5 đến 2 ml Diprosan, tác dụng giảm đau nhức và tình trạng cứng nhắc đi kèm với viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp có thể đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ. Sự kéo dài tình trạng thuyên giảm này, mà quá trình này thay đổi khá nhiều trong cả hai chứng bệnh, đạt được trong 4 tuần hay lâu hơn trong đa số trường hợp.

Tiêm Diprosan trong khớp được dung nạp tốt trong các mô khớp và quanh khớp. Liều lượng khuyến cáo tiêm trong khớp là : khớp lớn (khớp gối, háng, vai), 1 đến 2 ml ; khớp to trung bình (chỏ, cổ tay, cổ chân), 0,5 đến 1 ml ; khớp nhỏ (bàn chân, bàn tay, ngực), 0,25 đến 0,5 ml.

Các chứng bệnh da có thể đáp ứng với việc tiêm Diprosan trong sang thương. Đáp ứng của một vài sang thương không được điều trị trực tiếp có thể do tác dụng toàn thân nhẹ của thuốc.

Trong việc điều trị bằng cách tiêm vào trong sang thương, liều Diprosan tiêm trong da được khuyến cáo là 0,2 ml/cm<sup>2</sup>, tiêm đều đặn với một bơm tiêm kiểu tiêm tuberculine và một kim số 26. Liều tổng cộng Diprosan được tiêm ở tất cả các vị trí mỗi tuần không nên vượt quá 1 ml.

Diprosan có thể được dùng một cách hữu hiệu trong các bệnh ở chân có đáp ứng với phương



pháp trị liệu bằng corticoide. Chứng viêm bao hoạt dịch dưới chỗ chai cứng có thể được kiểm soát với hai mũi tiêm 0,25 ml liên tiếp nhau. Trong một số trường hợp như cứng ngón chân cái, năm ngón chân vẹo vào nhau và viêm khớp trong bệnh goutte cấp, tình trạng thuyên giảm có thể được bắt đầu rất nhanh chóng. Cho hầu hết các loại tiêm, một bơm tiêm kiểu tiêm tuberculine với kim số 25 thường là thích hợp. Các liều khuyến cáo cách nhau khoảng một tuần : viêm bao hoạt dịch dưới nốt chai cứng hay mềm 0,25 đến 0,5 ml ; viêm bao hoạt dịch dưới lồi xương gót, 0,5 ml ; viêm bao hoạt dịch trên cứng ngón chân cái, 0,5 ml ; viêm bao hoạt dịch trên năm ngón chân vẹo vào nhau, 0,5 ml ; nang bao khớp, 0,25 đến 0,5 ml ; bệnh đau thần kinh Morton (chứng đau xương đốt bàn chân), 0,25 đến 0,5 ml ; viêm bao gân, 0,5 ml ; viêm quanh xương hộp, 0,5 ml ; viêm khớp trong bệnh goutte cấp, 0,5 đến 1 ml.

Sau khi có đáp ứng thỏa đáng, nên xác định liều duy trì thích hợp bằng cách giảm từng lượng nhỏ liều tấn công ban đầu trong những khoảng thời gian thích hợp cho đến khi xác định được liều thấp nhất duy trì đáp ứng lâm sàng đầy đủ.

Nếu bệnh nhân phải tiếp xúc với những môi trường stress không liên quan đến chứng bệnh hiện hữu, có thể cần phải tăng liều Diprosan. Nếu phải ngưng thuốc sau một thời gian điều trị lâu dài, nên giảm liều từ từ.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : việc quá liều cấp do glucocorticoide, trong đó có bétaméthasone, thường không đưa đến tình trạng đe dọa tính mạng. Trừ trường hợp quá liều trầm trọng, việc dùng quá mức corticoide trong vòng vài ngày hầu như không gây ra tác hại nghiêm trọng trong những trường hợp không thuộc vào loại chống chỉ định, như bệnh nhân tiểu đường, glaucome, hay loét dạ dày tiến triển, hay bệnh nhân đang dùng những thuốc như digitalis, thuốc chống đông loại coumarine hay thuốc lợi tiểu làm mất kali.

Điều trị : các biến chứng từ những hoạt động chuyển hóa corticoide hay từ những tác động có hại của bệnh phải dùng corticoide này hay các biến chứng do những bệnh xảy ra đồng thời hoặc từ những tương tác thuốc nên được lưu ý cẩn thận.

Duy trì đầy đủ lượng nước đưa vào trong cơ thể và kiểm soát các chất điện giải trong huyết thanh và trong nước tiểu, đặc biệt chú ý tới cân bằng natri và kali. Nếu cần thiết, điều chỉnh lại sự mất cân bằng điện giải.

### **BẢO QUẢN**

Lắc kỹ trước khi dùng.

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ từ 2-25°C. Tránh ánh sáng và sự đông lạnh.

## **162. DIREXIODE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén : hộp 100 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diiodohydroxyquinoléine	210 mg
(Saccharose)	

#### CHỈ ĐỊNH

Bệnh lỵ amib đường ruột : bổ sung thuốc diệt amib ở mô trong bệnh lỵ amib ; hoặc sử dụng đơn thuần đối với người lành mạnh có amib trong lòng ruột.

Được đề nghị trong điều trị bệnh tiêu chảy cấp tính nghi do nhiễm khuẩn, không có hiện tượng xâm lấn (suy giảm tổng trạng, sốt, các dấu hiệu nhiễm trùng - nhiễm độc...).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cường giáp.

Viêm da đầu chi do bệnh ruột.

Không dung nạp iode.

Trẻ còn bú.

#### LÚC CÓ THAI

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Điều trị không thể thiếu việc bù nước nếu cần thiết. Lượng nước bù và đường sử dụng (uống, tiêm tĩnh mạch) tùy thuộc mức độ tiêu chảy, tuổi và tình trạng của bệnh nhân.

Trường hợp tiêu chảy nhiễm trùng có biểu hiện lâm sàng của hiện tượng xâm lấn phải dùng kháng sinh khuếch tán tốt.

Không điều trị kéo dài. Có thể gây chọn lựa chủng vi khuẩn đề kháng đa kháng sinh và có nguy cơ bị bội nhiễm.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Khi dùng hydroxyquinoléine hoặc clioquinol lâu dài và với liều cao : viêm tủy bán cấp, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh thị giác đã được ghi nhận.

Liên quan đến sự hiện diện của iode trong công thức của hoạt chất : rối loạn tuyến giáp kèm theo bướu hoặc cường giáp do quá tải iode ; phát ban ngoài da dạng mụn.

Nôn mửa, đau dạ dày, phản ứng quá mẫn.

Thuốc có chứa iode (134 mg/viên), có thể làm thay đổi kết quả một số test sinh học về tuyến

giáp trong thời gian dài (đến 6 tháng).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tiêu chảy :

**Người lớn** : 2-3 viên/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần, trong tối đa 7 ngày.

**Trẻ em trên 30 tháng tuổi** : 5-10 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần.

Bệnh lỵ amib đường ruột :

**Người lớn** : 2-3 viên, 3 lần/ngày, trong 20 ngày.

**Trẻ em trên 30 tháng tuổi** : 5-10 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp ngộ độc cấp : đau bụng, tiêu chảy, đau đầu, sốt và lạnh run.

Điều trị triệu chứng và méthémoglobinémie.

Rửa dạ dày.

## **163. DOBUTAMINE INJECTION ABBOTT**

ABBOTT

dung dịch tiêm 250 mg/20 ml : lọ 20 ml, hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Dobutamine HCl	12,5 mg

### **MÔ TẢ**

Dobutamine tiêm USP là một dung dịch Dobutamine hydrochlorid trong, không màu, vô trùng, không có chí nhiệt tố, chỉ dùng để tiêm tĩnh mạch.

Mỗi ml chứa 12,5 mg Dobutamine dưới dạng hydrochlorid và 0,2 mg natrimetabisulfit để chống oxi hóa.

Thuốc có thể chứa acid hydrochloric và/hoặc natri hydroxid để điều chỉnh pH. pH của thuốc là 3,3 (2,5 đến 5,5).

Dobutamine hydrochlorid USP có công thức hóa học là (+/-)-4- [ 2 -[[3-(p-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl]amino ]ethyl]-pyrocatechol hydrochlorid. Đây là một catecholamin tổng hợp.

Phân tử lượng : 337,85

Công thức phân tử : C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.HCl

### **DƯỢC LỰC**

Dobutamine hydrochlorid là một tác nhân có tác dụng gây co cơ trực tiếp mà hoạt tính chủ yếu là do kích thích các thụ thể beta của tim, do đó tạo ra các tác dụng tương đối yếu đối với điều nhịp, tăng huyết áp, loạn nhịp và giãn mạch. Thuốc không gây ra sự giải phóng các norepinephrin nội sinh như dopamin. Ở các thí nghiệm trên động vật, ngoài tác dụng co cơ, Dobutamine hydrochlorid gây tăng nhịp tim và làm giảm sức cản mạch ngoại biên ít hơn isoproterenol.

Ở các bệnh nhân bị suy chức năng tim, cả Dobutamine hydrochlorid và isoproterenol đều làm tăng cung lượng tim ở mức độ như nhau. Với Dobutamine hydrochlorid, sự gia tăng này thường không kèm theo tăng nhịp tim đáng kể (mặc dù đôi khi có thấy nhịp tim nhanh) và thể tích tâm thu thường tăng. Ngược lại, isoproterenol làm tăng chỉ số tim chủ yếu bằng cách tăng nhịp tim trong khi thể tích tâm thu chỉ biến đổi ít hoặc giảm.

Sự dẫn truyền nhĩ thất đã được nhận thấy trong các nghiên cứu điện sinh lý trên người và ở những bệnh nhân bị rung nhĩ.

Sức cản mạch toàn thân thường giảm khi dùng Dobutamine hydrochlorid. Có khi thấy co mạch tối thiểu.

Hầu hết các kinh nghiệm lâm sàng với Dobutamine hydrochlorid là trong thời gian ngắn - không kéo dài quá vài giờ. Ở một số lượng hạn chế bệnh nhân được nghiên cứu trong 24 giờ, 48 giờ, và 72 giờ, một số trường hợp có xuất hiện sự tăng kéo dài cung lượng tim, trong khi ở những người khác cung lượng tim trở về giá trị bình thường.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dobutamine bắt đầu có tác dụng sau 1-2 phút, tuy nhiên phải sau 10 phút mới đạt đến tác dụng tối đa của mỗi tốc độ truyền.

Thời gian bán hủy của Dobutamine hydrochlorid trong huyết thanh người là 2 phút. Chuyển hóa cơ bản là methyl hóa catechol và sự kết hợp. Ở nước tiểu người, sản phẩm thải trừ chính là các hợp chất của Dobutamine và 3-O methyl Dobutamine. Dẫn chất 3-O methyl Dobutamine không có hoạt tính.

Sự biến đổi nồng độ catecholamin ở synap hoặc do reserpin hoặc do các thuốc chống trầm cảm 3 vòng không làm thay đổi tác dụng của Dobutamine trên động vật, điều này chỉ ra rằng các tác dụng của Dobutamine hydrochlorid không phụ thuộc vào các cơ chế trước synap.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dobutamine hydrochlorid USP được chỉ định khi liệu pháp tiêm là cần thiết để trợ giúp co cơ trong thời gian điều trị ngắn hạn đối với người lớn bị mất bù tim do giảm khả năng co cơ tim trong các bệnh tim hoặc do phẫu thuật tim.

Ở các bệnh nhân bị rung nhĩ kèm đáp ứng thất nhanh, phải dùng một chế phẩm digitalis trước khi bắt đầu điều trị bằng Dobutamine hydrochlorid.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dobutamine hydrochlorid là chống chỉ định cho các bệnh nhân bị bệnh hẹp phì đại dưới van

động mạch chủ nguyên phát và ở những bệnh nhân có mẫn cảm trước đó với Dobutamine hydrochlorid tiêm USP.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tăng nhịp tim hoặc huyết áp : Dobutamine hydrochlorid có thể gây tăng đáng kể nhịp tim, huyết áp đặc biệt là huyết áp tâm thu. Khoảng 10% số bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng có nhịp tim tăng 30 nhịp/phút hoặc hơn, và khoảng 7,5% bệnh nhân bị tăng huyết áp 50 mmHg hoặc nhiều hơn. Thông thường, giảm liều sẽ làm mất các tác dụng này. Do Dobutamine hydrochlorid làm tăng dẫn truyền nhĩ thất, các bệnh nhân rung nhĩ có nguy cơ xuất hiện đáp ứng thất nhanh. Các bệnh nhân bị cao huyết áp từ trước có thể bị nguy cơ tăng huyết áp quá mức.

Tác dụng gây lạc vị : Dobutamine hydrochlorid có thể thúc đẩy hoặc làm tăng tác dụng ngoại tâm thu thất nhưng hiếm khi gây ra chứng nhịp nhanh thất.

Quá mẫn : Có một vài báo cáo về các phản ứng mẫn cảm có liên quan đến việc sử dụng Dobutamine tiêm USP bao gồm ban đỏ da, sốt, tăng bạch cầu ái toan, co thắt phế quản.

Dobutamine tiêm USP chứa natri metabisulfit, là một sulfit có thể gây ra các phản ứng kiểu dị ứng, ở những bệnh nhân nhạy cảm, bao gồm các triệu chứng phản vệ và các cơn hen đe dọa đến tính mạng hoặc ít nghiêm trọng. Tỷ lệ nhạy cảm với sulfit của cộng đồng dân cư vẫn chưa được biết và chắc là thấp. Nhạy cảm với sulfit được thấy thường xuyên hơn ở những người bị hen so với người không bị hen.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Nói chung :**

- Trong khi dùng Dobutamine tiêm USP cũng như với bất kỳ một tác nhân adrenergic nào, cần phải kiểm tra liên tục ECG và huyết áp. Thêm vào đó phải kiểm soát áp suất thùy phổi và cung lượng tim nếu có thể để tăng tính an toàn và hiệu quả của việc truyền Dobutamine hydrochlorid.

Chứng giảm thể tích máu phải được điều chỉnh bằng các chất làm tăng thể tích máu thích hợp trước khi bắt đầu điều trị bằng Dobutamine.

Không cải thiện có thể do sự tắc nghẽn cơ học đáng kể, chẳng hạn chứng hẹp van động mạch chủ nặng.

Sử dụng sau khi bị nhồi máu cơ tim cấp : Thực hiện nghiên cứu lâm sàng với Dobutamine hydrochlorid sau khi bị nhồi máu cơ tim cấp không đủ để khẳng định sự an toàn của thuốc với trường hợp này. Có một điều cần quan tâm là bất kỳ tác nhân nào làm tăng sức co cơ và làm tăng nhịp tim đều có thể làm tăng vùng nhồi máu do làm nặng hơn chứng thiếu máu cục bộ, nhưng không biết liệu Dobutamine hydrochlorid có tác dụng như vậy không.

**Với xét nghiệm :** Dobutamine giống như các thuốc chủ vận beta khác, có thể gây giảm nhẹ hàm lượng kali huyết, hiếm khi đến mức hạ kali huyết. Theo đó, cần phải theo dõi kali huyết.

#### **Sử dụng trong nhi khoa :**

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc tiêm Dobutamine USP sử dụng cho bệnh nhi vẫn chưa được nghiên cứu.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Tính gây ung thư, đột biến gen, giảm khả năng sinh sản : Các nghiên cứu để đánh giá tính gây ung thư hay đột biến gen, hoặc khả năng ảnh hưởng đến sinh sản chưa được thực hiện.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu về sinh sản thực hiện trên chuột ở các liều lên tới liều bình thường cho người (10 mg/kg/phút trong 24 giờ, tổng liều 14,4 mg/kg) và trên thỏ ở các liều lên tới gấp đôi liều bình thường không cho thấy dấu hiệu nào của tác dụng có hại lên bào thai do Dobutamine hydrochlorid. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải luôn luôn tiên đoán được các đáp ứng trên người nên thuốc này chỉ nên sử dụng trong khi mang thai nếu thật sự cần thiết.

Đau đẻ và sinh nở : Tác dụng của Dobutamine hydrochlorid đối với sự đau đẻ và sinh nở vẫn chưa được biết.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Không biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ nên cần thận trọng khi dùng Dobutamine hydrochlorid cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu người mẹ cần điều trị với Dobutamine hydrochlorid thì cần ngừng cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy Dobutamine có thể không có tác dụng nếu bệnh nhân vừa mới dùng một số thuốc chẹn beta. Trong trường hợp này, sức cản mạch ngoại vi có thể tăng.

Các nghiên cứu sơ bộ cho thấy việc sử dụng đồng thời Dobutamine và nitroprussid tạo ra cung lượng tim cao và thường có áp suất thùy phổi thấp hơn so với việc dùng thuốc đơn độc.

Không có bằng chứng về tương tác thuốc trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó sử dụng đồng thời Dobutamine với các thuốc khác bao gồm các chế phẩm digitalis, furosemid, spiro lacton, lidocain, nitroglycerin, isosorbid dinitrat, morphin, atropin, heparin, protamin, kali chlorid, folic acid và acetaminophen.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tăng nhịp tim, huyết áp và tác dụng ngoại tâm thu thất: Sự tăng huyết áp tâm thu từ 10-20 mmHg và tăng nhịp tim từ 5-15 nhịp/phút được thấy trên hầu hết các bệnh nhân (xem phần Chú ý đề phòng). Khoảng 5% số bệnh nhân bị ngoại tâm thu trong quá trình truyền. Các tác dụng này có liên quan đến liều dùng.

Hạ huyết áp : Sự giảm huyết áp đột ngột đôi khi được mô tả là có liên quan đến điều trị bằng Dobutamine. Giảm liều hoặc ngừng truyền sẽ phục hồi nhanh huyết áp trở lại giá trị bình thường. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, có thể cần phải can thiệp và sự hồi phục có thể

không đạt được ngay.

Phản ứng tại vị trí truyền tĩnh mạch : đôi khi có hiện tượng viêm tĩnh mạch. Các biến đổi kiểu viêm tại chỗ đã được mô tả tiếp theo các thâm nhiễm tự phát. Một vài trường hợp bị hoại tử da (phá hủy cấu trúc mô da) đã được báo cáo.

Các tác dụng không phổ biến : Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo ở 1-3% số bệnh nhân : buồn nôn, đau đầu, đau thắt ngực, đau ngực không đặc hiệu, đánh trống ngực và thở nông.

Vài trường hợp giảm tiểu cầu đã được báo cáo.

Sử dụng Dobutamine hydrochlorid, cũng như các catecholamin khác, có thể tạo ra sự giảm nhẹ hàm lượng kali huyết tương, nhưng ít khi đến mức hạ kali huyết (xem Thận trọng).

Độ an toàn trong thời gian dài hơn : Tiêm truyền thuốc trong 72 giờ đã cho thấy không có tác dụng bất lợi nào khác so với tiêm truyền thời gian ngắn hơn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Lưu ý :** Không được cho Dobutamine tiêm USP vào thuốc tiêm natri bicarbonat 5% hoặc bất kỳ một dung dịch kiềm mạnh nào khác. Vì có khả năng tương kỵ vật lý tiềm tàng nên không trộn lẫn Dobutamine hydrochlorid với các thuốc khác trong cùng dung dịch. Dobutamine hydrochlorid không được dùng phối hợp với các tác nhân hoặc chất pha loãng khác chứa cả natri bisulfit và ethanol.

### **Pha để dùng và bảo quản :**

Khi dùng, thuốc tiêm Dobutamine USP phải được pha loãng thêm trong một lọ để truyền tĩnh mạch có chứa ít nhất 50 ml dung dịch bằng một trong các dung dịch truyền tĩnh mạch để làm chất pha loãng: thuốc tiêm Dextrose 5%, natri chlorid 0,45% USP ; thuốc tiêm Dextrose 5% và natrichlorid 0,9% USP ; thuốc tiêm Dextrose 10% USP ; thuốc tiêm Isolyte M với Dextrose 5%; thuốc tiêm Ringer lactat ; thuốc tiêm Dextrose 5% trong Ringer Lactat, Normosol M trong D5-W, Osmitron 20% trong nước pha tiêm, thuốc tiêm natri chloride 0,9% USP hoặc thuốc tiêm natri lactat USP. Dung dịch tiêm truyền phải được sử dụng trong vòng 24 giờ.

### **Liều khuyến cáo :**

Tốc độ truyền cần để làm tăng cung lượng tim thường từ 2,5-15 mg/kg (xem Bảng 1). Ở các trường hợp hiếm, tốc độ truyền đã được yêu cầu có thể tới 40 mg/kg/phút để đạt tác dụng mong muốn.

Bảng 1. Tốc độ truyền Dobutamine cho các nồng độ 250, 500 và 1000mg/ml			
Tốc độ phân phối thuốc	Nồng độ		

	250mg/ml*	500mg/ml**	1000mg/ml***
(mg/kg/phút)	(ml/kg/phút)	(ml/kg/phút)	(ml/kg/phút)
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

\* 250 mg/ml chất pha loãng

\*\* 500 mg/ml hoặc 250 mg/500 ml chất pha loãng

\*\*\* 1000 mg/ml hoặc 250 mg/250 ml chất pha loãng

Tốc độ truyền theo ml/giờ cho các nồng độ Dobutamine hydrochlorid 500 mg/ml, 1000 mg/ml và 200 mg/ml được ghi trong Bảng 2, Bảng 3 và Bảng 4..

Bảng 2. Tốc độ truyền (ml/giờ) Dobutamine HCl nồng độ 500mg/ml						
Thể trọng (kg)	Tốc độ phân phối thuốc (mg/kg/phút)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
30	9	18	27	36	45	54
40	12	24	36	48	60	72
50	15	30	45	60	75	90
60	18	36	54	72	90	108



70	21	42	63	84	105	126
80	24	48	72	96	120	144
90	27	54	81	108	135	162
100	30	60	90	120	150	180
110	33	66	99	132	165	198

Bảng 3. Tốc độ truyền (ml/giờ) Dobutamine HCl nồng độ 1000mg/ml						
Thể trọng (kg)	Tốc độ phân phối thuốc (mg/kg/phút)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
30	4,5	9	13,5	18	22,5	27
40	6	12	18	24	30	36
50	7,5	15	22,5	30	37,5	45
60	9	18	27	36	45	54
70	10,5	21	31,5	42	52,5	63
80	12	24	36	48	60	72
90	13,5	27	40,5	54	67,5	81
100	15	30	45	60	75	90
110	16,5	33	49,5	66	82,5	99

Bảng 4. Tốc độ truyền (ml/giờ) Dobutamine HCl nồng độ 2000mg/ml						
Thể trọng (kg)	Tốc độ phân phối thuốc (mg/kg/phút)					
	2,5	5	7,5	10	12,5	15
30	2	4,5	7	9	11	13,5
40	3	6	9	12	15	18
50	4	7,5	11	15	19	22,5
60	4,5	9	13,5	18	22,5	27
70	5	10,5	16	21	26	31,5
80	6	12	18	24	30	36
90	7	13,5	20	27	34	40,5
100	7,5	15	22,5	30	37,5	45
110	8	16,5	25	33	41	49,5

Tốc độ truyền và thời gian điều trị phải được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân được xác định bởi nhịp tim, sự có mặt của hoạt tính gây lạc vị, huyết áp, lượng nước tiểu và, bất cứ lúc nào có thể, cần đo áp lực mạch thùy phổi và tĩnh mạch trung tâm và cung lượng tim.

Nồng độ lên tới 5000 mg/ml đã được sử dụng cho người (250 mg/50 ml). Thể tích thuốc sử dụng cần được xác định dựa trên yêu cầu về chất lỏng của bệnh nhân.

Các sản phẩm thuốc tiêm phải được kiểm tra bằng mắt về các tiểu phân lạ và sự đổi màu trước khi dùng cho cả dung dịch và lọ đựng.

### **QUÁ LIỀU**

Hiếm có các trường hợp dùng Dobutamine quá liều đã được báo cáo. Các hướng dẫn được cung cấp sau đây nếu có trường hợp dùng quá liều.

Dấu hiệu và triệu chứng :

Độc tính do Dobutamine thường là do kích thích quá mức thụ thể beta của tim. Thời gian tác dụng của Dobutamine nói chung là ngắn ( $T_{1/2} = 2$  phút) vì nó được chuyển hóa nhanh bởi catechol-O-methyl transferase. Các triệu chứng của độc tính có thể bao gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, run, lo âu, đánh trống ngực, đau đầu, thở ngắn, đau ngực, và đau thắt ngực không đặc hiệu. Tác dụng cơ cơ và điều nhịp do Dobutamine trên cơ tim có thể gây ra cao huyết áp, loạn nhịp nhanh, nhồi máu cơ tim, rung tâm thất. Hạ huyết áp có thể xảy ra do giãn mạch.

Điều trị :

Các thông tin cập nhật về điều trị quá liều có thể lấy từ Trung tâm kiểm tra độc tố khu vực của bạn. Số điện thoại của các trung tâm kiểm tra độc tố khu vực được ghi trong PDR (Physician's Desk Reference). Nhằm quản lý việc dùng quá liều, cần xem xét khả năng quá liều của các thuốc đa dạng, tương tác giữa các thuốc và các nhân tố động học bất thường ở người bệnh.

Việc đầu tiên cần làm khi dùng quá liều Dobutamine là ngừng dùng thuốc, lưu ý đường thở, đảm bảo oxi và thông khí. Các đánh giá về sự hồi phục cần được tiến hành một cách chính xác. Loạn nhịp nhanh thất nặng có thể điều trị khỏi với propranolol hoặc lidocain. Cao huyết áp thường đáp ứng với việc giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Bảo vệ đường thở bệnh nhân, trợ giúp thông khí và truyền dịch. Nếu cần, kiểm tra tử mĩ và duy trì, trong giới hạn được chấp nhận, các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân, khí trong máu, chất điện giải trong huyết thanh... Nếu thuốc bị uống, hấp thu không thể đoán trước được có thể xảy ra ở miệng và đường tiêu hóa. Hấp thu thuốc từ đường tiêu hóa có thể được làm giảm bằng cách dùng than hoạt, trong nhiều trường hợp có hiệu quả hơn là gây nôn hoặc rửa dạ dày, nên dùng than hoạt thay thế hoặc bổ sung cho việc làm rỗng dạ dày. Dùng các liều than hoạt nhắc lại theo thời gian có thể làm tăng thải trừ một số thuốc để được hấp thu. Chú ý an toàn đường thở của bệnh nhân trong khi làm rỗng dạ dày hoặc dùng than hoạt.

Lợi tiểu mạnh, thẩm phân màng bụng, thẩm phân máu hoặc truyền máu qua than hoạt không được xem là có lợi đối với quá liều Dobutamine.

ELI LILLY

Thuốc tiêm 250 mg : hộp 1 lọ - Bảng A.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Dobutamine hydrochloride	250 mg

#### DƯỢC LỰC

Dobutrex có thành phần là dobutamine hydrochloride có tên hóa học là (+/-)-4-[2-[3-(p-hydroxyphenyl-1-methylpropyl) amino]ethyl]-pyrocatechol hydrochloride. Đây là một catecholamine tổng hợp có tác dụng chủ vận trên các receptor  $\alpha$ -1,  $\beta$ -1, và  $\beta$ -2.

Dobutrex là thuốc có tác dụng trực tiếp trên sự co sợi cơ tim, do chủ yếu kích thích các receptor adrenergic ở tim; tác dụng ở mức độ vừa phải trên : sự điều nhịp, sự tăng huyết áp, tính gây loạn nhịp và tác dụng giãn mạch. Ngược lại với dopamine, thuốc không làm tăng tiết norepinephrine (noradrenaline), và tác động của thuốc không phụ thuộc vào kho dự trữ norepinephrine ở tim. Nghiên cứu trên súc vật, so với isoproterenol, tác dụng trên sự co sợi cơ tim của Dobutrex ít gây tăng nhịp tim và ít làm giảm sự đề kháng của mạch ngoại biên hơn. Ở người, Dobutrex làm tăng thể tích mỗi nhát bóp và cung lượng tim, làm giảm áp lực đổ đầy tâm thất, giảm sức đề kháng của mao mạch phổi và của mạch toàn thân. Đường cong biểu diễn chức năng của tâm thất thay đổi nhô cao hơn và lệch về phía trái, phản ánh sự gia tăng sức co bóp cơ tim.

Nhịp tim không tăng nhiều ở liều thông thường của Dobutrex ; tuy nhiên với liều cao (thường với liều lớn hơn 10 mg/(kg.phút)) có thể gây tăng nhịp tim đáng kể.

Huyết áp động mạch thường không thay đổi khi dùng Dobutrex, vì tác dụng tăng cung lượng tim được cân bằng đồng thời bởi sự giảm sức đề kháng ngoại biên. Đã có những báo cáo về sự tăng và hạ huyết áp động mạch. Người bệnh có tiền sử cao huyết áp, ngay cả những lúc có huyết áp bình thường hình như đáp ứng về huyết áp cũng nhạy hơn.

Ở súc vật, Dobutrex cải thiện được tình trạng co mạch máu phổi do thiếu oxy. Kết quả là có thể làm tăng tưới máu ở các vùng kém thông khí. Ở một vài bệnh nhân, tác động này của Dobutrex có thể làm giảm độ bão hòa oxygen trong máu động mạch, nhưng ở mức độ kém hơn nếu so với dopamine hoặc isoproterenol ; ở những bệnh nhân này, do Dobutrex làm tăng cung lượng tim, nên kéo theo làm tăng vận chuyển oxygen. Dobutrex có thể ngăn ngừa hoặc hạn chế phần nào tình trạng giảm cung lượng tim ở bệnh nhân thở máy với áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP).

Dobutrex không có tác dụng trên receptor của dopamine, do đó không có tác dụng chọn lọc làm

giãn các mao mạch thận và nội tạng. Dobutrex có thể cải thiện lưu lượng máu đến thận, tốc độ lọc cầu thận, lưu lượng nước tiểu và sự bài tiết natri bằng cách gia tăng cung lượng tim và làm giãn mạch không chọn lọc.

Dobutrex cũng làm tăng co bóp sợi cơ tim ở trẻ em, tuy nhiên đáp ứng huyết động học hơi khác so với ở người lớn. Mặc dầu cung lượng tim tăng ở trẻ em, nhưng đề kháng mạch toàn thân và áp lực đổ đầy thất có khuynh hướng ít giảm hơn, trong khi nhịp tim và huyết áp động mạch lại tăng nhiều hơn so với ở người lớn. Áp lực động mạch phổi hít có thể tăng khi truyền Dobutrex ở trẻ em dưới 12 tháng tuổi.

Dobutrex làm tăng dẫn truyền nhĩ-thất trong những nghiên cứu về điện sinh lý ở người, và ở người bệnh bị rung nhĩ.

Giống như tất cả các thuốc có tác dụng trên sự co bóp cơ tim, Dobutrex làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy ở cơ tim. Dobutrex cũng làm tăng lưu lượng máu mạch vành và tăng cung cấp oxy cho cơ tim. Nhu cầu oxy thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm :

- thay đổi thể tích tâm thất, kết quả là xác định được mức độ áp lực thành tâm thất cần để tạo nên áp lực trong tâm thất ở thời kỳ tâm thu.
- thay đổi hậu tải, thường tương ứng với các thay đổi trong huyết áp tâm thu.
- những thay đổi về nhịp tim.

Trên người bệnh suy tim và giãn tim sử dụng thuốc có tác dụng làm tăng co bóp cơ tim, sẽ làm giảm đường kính tâm thất, nhu cầu oxy có thể hơi gia tăng hoặc không gia tăng chút nào, kết quả là hậu tải và nhịp tim không gia tăng đáng kể. Nói chung, Dobutrex không gây mất cân bằng giữa cung và cầu oxy cả ở súc vật thử nghiệm và ở người bệnh tim. Sự cung cấp oxy thường vượt hơn sự gia tăng tiêu thụ oxy khi truyền Dobutrex, do đó độ bão hòa oxy trong máu xoang mạch vành tăng lên. Tỷ số chiết xuất acid lactic ở động mạch-tĩnh mạch, một bằng chứng gián tiếp của sự chuyển hóa hiếu khí, thường ổn định trong suốt quá trình truyền Dobutrex. Trong một vài trường hợp, độ chiết xuất lactate trong cơ tim có thể giảm. Ở một vài bệnh nhân có thấy tăng sản lactate, điều này đặc biệt xảy ra khi nhịp tim và/hoặc huyết áp động mạch tăng quá mức trong lúc truyền Dobutrex hoặc khi sự suy chức năng tâm thất không gặp trước khi dùng thuốc.

Ở người bệnh có cơn đau thắt ngực và không suy tim, truyền Dobutrex có tác dụng giống như vận động gắng sức, nhu cầu oxy của cơ tim tăng vượt quá khả năng cung cấp oxy của mạch vành, do đó sẽ có những biểu hiện lâm sàng của chứng thiếu máu cơ tim có hồi phục. Những triệu chứng này gồm cơn đau thắt ngực, ST chênh xuống, thiếu hụt tưới máu khi chụp với nhấp nhánh đồ thallium, và thành tim có những co bóp mới bất thường.

Ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp được điều trị với Dobutrex trong 24 giờ, kích thước vùng nhồi máu không lan rộng, tỷ lệ và mức độ nguy hiểm của loạn nhịp thất không tăng, nếu so sánh với các bệnh nhân tương tự không được điều trị với Dobutrex. Ở súc vật, dùng Dobutrex ngay sau khi cột thất động mạch vành, diện tích vùng nhồi máu sẽ thu nhỏ lại, nếu so sánh với nhóm

súc vật chứng chỉ sử dụng dung dịch muối hoặc dopamine. Ở một nhóm súc vật khác có nhồi máu cơ tim thực nghiệm được truyền Dobutrex với những liều lượng làm tăng nhịp tim và tăng co bóp cơ tim, trên điện tâm đồ có những dấu hiệu gia tăng thiếu máu cơ tim. Những nghiên cứu gần đây trên súc vật cho thấy chức năng của tim kém đi, và khả năng lan rộng của những tổn thương cơ tim trên thực nghiệm do những thuốc làm co sợi cơ tim, kể cả Dobutrex, là do tác dụng làm tăng nhịp tim hơn là tác dụng gây tăng sức co bóp cơ tim. Khi thuốc được truyền với những liều lượng gây tăng sức co bóp cơ tim đáng kể, mà ít gây tăng nhịp tim, thì sẽ không có bằng chứng tổn thương thêm cho cơ tim.

Truyền Dobutrex với tốc độ dưới 1 giờ ở người bệnh suy tim sung huyết sẽ làm tăng cung lượng tim và giảm áp lực động mạch phổi bít, tuy vậy, sự cải thiện về huyết động học không kèm theo gia tăng sự dung nạp vận động. Ngược lại, khi thời gian truyền kéo dài hơn (72 giờ), hoặc truyền lặp đi lặp lại với những khoảng cách đều nhau trong vòng vài tuần hay vài tháng sẽ cải thiện được tình trạng lâm sàng.

Chưa rõ cơ chế sự cải thiện chức năng tâm thất khi truyền Dobutrex kéo dài hay gián đoạn. Tuy nhiên, trên những nghiên cứu truyền Dobutrex kéo dài thực hiện ở người, đã ghi nhận có các thay đổi về siêu cấu trúc ty thể và về hóa sinh, có thể đây là cơ bản của sự cải thiện lâu dài.

Dobutrex đã được dùng phối hợp với dopamine. Nói chung, cung lượng tim cũng không tăng nhiều hơn nếu dùng liều tương đương Dobutrex đơn thuần. Tuy nhiên, sự phối hợp này đã mang lại kết quả sau :

- làm tăng huyết áp động mạch toàn thân (có thể có lợi cho người bệnh huyết áp thấp).
- gia tăng lưu lượng máu đến thận, lưu lượng nước tiểu và sự bài tiết natri.
- ngăn ngừa áp lực ổ đày thất tăng, thường xảy ra khi dùng dopamine đơn thuần, vì vậy làm giảm nguy cơ phù phổi và sung huyết phổi, nhất là ở người bệnh suy chức năng thất trái.

Dobutrex cũng đã được phối hợp với những thuốc giãn mạch khác như nitroglycerin hoặc nitroprusside, đặc biệt cho những người bệnh thiếu máu cơ tim. Sự phối hợp này có thể giúp tăng cung lượng tim, và làm giảm sức đề kháng của hệ mạch, và giảm áp lực ổ đày thất mà tác dụng đã thấy khi dùng riêng rẽ một trong hai loại thuốc trên. Nhịp tim - huyết áp không thay đổi hoặc có hơi tăng khi dùng phối hợp Dobutrex và một loại thuốc giãn mạch.

Dobutrex là chất chủ vận b-adrenergic. Do đó, tác dụng của thuốc có thể bị đối kháng bởi những chất đối kháng trên receptor b-adrenergic. Trong quá trình điều trị bằng những chất đối kháng beta, dùng kèm Dobutrex ở liều thấp có biểu hiện tác động của a-adrenergic ở mức độ khác nhau, như co mạch. Do tương tác thuốc, Dobutrex và các thuốc đối kháng sẽ cạnh tranh với nhau trên cùng receptor beta. Sự cạnh tranh này có tính hồi phục, do đó, nếu dùng Dobutrex với liều cao hơn sẽ có tác động cạnh tranh mạnh hơn chống lại ảnh hưởng của các thuốc đối kháng ở receptor b-adrenergic.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dobutrex bắt đầu tác dụng sau 1-2 phút, và dù truyền với bất kỳ vận tốc nào, nồng độ vững bền

trong huyết tương và tác dụng tối đa cũng đạt được sau 10 phút. Nồng độ ổn định trong huyết tương tỷ lệ thuận với tốc độ truyền dịch. Ở người bệnh bị suy tim sung huyết, nếu truyền với tốc độ 5 mg/(kg.phút), nồng độ trung bình trong huyết tương sẽ đạt được khoảng 100 nanogram/mL.

Độ thanh thải trong huyết tương ở người lớn là 2,4 L/phút/m<sup>2</sup>, thể tích phân phối khoảng 20% thể trọng, và thời gian bán thải trong huyết tương dưới 3 phút. Chuyển hóa chủ yếu qua methyl hóa, sau đó là phản ứng liên hợp. Các chất chuyển hóa được thải trừ qua thận và mật. Trong nước tiểu, chất chuyển hóa chủ yếu gồm các chất liên hợp của dobutamine và 3-O-methyl dobutamine. Dẫn xuất 3-O-methyl không còn hoạt tính sinh học.

Khi truyền liên tục kéo dài, Dobutrex sẽ chỉ dung nạp được một phần, và trở thành có ý nghĩa thống kê sau khi truyền 72 giờ. Ở người bệnh suy tim ứ huyết, ảnh hưởng của Dobutrex trên cung lượng tim ở thời điểm giờ thứ 72 đạt được hơn 70% so với thời điểm ở cuối giờ thứ 2 nếu truyền thuốc với tốc độ đều đặn. Hiện tượng này có thể do giảm số lượng receptor b-adrenergic.

Trên súc vật, mặc dầu nồng độ catecholamine có suy giảm tại các syn-áp thần kinh do tác dụng của reserpine hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng, nhưng tác động của Dobutrex vẫn không thay đổi; Dobutrex có tác động trực tiếp, và hiệu quả của thuốc này không phụ thuộc vào các cơ chế tiền syn-áp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng Dobutrex khi cần làm tăng sức co bóp cơ tim để điều trị tình trạng giảm tưới máu do giảm cung lượng tim, dẫn đến không đáp ứng đủ nhu cầu tuần hoàn. Cũng dùng Dobutrex khi cần tăng sức co bóp cơ tim để điều trị sự gia tăng bất thường áp lực ổ đầy thất, có nguy cơ gây sung huyết phổi hay phù phổi. Những nguyên nhân có thể dẫn đến những tình trạng giảm tưới máu bao gồm :

#### **Nguyên nhân do tim :**

##### **1) Suy tim cấp :**

- Nhồi máu cơ tim cấp.
- Choáng do nguyên nhân tim.
- Sau phẫu thuật tim.
- Dùng quá liều thuốc giảm co bóp cơ tim như thuốc ức chế receptor b-adrenergic.

##### **2) Suy tim mạn :**

- Đợt suy tim mất bù cấp của suy tim ứ huyết mạn tính.
- Cần tăng co bóp cơ tim tạm thời trong suy tim mạn đợt tiến triển, Dobutrex được xem như là loại thuốc điều trị hỗ trợ dùng đồng thời với các thuốc làm tăng co bóp cơ tim dạng uống thường dùng, thuốc giãn mạch toàn thân và thuốc lợi niệu.

#### **Nguyên nhân không phải do tim :**

- 1) Tình trạng giảm tưới máu cấp thứ phát sau chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn, hoặc

giảm thể tích máu với chỉ số huyết áp động mạch trung bình trên 70 mmHg, và áp lực mao mạch phổi lớn hơn hoặc bằng 18 mmHg, mà không có đáp ứng hữu hiệu sau khi đã bù thể tích tuần hoàn và làm tăng áp lực đổ đầy thất.

2) Giảm cung lượng tim thứ phát khi bệnh nhân thở máy với áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP). Để chẩn đoán bệnh mạch vành, có thể dùng Dobutrex thay thế cho thử nghiệm gắng sức. Nếu dùng Dobutrex cho mục đích này, phải thông báo cho người bệnh biết về mối nguy hiểm có thể xảy ra liên quan đến thử nghiệm này, và bắt buộc phải được theo dõi sát như khi làm các thử nghiệm chuẩn mực gắng sức, bao gồm cả việc theo dõi liên tục điện tâm đồ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng cho người bệnh trước đó đã có biểu hiện quá mẫn cảm với Dobutrex.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

#### **Tăng nhịp tim hoặc tăng huyết áp**

Dobutrex có thể gây tăng nhịp tim hoặc tăng huyết áp, nhất là huyết áp tâm thu. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy khoảng 10% bệnh nhân có nhịp tim tăng khoảng 30 nhịp/phút hoặc hơn nữa, và khoảng 7,5% bệnh nhân có huyết áp tâm thu tăng thêm 50 mmHg hoặc hơn nữa. Nếu giảm liều, thường các tác dụng này cũng sẽ giảm tức khắc. Những người bệnh bị tăng huyết áp trước đó dễ có đáp ứng mạnh với thuốc hơn.

#### **Tăng dẫn truyền nhĩ-thất**

Vì Dobutrex làm tăng dẫn truyền nhĩ-thất, nên những bệnh nhân có cuồng nhĩ hoặc rung nhĩ có thể có đáp ứng thất nhanh.

#### **Loạn nhịp kiểu nhanh thất**

Dobutrex có thể kích thích các ổ phát nhịp lạc chỗ ở tâm thất; nhưng hiếm khi gây nhịp nhanh thất hoặc rung thất.

#### **Giảm khả năng đổ đầy thất và khả năng bơm máu**

Những thuốc làm tăng co bóp sợi cơ tim, kể cả Dobutrex, không cải thiện khả năng bơm máu của tâm thất trong trường hợp có tắc nghẽn cơ học dòng chảy của máu vào hoặc chảy ra khỏi tim, hoặc cả hai. Nếu tính đàn hồi của cơ tim giảm nhiều, tác dụng tăng co bóp của cơ tim cũng không có hiệu quả. Những tình trạng trên là do nguyên nhân tràn dịch màng ngoài tim, hẹp van động mạch chủ, hẹp dưới động mạch chủ phì đại vô căn. Ưu điểm của tác dụng làm tăng co cơ tim có thể thấy ở một số trường hợp bệnh nhân có tim giãn, hoặc sử dụng quá nhiều thuốc đối kháng ở receptor b-adrenergic.

#### **Quá mẫn cảm**

Những phản ứng sau đây được coi là quá mẫn cảm khi dùng Dobutrex, nhưng hiếm khi xảy ra : mẩn đỏ ở da, sốt, tăng bạch cầu ái toan và co thắt phế quản.

Dobutrex dạng dung dịch chứa sodium bisulfite, chất sulfite này có thể gây phản ứng dị ứng gồm các triệu chứng phản vệ, và những đợt hen từ nhẹ cho đến nặng ở một số người bệnh nhạy cảm với thuốc. Tần số nhạy cảm với sulfite trong cộng đồng đến nay chưa rõ, có lẽ là thấp.



Nhạy cảm với sulfite thường gặp ở những người bị hen hơn là những người không bị hen.

## **THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

### **Lưu ý chung**

- Trong khi dùng Dobutrex cũng như khi đang dùng các thuốc catecholamine dạng tiêm khác, cần theo dõi cẩn thận nhịp tim, huyết áp và tốc độ truyền. Nên theo dõi trên điện tâm đồ từ khi bắt đầu truyền cho đến khi có đáp ứng ổn định.

- Nên điều chỉnh tình trạng giảm khối lượng tuần hoàn trước khi dùng Dobutrex.

- Tác dụng của Dobutrex có thể bị giảm nếu dùng kèm thuốc đối kháng ở receptor b-adrenergic. Trong những trường hợp như vậy, tác dụng alpha của Dobutrex không bị ức chế, sẽ gây nên co mạch ngoại biên và tăng huyết áp. Trái lại, nếu ức chế receptor a-adrenergic, thì các tác dụng b-1 và b-2 sẽ chiếm ưu thế, và kết quả là nhịp tim nhanh lên và giãn mạch .

- Dobutamine, cũng như các chất chủ vận khác tác dụng trên receptor b-2, có thể làm giảm nhẹ nồng độ kali máu, nhưng hiếm khi hạ kali máu. Dù sao, cũng nên theo dõi nồng độ kali máu.

**Sử dụng Dobutrex khi suy tim biến chứng của nhồi máu cơ tim cấp :** Việc điều trị suy tim và làm giảm thể tích tim sẽ giúp giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, nhưng nếu dùng bất kỳ một thuốc tăng co bóp cơ tim nào cũng có thể làm tăng nhu cầu oxy và làm tăng kích thước ổ nhồi máu do tăng thiếu máu. Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng Dobutrex trong nhồi máu cơ tim cấp cho thấy khi dùng Dobutrex với liều không gây tăng quá mức nhịp tim và huyết áp, thì sẽ không gây một tác dụng phụ nào trên cơ tim. Nên điều chỉnh liều lượng để ngăn ngừa tăng nhịp tim và tăng quá mức huyết áp tâm thu.

**Sử dụng trong chỉ định hạ huyết áp :** Khi hạ huyết áp do nguyên nhân giảm cung lượng tim và đồng thời có kèm tăng áp lực ổ đày thất, thì truyền Dobutrex có thể giúp duy trì được huyết áp.

Khi điều trị tình trạng giảm tưới máu cấp tính bằng bù dịch đầy đủ biểu hiện qua áp lực mao mạch phổi bít tăng, hoặc áp lực tĩnh mạch trung tâm tăng, nhưng cung lượng tim và huyết áp vẫn không tăng, thì Dobutrex có thể giúp cải thiện sức co bóp cơ tim và khôi phục lại huyết áp. Nói chung, khi huyết áp động mạch trung bình thấp hơn 70 mmHg mà áp lực ổ đày thất không tăng, thì có thể do giảm khối lượng tuần hoàn, và cần phải truyền bù dịch với khối lượng thích hợp trước khi dùng Dobutrex.

Nếu huyết áp vẫn thấp và có khuynh hướng giảm trong khi dùng Dobutrex, mặc dầu cung lượng tim và áp lực ổ đày thất đã đủ, thì nên xét đến khả năng có thể chỉ định dùng kèm các thuốc co mạch ngoại biên như dopamine hoặc norepinephrine (noradrenaline).

**Sử dụng trong nhi khoa :** Dobutrex được chỉ định ở trẻ em có tình trạng giảm tưới máu, do suy tim mất bù, phẫu thuật tim, choáng tim và choáng nhiễm khuẩn. Ở người lớn so với trẻ em, tác động về huyết động học của Dobutrex khác nhau về số lượng lẫn chất lượng (xin đọc phần Dược động học). Ở trẻ em, tác dụng làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp dễ gặp hơn và nhạy hơn ở người lớn. Áp lực động mạch phổi bít có thể không giảm ở trẻ em, hoặc cũng có thể tăng, nhất

là ở nữ nhi. Dùng Dobutrex ở trẻ em phải theo dõi thật sát, và luôn ghi nhớ những đặc điểm dược động học này.

### **LÚC CÓ THAI**

Những nghiên cứu về sinh sản trên chuột và thỏ không thấy có bằng chứng tổn hại khả năng sinh sản, nguy hiểm cho bào thai hoặc gây quái thai do Dobutrex. Do không có đủ dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai, và do những thử nghiệm về tác động của thuốc trên khả năng sinh sản của động vật không cho phép suy diễn ra kết quả đáp ứng trên người, nên không dùng Dobutrex trong thai kỳ, trừ khi lợi ích của việc dùng thuốc đã quá rõ rệt.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có thông báo rõ ràng về tương tác thuốc trong những nghiên cứu lâm sàng về kết hợp Dobutrex với những thuốc khác, bao gồm những dẫn xuất digitalis, furosemide, spironolactone, lidocaine, nitroglycerin, nitroprusside, isosorbide dinitrate, morphine, atropine, heparin, protamine, potassium chloride, acid folic và acetaminophen. Các tương tác dược động học với dopamine và các thuốc giãn mạch đã được mô tả trong phần Dược động học.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

**Tăng nhịp tim, huyết áp và ngoại tâm thu thất :** Huyết áp tâm thu tăng thêm 10-20 mmHg, và nhịp tim tăng thêm 5-15 nhịp/phút được ghi nhận ở nhiều bệnh nhân (xin đọc phần Chú ý đề phòng-phần tăng nhịp tim hoặc tăng huyết áp). Khoảng 5% bệnh nhân có ngoại tâm thu thất khi dùng Dobutrex. Những tác dụng ngoại ý này thường phụ thuộc vào liều dùng.

**Hạ huyết áp :** Đôi khi có giảm đột ngột huyết áp khi dùng dobutamine. Giảm liều hay ngừng thuốc có thể nhanh chóng đưa huyết áp về trị số ban đầu. Tuy nhiên, một số trường hợp cần phải xử trí, và sự hồi phục có thể không đáp ứng ngay.

**Phản ứng tại nơi truyền :** Đôi khi viêm tĩnh mạch. Có khi viêm tại chỗ do vô ý lệch đường truyền.

**Những tác dụng ngoại ý ít gặp khác :** 1-3% bệnh nhân có những tác dụng ngoại ý như: buồn nôn, nhức đầu, đau ngực không đặc hiệu, hồi hộp và thở nông.

Cũng như những catecholamine khác, Dobutrex có thể làm giảm nhẹ nồng độ kali máu, hiếm khi gây hạ kali máu.

**Tính an toàn khi dùng lâu dài :** Không thấy có sự khác biệt khi dùng Dobutrex trong 72 giờ và trong thời gian ngắn. Có bằng chứng cho thấy chỉ có sự dung nạp thuốc một phần khi dùng Dobutrex sau 72 giờ, do đó cần dùng liều cao hơn để có hiệu quả như lúc khởi đầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng**

Ở phần lớn bệnh nhân, để tăng cung lượng tim, tốc độ truyền cần khoảng từ 2,5 tới 10 mg/(kg.phút). Thông thường, liều cần để cải thiện tình trạng huyết động hữu hiệu là 20 mg/(kg.phút). Rất hiếm khi cần đến liều 40 mg/(kg.phút).

Tốc độ và thời gian truyền nên điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh, dựa vào những

yếu tố lâm sàng sau : các thông số về huyết động học như tần số tim, kiểu nhịp tim, huyết áp động mạch, và nếu có thể được, đo cung lượng tim và áp lực ổ đày tâm thất (áp lực tĩnh mạch trung tâm, mao mạch phổi bít và nhĩ trái), các dấu hiệu của sung huyết phổi, tình trạng tưới máu các cơ quan (theo dõi nước tiểu, nhiệt độ da và tri giác).

Đã dùng nồng độ lên đến 5 g/L ở người (250 mg/50 mL). Thể tích dịch truyền vào tùy thuộc vào nhu cầu của người bệnh.

Nên giảm liều Dobutrex dần dần hơn là ngừng đột ngột.

### **Cách dùng**

Thời gian bán thải của Dobutrex ngắn, vậy nên dùng bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 10 phút sau khi truyền với tốc độ đều đặn, hoặc sau khi thay đổi tốc độ. Do đó, không cần dùng liều nạp, cũng như tiêm tĩnh mạch trực tiếp liều nạp.

### **Đơn vị để tính liều**

Hầu hết các báo cáo về Dobutrex đều diễn tả liều lượng dựa trên thể trọng, thí dụ như (mg/kg.phút). Điều này rất có ích cho trẻ em và trẻ sơ sinh hơn là cho người lớn. Ở người lớn, thể trọng không ảnh hưởng đáng kể trên hiệu quả của Dobutrex; vì liều dùng cần điều chỉnh tùy từng người bệnh, nên liều cho người lớn được tính dễ dàng với đơn vị là mg/phút. Liều Dobutrex có thể bắt đầu từ 0,1-0,2 mg/phút, và tăng dần đến 1-2 mg/phút hoặc hơn nữa, tùy thuộc vào đáp ứng huyết động học và đáp ứng trên lâm sàng của mỗi người bệnh.

+ Dobutrex dạng dung dịch :

Ghi chú : Không được pha thêm Dobutrex với dung dịch tiêm sodium bicarbonate 5% hoặc bất kỳ dung dịch kiềm mạnh nào khác. Vì có thể có tương kỵ vật lý, nên không được trộn chung Dobutrex với các thuốc khác trong cùng một dung dịch hoặc pha loãng với các dung dịch có chứa sodium bisulfite và ethanol.

**Pha thuốc và tính ổn định** : Dobutrex khi sử dụng cần được pha loãng nữa trong chai 50 mL của một trong các dung dịch truyền tĩnh mạch sau : dextrose 5% ; dextrose 5% và natri chloride 0,45% ; dextrose 5% và natri chloride 0,9% ; dextrose 10% ; Isolyte M với dextrose 5% ; lactate Ringer ; dextrose 5% trong lactate Ringer ; Normosol M trong D<sub>5</sub>-W ; Osmitrol 20% trong nước cất pha tiêm ; natri chloride 0,9%, hoặc natri lactate. Dung dịch tiêm tĩnh mạch này nên được sử dụng trong vòng 24 giờ. Dung dịch chứa dobutamine hydrochloride có thể có màu hồng, càng hồng nếu càng để lâu. Sự đổi màu này do thuốc bị oxy hóa nhẹ, nhưng sẽ không ảnh hưởng đến tác dụng, nếu được dùng trong thời gian bảo quản nói trên.

+ Dobutrex để tiêm :

**Pha thuốc** : Dobutrex có thể pha với nước cất vô khuẩn pha tiêm, nước dung dịch kim khuẩn pha tiêm, hoặc dung dịch dextrose 5%. Khi cần truyền trong thời gian dài một thể tích nhỏ, cần pha thuốc với dung dịch kim khuẩn pha tiêm có thể làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn dung dịch trên. Không nên dùng dung dịch muối để pha Dobutrex, vì ion chloride có thể ảnh hưởng đến

sự hòa tan ban đầu của Dobutrex. Để pha thuốc, thêm 10 mL dung dịch vào lọ số 7051, Dobutrex, 250 mg. Nếu thuốc không hòa tan hết, thêm 10 mL dung dịch pha nữa. Đối với lọ số 7052, thêm 10 mL dung dịch.

**Pha loãng thêm :** Dobutrex đã pha ở nồng độ cao đến 25 mg/mL vẫn duy trì được tính ổn định. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, Dobutrex nên được pha loãng nữa để có nồng độ 5 mg/mL hoặc thấp hơn trước khi sử dụng. Pha loãng với dung dịch tiêm truyền dextrose 5%, natri chloride 0,9%, hoặc sodium lactate.

Không được pha Dobutrex với dung dịch sodium bicarbonate 5% hoặc với bất cứ dung dịch kiềm mạnh nào khác. Do có tương kỵ vật lý, không nên pha trộn cùng với các thuốc khác trong dung dịch có chứa Dobutrex. Dobutrex không được dùng chung với thuốc hoặc dung dịch chứa natri bisulfite và ethanol.

**Tính ổn định :** Thuốc được pha có thể được dự trữ trong tủ lạnh trong vòng 96 giờ, hoặc 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch truyền tĩnh mạch nên dùng trong vòng 24 giờ.

Dung dịch có chứa Dobutrex có thể có màu hồng, ngày càng đậm dần theo thời gian. Sự thay đổi màu này là do thuốc bị oxy hóa nhẹ, nhưng hoạt tính của thuốc không thay đổi nếu được sử dụng trong thời gian bảo quản nêu trên.

**Tốc độ truyền dựa vào nồng độ Dobutrex :** Tốc độ truyền cần được điều chỉnh theo nồng độ Dobutrex trong lọ dịch truyền. Bảng dưới đây sẽ hướng dẫn về tốc độ truyền [mL/(kg.phút)] cần thiết cho 3 loại nồng độ thường dùng (250, 500 và 1.000 mg/l) để đưa vào cơ thể các liều tính bằng [mg/(kg.phút)].

Tốc độ đưa thuốc vào [mg/(kg.phút)]	Tốc độ dịch truyền đưa vào [mL/(kg.phút)]		
	250 mg/l*	500 mg/l**	1 g/l***
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125

15	0,06	0,03	0,015
----	------	------	-------

\* 250 mg/l dịch pha loãng\*\* 500 mg/l hay 250 mg/500 mL dịch pha loãng\*\*\* 1000 mg/l hay 250 mg/250 mL dịch pha loãng

## QUÁ LIỀU

Quá liều dobutamine rất hiếm khi xảy ra. Sau đây là hướng dẫn xử trí trong trường hợp quá liều :

Các dấu hiệu và triệu chứng : Độc tính của dobutamine hydrochloride thường do tác dụng kích thích quá độ receptor beta trên tim. Thời gian tác động của dobutamine hydrochloride thường ngắn ( $T_{1/2} = 2$  phút), do thuốc bị chuyển hóa nhanh qua xúc tác của catechol-O-methyltransferase. Các triệu chứng ngộ độc có thể gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, hồi hộp, nhức đầu, run rẩy, lo âu, thở nông, đau thắt ngực, đau ngực không đặc hiệu. Các tác động tăng co bóp cơ tim và tăng nhịp tim của dobutamine trên cơ tim có thể gây tăng huyết áp, loạn nhịp nhanh, thiếu máu cơ tim, và rung thất.

Hạ huyết áp có thể là do giãn mạch.

Nếu thuốc được dùng đường uống, không phỏng đoán được sự hấp thu thuốc ở miệng và đường tiêu hóa.

Xử trí : Khi xử trí việc dùng quá liều, cần xem xét khả năng quá liều nhiều loại thuốc, tương tác giữa các thuốc và dược động học bất thường của thuốc đối với người bệnh. Động tác đầu tiên trong việc xử trí quá liều là ngừng thuốc, giữ thông đường thở, bảo đảm thông khí và đủ oxy. Bắt đầu ngay những biện pháp hồi sức. Nhịp nhanh thất nguy hiểm có thể được điều trị thành công bởi propranolol hoặc lidocaine. Tăng huyết áp thường đáp ứng điều trị với giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Khi cần, nên kiểm tra và theo dõi dấu hiệu sinh tồn của người bệnh, các thông số như khí máu, nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh... Sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa có thể giảm đi bằng cách dùng than hoạt; trong nhiều trường hợp, than hoạt có hiệu lực hơn phương pháp gây nôn hoặc rửa ruột, nên dùng than hoạt để thay thế hoặc hỗ trợ cho rửa dạ dày. Dùng than hoạt lặp đi lặp lại nhiều lần, có thể làm tăng thải trừ một số thuốc đã được hấp thu. Nên bảo vệ đường hô hấp của người bệnh khi rửa dạ dày hay dùng than hoạt.

Dùng thuốc lợi niệu mạnh, thẩm phân màng bụng, thẩm phân lọc máu hoặc truyền máu chưa thấy có lợi trong xử trí quá liều dobutamine hydrochloride.

## 165. DODÉCAVIT 0,5 mg/ml

SERB

c/o GALIEN

Dung dịch tiêm bắp 0,5 mg/ml : ống 2 ml, hộp 6 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Hydroxocobalamine	1 mg
Tá dược : sodium chlorure, acide acétique bằng vừa đủ pH 4, nước cất pha tiêm.	

### **DƯỢC LỰC**

Chống thiếu máu, vitamine B<sub>12</sub> (B : máu và các cơ quan tạo máu).

Hydroxocobalamine : yếu tố tạo máu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Vitamine B<sub>12</sub> được hấp thu ở đoạn cuối hồi tràng theo hai cơ chế, một cơ chế thụ động khi có số lượng nhiều, và một cơ chế chủ động cho phép hấp thu các liều sinh lý trong đó sự hiện diện của các yếu tố nội sinh là cần thiết.

Đỉnh hấp thu trong huyết thanh đạt được sau khi tiêm bắp một giờ.

Thuốc được bài tiết chủ yếu qua đường tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thiếu vitamine B<sub>12</sub> đã được xác nhận do có rối loạn trong sự hấp thu : bệnh Biermer, dạ dày bị cắt toàn bộ, đoạn cuối hồi tràng bị cắt, bệnh Imerslund.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử dị ứng với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các chất cùng họ).

- U ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động trên sự nhân bội tế bào và tăng trưởng mô, do đó có thể làm cho bệnh tiến triển kịch phát.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Phản ứng phản vệ : ngứa, nổi mào đay, hồng ban, hoại tử da, phù có thể dẫn đến nặng : sốc phản vệ hoặc phù Quincke.

- Có thể gây mụn trứng cá.

- Có thể gây đau ở nơi tiêm bắp.

- Có thể làm cho nước tiểu có màu đỏ (do vitamine B<sub>12</sub> được đào thải qua nước tiểu).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tiêm bắp.

Không được tiêm tĩnh mạch.

- Điều trị tấn công : 1 mg (1 ống) mỗi ngày hoặc mỗi tuần 3 lần, tiêm bắp. Một đợt điều trị gồm

10 mg (10 ống).

- Điều trị duy trì : 1 mg (1 ống), tiêm bắp mỗi tháng một lần.

### **QUÁ LIỀU**

Vitamine B<sub>12</sub> không gây bệnh.

### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng.

## **166. DOGMATIL 50**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nang 50 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Sulpiride	50 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

An thần kinh, giải ức chế.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dùng bằng đường uống, sulpiride được hấp thu trong 4,5 giờ ; nồng độ đỉnh của sulpiride trong huyết tương là 0,25 mg/l sau khi uống viên nang 50 mg.

Sinh khả dụng của dạng uống là từ 25 đến 35%, có thể có sự khác biệt đáng kể giữa người này và người khác ; các nồng độ của sulpiride trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều dùng.

Sulpiride được khuếch tán nhanh đến các mô, nhất là đến gan và thận ; sự khuếch tán đến não kém, chủ yếu là đến tuyến yên.

Tỷ lệ gắn với protéine huyết tương dưới 40% ; hệ số phân phối đến hồng cầu và huyết tương là 1. Sự bài tiết qua sữa mẹ được ước đoán là 1/1000 của liều hàng ngày. Các số liệu được thực hiện trên động vật bằng sulpiride được đánh dấu (C14) chứng tỏ rằng sự bài tiết qua hàng rào nhau thai rất kém. Ngược lại với những ghi nhận trên động vật, sulpiride rất ít bị chuyển hóa ở người ; 92% liều sulpiride dùng bằng đường tiêm bắp được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

Được động của sulpiride bao gồm giai đoạn hấp thu, sau đó là giai đoạn phân phối, tiếp theo là giai đoạn đào thải. Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương là 7 giờ ; thể tích phân phối là 0,94 l/kg. Thanh thải toàn phần là 126 ml/phút.

Sulpiride được bài tiết chủ yếu qua thận, nhờ quá trình lọc ở cầu thận. Thanh thải ở thận thường gần bằng với thanh thải toàn phần.

### **CHỈ ĐỊNH**

Trạng thái thần kinh ức chế.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không kê toa cho bệnh nhân đã biết hay nghi ngờ bị u tủy thượng thận (do có nguy cơ gây tai biến cao huyết áp nặng).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu có sốt cao, phải ngưng điều trị, vì dấu hiệu này có thể là một trong những yếu tố của "hội chứng ác tính của thuốc loạn thần kinh".

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi kê toa cho người lớn tuổi do nhạy cảm cao với thuốc.

Do thuốc chủ yếu được đào thải qua thận, cần thận trọng giảm liều và không nên điều trị liên tục ở bệnh nhân bị suy thận nặng.

Nên tăng cường theo dõi ở bệnh nhân bị động kinh do thuốc có thể làm giảm ngưỡng gây động kinh.

Có thể dùng được nhưng cần phải thận trọng ở bệnh nhân bị bệnh parkinson.

### **LÚC CÓ THAI**

Hạn chế sử dụng trong thai kỳ và liều dùng cần giảm vào cuối thai kỳ.

Trẻ sơ sinh : cần theo dõi các chức năng thần kinh (và tiêu hóa trong trường hợp kết hợp với các thuốc kháng liệt rung).

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Sự bài tiết qua sữa mẹ được ước đoán là 1/1000 của liều hàng ngày.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Lévodopa : có đối kháng tương tranh giữa lévodopa và các thuốc an thần kinh.

Trong trường hợp xảy ra hội chứng ngoại tháp gây bởi các thuốc an thần kinh, không được dùng lévodopa (do các thụ thể dopaminergic đã bị phong bế bởi các thuốc an thần kinh), mà nên dùng các thuốc kháng cholinergic.

Ở những bệnh nhân bị liệt rung (parkinson) được điều trị bằng lévodopa, trong trường hợp cần được điều trị bằng thuốc an thần kinh, không nên tiếp tục dùng lévodopa do có thể làm nặng thêm các rối loạn tâm thần và có thể tác động lên các thụ thể đã bị phong bế bởi các thuốc an thần kinh.

Thận trọng khi phối hợp :



- Alcohol : rượu có thể làm tăng tác dụng an thần của thuốc an thần kinh.

Tránh uống rượu và các thuốc hay thức uống có chứa rượu.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc cao huyết áp : tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp tư thế (do hiệp đồng tác dụng).

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác : thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, thuốc an thần giải lo âu, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, méthadone : tăng ức chế thần kinh trung ương, có thể gây hậu quả xấu, nhất là ở những người phải lái xe hay điều khiển máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trên hệ nội tiết và chuyển hóa :

- tăng prolactine máu tạm thời và có hồi phục có thể gây vô kinh, tiết sữa, vú to ở nam giới, giảm khoái cảm hay lãnh cảm.

- tăng cân.

Trên hệ thần kinh (các tác dụng ngoại ý nêu dưới đây rất hiếm khi xảy ra khi dùng ở liều khuyến cáo) :

- rối loạn vận động sớm (vẹo cổ co giật, cơn xoay mắt, cứng hàm...), giảm khi sử dụng với thuốc kháng liệt rung tác động kháng cholinergic.

- hội chứng ngoại tháp, giảm một phần khi sử dụng với thuốc kháng liệt rung tác động kháng cholinergic.

- rối loạn vận động muộn khi điều trị kéo dài.

- buồn ngủ, ngủ gật, thường được ghi nhận trong thời gian đầu trị liệu.

Trên thần kinh thực vật :

- hạ huyết áp thế đứng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho Người lớn.

Trạng thái thần kinh ức chế : 2-4 viên/ngày (100-200 mg/ngày).

### **QUÁ LIỀU**

Sự quá liều có thể được biểu hiện qua các dấu hiệu loạn vận động dạng co thắt gây vẹo cổ, lồi lưỡi, cứng khít hàm. Trong một vài trường hợp : hội chứng liệt rung rất trầm trọng, hôn mê.

Việc điều trị chỉ giới hạn trong điều trị các triệu chứng.

## **167. DOLARGAN**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch tiêm 100 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 10 ống - Bảng gây nghiện.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 ống	
Péthidine chlorhydrate	100 mg

**CHỈ ĐỊNH**

- Đau dữ dội không chế ngự được bằng các thuốc giảm đau không gây nghiện (đau hậu phẫu, chấn thương, nhồi máu cơ tim cấp).
- Dùng tiền phẫu để gia tăng hiệu lực thuốc gây mê.
- Cơ đau quặn mật, cơn đau quặn thận và niệu quản.
- Hen tim và phù phổi do suy tâm thất trái cấp.
- Đau do u không chế ngự được bằng các thuốc giảm đau nhẹ.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy hô hấp, chấn thương đầu, tăng áp suất nội sọ.
- Hen phế quản, trước khi chẩn đoán bệnh.

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thuốc có khả năng gây nghiện.
- Dùng thuốc có thể làm tăng biểu hiện động kinh, nên thận trọng dự trữ một thuốc chống động kinh hay chất đối kháng (naloxone).
- Không dùng trong 2 tuần sau khi trị liệu bằng IMAO.
- Thận trọng khi dùng cho người già hay bệnh nhân yếu ớt.
- Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị nhược giáp, suy tuyến thượng thận, phì đại tuyến tiền liệt, suy gan hay thận.
- Tránh lái xe hay vận hành máy trong khi điều trị.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

IMAO, thuốc ức chế thần kinh trung ương và thuốc chống trầm cảm 3 vòng (tăng tác dụng ức chế hô hấp, hạ huyết áp và an thần).

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Sảng khoái, bồn chồn, yếu, nhức đầu, hưng phấn, run rẩy, hoang tưởng thoáng qua, mất định hướng, rối loạn thị giác, ức chế hô hấp, khô miệng, buồn nôn, nôn, táo bón, bốc hỏa, tim đập nhanh hay đập chậm, đánh trống ngực, bí tiểu. Phản ứng dị ứng : ngứa, nổi mẩn và nổi mề đay ngoài da.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Đường tiêm : 50-100 mg, SC hay IM, 1-3 lần/ngày. Nếu cần có thể tiêm IV chậm trên 2-3 phút,

25-50 mg hay 100 mg.

Trẻ em từ 2-14 tháng :

Đau dữ dội trong phẫu thuật hay do các nguyên nhân khác : Liều duy nhất 1 mg/kg, SC. Dung dịch lytic cocktail : 2 mg/kg (kèm với chlorpromazine và prométhazine).

## 168. DOLFENAL

UNITED LABORATORIES

Viên nén 500 mg : vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide méfénamique	500 mg

### DƯỢC LỰC

Acide méfénamique, dẫn xuất của acide anthranilique, là một thuốc kháng viêm không stéroïde có liên quan về cấu trúc và dược lý với méclofénamate sodium.

Hoạt chất có tác động kháng viêm, giảm đau và hạ sốt. Giống như các kháng viêm không stéroïde khác, acide méfénamique ức chế sự tổng hợp prostaglandine trong mô bằng cách ức chế cyclooxygénase, một men xúc tác sự hình thành tiền chất prostaglandine (các peroxyde nội sinh) từ acide arachidonique. Không giống hầu hết các kháng viêm không stéroïde khác, các fénamate, trong đó có acide méfénamique của Dolfenal, cho thấy có sự tương tranh với prostaglandine tại vị trí gắn của các thụ thể prostaglandine và do đó ảnh hưởng mạnh đến các prostaglandine vừa mới hình thành.

Tác động kháng viêm của Dolfenal là do ngăn chặn sự tổng hợp prostaglandine và phóng thích chất này trong suốt quá trình viêm.

Tác động giảm đau của acide méfénamide có thể do cả hai cơ chế trung ương và ngoại biên.

Prostaglandine tỏ ra làm nhạy cảm các thụ thể đau đáp ứng với các kích thích cơ học và các chất trung gian hóa học khác (như bradykinine, histamine). Tác dụng giảm đau của acide méfénamide là nhờ tác động ngăn chặn sự tổng hợp prostaglandine cũng như ngăn chặn các tác động của prostaglandine đã hình thành trước đó. Ngoài ra, tác động chống viêm của Dolfenal có thể cũng tham gia vào tác động giảm đau của nó.

Acide méfénamique làm giảm nhiệt độ của cơ thể bệnh nhân đang lên cơn sốt. Tác động giảm nhiệt có vẻ như là do việc ngăn chặn sự tổng hợp prostaglandine ở hệ thần kinh trung ương (có

thể là ở vùng dưới đồi).

### **CHỈ ĐỊNH**

Dolfenal được chỉ định để làm giảm các chứng đau về thân thể và đau do thần kinh từ nhẹ đến trung bình, nhức đầu, đau nửa đầu, đau do chấn thương, đau sau khi sinh, đau hậu phẫu, đau răng, đau và sốt theo sau viêm các loại, đau kinh, đau hạ vị.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng cho bệnh nhân suy thận, suy gan.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân loét dạ dày.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Acide méfénamique gia tăng sự đáp ứng đối với các chất chống đông dạng uống, bằng cách gây dịch chuyển warfarine ra khỏi vị trí gắn protéine của nó. Các bệnh nhân uống thuốc này đôi khi có bilirubine trong nước tiểu gia tăng, có thể là do sự can thiệp của các chất chuyển hóa của thuốc lên tiến trình xét nghiệm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Như với tất cả các thuốc kháng viêm không stéroide khác, những tác dụng phụ như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng và khó tiêu, nổi ban, ngứa, nhức đầu, chóng mặt, trầm cảm và giảm bạch cầu tạm thời có thể xảy ra đối với các bệnh nhân uống Dolfenal. Thuốc cũng có thể làm bệnh hen suyễn trầm trọng hơn. Với liều cao, thuốc có thể dẫn đến co giật cơn lớn, do đó, nên tránh dùng trong trường hợp động kinh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần uống 1 viên, 3 lần/ngày hay theo sự chỉ định của bác sĩ.

Nên uống trong bữa ăn và mỗi đợt trị liệu không nên kéo dài quá 7 ngày.

## **169. DRIPTANE**

DEBAT

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

viên nén để bẻ 5 mg : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Oxybutynine chlorhydrate	5 mg

tương ứng : oxybutynine	4,54 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Oxybutynine là chất chống co thắt loại kháng cholinergic.

Thuốc làm giảm sự co thắt của cơ détrusor và như thế làm giảm mức độ và tần số co thắt của bàng quang cũng như áp lực trong bàng quang.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được sau khoảng 30 phút. Nồng độ trong huyết tương tỉ lệ thuận với liều sử dụng.

Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương dưới 2 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Tiểu gấp ở phụ nữ, có tiểu són hay không, nhất là trong những trường hợp bàng quang không ổn định, trừ trường hợp tiểu không kiểm soát khi gắng sức.
- Tiểu dầm, chỉ khi có chứng cứ lâm sàng của một sự chưa trưởng thành của bàng quang (có rối loạn đi tiểu ban ngày).
- Triệu chứng bàng quang thần kinh co thắt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tăng nhãn áp góc đóng.
- Hội chứng tiểu khó nói chung, và đặc biệt là u xơ tiền liệt tuyến.
- Chứng nhược cơ nặng.
- Viêm phế quản mạn tính.
- Mất trương lực tiêu hóa.
- Trẻ em dưới 5 tuổi.
- Chỉ bị tiểu dầm vào ban đêm.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do có đặc tính kháng cholinergic, oxybutynine có thể gây các biểu hiện atropinic ở trẻ em (xem Chống chỉ định), tùy mức độ nặng nhẹ mà quyết định ngưng sử dụng hoặc điều chỉnh liều.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý loại atropinic có thể được quan sát, đặc biệt ở trẻ em, như khô niêm mạc miệng, rối loạn thị giác, giãn đồng tử, giảm nhu động ruột, ảo giác, ảo thính, kích động, ác mộng, nhịp tim nhanh.

Một số hiếm trường hợp gây co giật hoặc phát ban ngoài da. Nếu các biểu hiện này nghiêm trọng, cần phải ngưng trị liệu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khởi đầu :

Người lớn : 1/2 viên, 3 lần mỗi ngày.

Trẻ em trên 5 tuổi : 1/2 viên, 2 lần mỗi ngày.

Sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng lâm sàng và dung nạp của bệnh nhân.

Liều tối đa :

Người lớn : 3 viên/ngày.

Trẻ em trên 5 tuổi : 2 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp dùng quá liều, có thể xảy ra :

- tăng tác dụng ngoại ý ;
- dấu hiệu ngộ độc atropinic (giãn đồng tử, giảm bài tiết, liệt cơ trơn), điều trị bằng cách súc ruột, gây nôn, hô hấp nhân tạo trong trường hợp bị rối loạn hô hấp.

## **170.     DUPHALAC**

SOLVAY

c/o KENI - OCA

dung dịch uống : gói 15 ml, hộp 10 gói và 20 gói.

dung dịch uống : chai 200 ml, 500 ml, 1000 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Lactulose	10 g

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc nhuận trường thẩm thấu, hạ ammoniac huyết.

Lactulose bị thủy phân bởi các enzyme của vi khuẩn thành các acide hữu cơ, gây giảm pH ở đoạn giữa của kết tràng. Do sự hấp thu ammoniac ở ruột tăng theo pH, việc pH ở kết tràng giảm dưới tác dụng của lactulose sẽ kéo theo giảm hấp thu ammoniac. pH ở kết tràng giảm do lactulose kéo theo sự khuếch tán của ammoniac từ máu vào ruột. Mặt khác trong môi trường acide, ammoniac ở kết tràng ( $\text{NH}_3$ ), là dạng có thể khuếch tán được sẽ chuyển thành muối ammoni ( $\text{NH}_4$ ) là dạng không khuếch tán được, điều này sẽ cản trở việc ammoniac phân tán vào máu.

Sự acide hóa môi trường trong ruột sẽ làm kích thích nhu động ruột, điều này cho phép đào

thải ammoniac ra khỏi cơ thể nhanh hơn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Lactulose là một disaccharide tổng hợp. Sau khi uống, chất này đi qua phần trên của ống tiêu hóa mà không bị thay đổi, không bị hấp thu. Ở kết tràng, dưới tác dụng của các vi khuẩn phân giải đường, lactulose được chuyển thành các acide hữu cơ (acide lactique và acide acétique), các chất này sau đó được đào thải qua phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng táo bón.
- Bệnh não gan.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Các bệnh lý đại tràng viêm thực thể (như viêm loét đại tràng, bệnh Crohn...), hội chứng tắc hoặc bán tắc, hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân.
- Chế độ kiêng galactose do trong thành phần của thuốc có một loại đường tương tự (8%).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên điều trị táo bón bằng thuốc dài hạn.

Dùng thuốc trong chứng táo bón chỉ là một hỗ trợ cho việc điều trị bằng chế độ vệ sinh và ăn uống :

- ăn thức ăn giàu chất sợi và uống nhiều nước,
- tăng vận động và tập thói quen đi cầu.

Ở nữ nhi và trẻ em, chỉ kê toa thuốc nhuận trường khi thật sự cần thiết, do có nguy cơ làm mất phản xạ đi cầu bình thường ở trẻ.

Có thể kê toa Duphalac dạng dung dịch cho bệnh nhân tiểu đường, do trong thành phần không có glucose.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Trướng bụng và phân lỏng : các rối loạn này có thể xảy ra vào thời gian đầu điều trị, các hiện tượng này sẽ ngưng khi điều chỉnh liều thích hợp.
- Hiếm khi bị ngứa, đau hậu môn, sụt cân vừa phải.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường sử dụng : uống hoặc bơm hậu môn.

Duphalac có thể được uống nguyên chất hoặc pha loãng với thức uống.

Một muỗng canh Duphalac dung dịch uống bằng 1 gói, bằng 10 g lactulose.

Táo bón :

Liều dùng nên được điều chỉnh ở từng bệnh nhân theo kết quả điều trị thu được.

Liều trung bình hàng ngày như sau :

- Nữ nhi từ 0 đến 12 tháng : 1 muỗng café/ngày.
- Trẻ từ 1 đến 6 tuổi : 1 đến 2 muỗng café/ngày.
- Trẻ từ 7 đến 14 tuổi :

điều trị tấn công : 1 gói/ngày, hay 1 muỗng canh/ngày,

điều trị duy trì : 2 muỗng café/ngày.

- Người lớn :

điều trị tấn công : 1 đến 3 gói/ngày, hay 1 đến 3 muỗng canh/ngày,

điều trị duy trì : 2 đến 5 muỗng café/ngày.

Giảm liều nếu bị tiêu chảy.

Bệnh não gan :

Trong mọi trường hợp, liều lý tưởng là liều giúp cho đi phân mềm 2 lần/ngày.

Thời gian điều trị thay đổi theo triệu chứng bệnh.

- Điều trị ngoại trú :

Người lớn : 1 đến 2 gói x 3 lần/ngày, điều trị dài hạn.

- Điều trị ở bệnh viện trường hợp bệnh nhân bị hôn mê hoặc tiền hôn mê :

Điều trị tấn công bằng cách cho vào ống thông dạ dày hoặc thụt rửa :

- thông dạ dày : 6-10 gói, nguyên chất hoặc pha loãng với nước,

- thụt rửa với ống thông có bong bóng : pha 300 ml thuốc với 700 ml nước ấm và thụt giữ trong 20 phút đến 1 giờ ; sau 12 giờ có thể lặp lại thao tác nếu cần.

Điều trị chuyển tiếp đường uống : 1 đến 2 gói x 3 lần/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : tiêu chảy.

Xử lý : ngưng điều trị

## **171. DUPHASTON**

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên bao 10 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dydrogestérone	10 mg
(Lactose)	



## **DƯỢC LỰC**

Dydrogestérone có tác động giống progestérone trên nội mạc tử cung và có tác động trợ thai.

Dydrogestérone không có tác động của androgène và của estrogène.

Dydrogestérone không ảnh hưởng lên đường nhiệt độ và sự rụng trứng.

Không có ảnh hưởng ức chế sự bài tiết của hoàng thể.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dydrogestérone dùng đường uống được chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa không có hoạt tính khác với prégnandiol (chất chuyển hóa của progestérone). Do đó khi dùng Duphaston vẫn có thể kiểm soát được sự bài tiết progestérone nội sinh bằng cách định lượng prégnandiol trong nước tiểu. Dydrogestérone được đào thải gần như hoàn toàn sau 10 giờ.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Các rối loạn liên quan đến sự giảm progestérone (nhất là hội chứng tiền kinh nguyệt, kinh nguyệt không đều do rối loạn hoặc không rụng trứng, các bệnh vú lành tính, các chứng đau vú, thời kỳ tiền mãn kinh...).
- Thời kỳ mãn kinh được xác nhận (bổ sung điều trị bằng estrogène).
- Vô sinh do suy hoàng thể.
- Dọa sẩy thai hoặc sẩy thai liên tiếp đã được xác nhận là do suy hoàng thể.
- Lạc nội mạc tử cung.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng trong trường hợp chức năng gan bị hư hại nặng.

## **LÚC CÓ THAI**

Thuốc này không có chỉ định trong lúc có thai.

Kết quả của rất nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho đến nay cho phép loại bỏ nguy cơ gây dị dạng (ở bộ phận niệu sinh dục hoặc ở cơ quan khác) của estroprogestatif được dùng trong thời kỳ đầu thai kỳ khi mà chưa biết là đã có thai.

Các nguy cơ trên sự phân hóa giới tính của bào thai (nhất là giới tính nữ), nguy cơ được mô tả đối với các loại progestatif cũ có tác động androgène mạnh thì không thể dùng để suy luận cho các progestatif mới có tác động androgène rất yếu, thậm chí không có (như đối với hoạt chất được sử dụng trong thuốc này).

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc gây cảm ứng men : thuốc chống co giật (carbamazépine, phénobarbital, phénytoine, primidone) ; barbiturate ; griséofulvine, rifabutine, rifampicine. Các thuốc này làm giảm hiệu lực của progestatif.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị tiểu đường (insuline, metformine, sulfamide hạ đường huyết) : do dùng progestatif liều cao có tác dụng gây đái tháo đường.

Thông báo điều này cho bệnh nhân và tăng cường tự theo dõi đường trong máu và nước tiểu. Có thể điều chỉnh liều thuốc trị tiểu đường trong thời gian điều trị bằng progestatif và sau khi ngưng thuốc này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây xuất huyết giữa các chu kỳ kinh nếu dùng thuốc này sớm trong các chu kỳ kinh (từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ) : không cần phải ngưng điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Theo nguyên tắc chung, đối với điều trị suy progesterone : 20 mg/ngày, tương ứng với 2 viên từ ngày thứ 11 đến ngày thứ 25 của chu kỳ, chia làm 2 lần cách xa nhau.

Một vài chỉ định cần được sử dụng đặc biệt :

- Lạc nội mạc tử cung : 3 viên/ngày, điều trị liên tục hoặc gián đoạn (từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ). Trường hợp điều trị liên tục không bắt buộc bị mất kinh ;
- Băng huyết : 3 viên/ngày cho đến khi ngưng xuất huyết đường sinh dục, dùng thêm 20 ngày (để tránh xuất huyết do ngưng thuốc đột ngột), sau đó 2 viên/ngày từ ngày thứ 16 đến ngày thứ 25 của các chu kỳ tiếp theo ;
- Chu kỳ kinh nhân tạo hàng tháng (trường hợp mãn kinh đã được xác nhận) : dùng estrogen từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 24 và Duphaston từ ngày thứ 13 đến ngày thứ 24 (2 viên/ngày). Sau đó ngưng dùng thuốc cho đến hết tháng.

## **172. DURALYN-CR**

RAPTAKOS BRETT

Viên nang phóng thích có kiểm soát 400 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Theophylline khan	400 mg

### **DƯỢC LỰC**

Theophylline (3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1-H-purine-2,6-dione) là một thuốc làm dẫn phế quản loại xanthin.

Theophylline trực tiếp làm dẫn cơ trơn của đường phế quản và các mạch máu phổi. Người ta đã chứng minh rằng theophylline có hiệu lực trên tính co thắt của cơ hoành ở người bình thường và vì đó cải thiện sự co thắt ở bệnh nhân bị bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính. Theophylline

cũng là một chất kích thích hô hấp trung ương.

Từ nhiều năm, cơ chế tác động chính của các xanthin được nêu lên là sự ức chế phosphodiesterase mà kết quả là làm gia tăng AMP vòng. Tuy nhiên, ở nồng độ điều trị tác dụng này là không đáng kể. Các tác dụng khác mà dường như có xảy ra ở các nồng độ điều trị và có thể có vai trò trong cơ chế tác dụng của xanthine gồm có : ức chế adenosin ngoại bào (là chất gây co thắt phế quản), kích thích các catecholamin nội sinh, đối kháng với các prostaglandins PGE2 và PGF2, trực tiếp tác dụng lên sự chuyển động của calci nội bào kết quả là sự dẫn cơ trơn và có hoạt tính đồng vận beta adrenergic lên đường thở.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Duralyn-CR là một chế phẩm đa đơn vị với nhiều viên hoàn nhỏ. Mỗi hoàn gồm một lõi với nhiều lớp thuốc và màng đặc biệt xếp xen kẽ bao quanh có khả năng kiểm soát tốc độ khuếch tán của thuốc bên trong. Sau khi uống vào, vỏ nang gelatin tan ra nhanh chóng và phóng thích các viên hoàn nhỏ vào trong dạ dày. Nước thấm thấu vào các viên hoàn nhỏ ngay từ dạ dày và hòa tan thuốc cho đến khi bão hòa. Các viên hoàn nhỏ sau đó được rải đều dọc theo ống ruột và màng thấm tách đảm bảo cho thuốc khuếch tán chậm và đều ra lòng ruột xung quanh, độc lập với thành phần chứa trong ruột. Tiến trình này diễn ra đều đặn, chậm rãi hết lớp này đến lớp khác cho đến khi thuốc đã được khuếch tán ra hết, các viên hoàn nhỏ xẹp đi và được đào thải ra ngoài. Thuốc được phóng thích đều dọc suốt ống tiêu hóa dẫn đến sự hấp thụ thuốc đều và nồng độ trị liệu của theophylline trong huyết tương được duy trì đều trong suốt 24 giờ sau chỉ một liều uống. Không có tình trạng thuốc phóng thích ào ạt.

Hấp thụ : Theophylline được hấp thụ hoàn toàn sau khi uống. Sau khi dùng 400 mg Duralyn-CR, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt đến mức khoảng 4,65 mg/ml sau khoảng thời gian trung bình là 3,83 giờ. Diện tích dưới đường biểu diễn nồng độ trong huyết tương (AUC) là 56,64 mg.giờ/ml.

Phân phối : Thể tích phân phối trung bình là 0,45 l/kg (khoảng biến thiên là 0,3 đến 0,7 l/kg). Theophylline không phân bố vào mô mỡ nhưng qua nhau thai dễ dàng và được bài tiết qua sữa mẹ. Khoảng 40% được gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa và bài tiết : Các xanthin được biến đổi sinh học trong gan (85-90%) thành 1,3-dimethyluric acid, 3 methylxanthin và 1-methyluric acid. Việc bài tiết là do thận ; dưới 15% thuốc được bài tiết dưới dạng không đổi. Thời gian bán hủy của theophylline bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố đã được chứng minh. Thời gian bán hủy có thể kéo dài ở người nghiện rượu mạn tính, đặc biệt là ở người bị bệnh về gan (xơ gan hay bệnh gan do rượu), ở bệnh nhân suy tim sung huyết, và ở bệnh nhân đang dùng một số thuốc khác nào đó. Ở người nghiện hút thuốc lá (1-2 gói/ngày) thời gian bán hủy trung bình ngắn hơn nhiều so với người không hút thuốc. Sự gia tăng thanh thải kết hợp với việc hút thuốc có thể do các thành phần trong khói thuốc kích thích con đường chuyển hóa gan.

### **CHỈ ĐỊNH**

Làm giảm triệu chứng hoặc phòng ngừa hen phế quản và tình trạng co thắt phế quản còn đảo ngược được ở người viêm phế quản mạn tính và khí thũng phổi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng mẫn cảm với bất kỳ xanthin nào ; viêm loét tiêu hóa ; đang bị bệnh động kinh (trừ phi đang được dùng thuốc chống động kinh thích hợp).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Không nên dùng theophylline cùng lúc với các xanthin khác. Dùng thận trọng đối với các bệnh nhân bị thiếu oxy máu, tăng huyết áp, bệnh tim, suy tim sung huyết, người nghiện rượu, bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân có tiền sử loét tiêu hóa. Đôi khi theophylline đường uống có thể tác động như là một chất kích ứng tại chỗ ở ống tiêu hóa, mặc dù các triệu chứng về tiêu hóa thường là do trung ương kết hợp với nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn 20 mg/ml.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Đang cơn hen : là một cấp cứu y khoa, không đáp ứng nhanh với liều thường dùng của các thuốc dẫn phế quản thông thường. Một mình các chế phẩm theophylline đường uống là không thích hợp với tình trạng đang lên cơn hen.

Độc tính : Liều quá cao có thể gây độc tính nặng. Tỷ lệ xảy ra độc tính gia tăng có ý nghĩa khi nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn 20 mg/ml. Hiếm khi có nồng độ huyết thanh này nếu dùng theo liều đề nghị. Tuy nhiên, ở bệnh nhân có độ thanh thải huyết tương của theophylline bị suy giảm do bất kỳ nguyên nhân nào (như suy chức năng gan ; bệnh nhân trên 55 tuổi, nhất là nam và người bị bệnh phổi mạn tính ; suy tim và sốt cao kéo dài), ngay cả liều thông thường cũng có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh và khả năng gây độc. Các phản ứng phụ nghiêm trọng như loạn nhịp thất, kinh giật hay ngay cả tử vong có thể xảy ra như là dấu hiệu đầu tiên của độc tính mà không có cảnh báo trước nào. Các dấu hiệu độc tính ít trầm trọng hơn (như buồn nôn, bứt rứt không yên) có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị nhưng thường là thoáng qua ; nếu các dấu hiệu này kéo dài trong liệu trình duy trì, thường là nồng độ trong huyết thanh cao hơn 20 mg/ml.

Tác dụng trên tim : Theophylline có thể gây loạn nhịp tim hay làm nặng thêm loạn nhịp tim sẵn có. Bất kỳ một biến đổi quan trọng nào về nhịp tim đều phải kiểm tra theo dõi và khảo sát sâu hơn.

Phụ nữ mang thai : Tác dụng gây nguy hiểm cho thai hay ảnh hưởng trên khả năng sinh nở chưa được nghiên cứu đối chứng đầy đủ. Chỉ nên dùng theophylline trong thời gian mang thai khi lợi ích là lớn hơn khả năng gây nguy hại cho thai.

Phụ nữ đang cho con bú : Theophylline qua được sữa mẹ và có thể gây kích ứng hay các dấu hiệu độc tính khác cho trẻ đang bú mẹ. Cần cân nhắc giữa việc ngưng cho con bú với việc ngưng dùng thuốc. Cần lưu ý bà mẹ về tác dụng của thuốc.

Trẻ em : Độ an toàn và hiệu lực của thuốc này ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các tương tác thuốc sau đây đã được chứng minh là do theophylline. Các chất làm giảm nồng độ theophylline trong máu gồm có các barbiturate, than hoạt, ketoconazol, rifampin, khói thuốc lá và sulfipyrazone. Các chất làm gia tăng nồng độ theophylline máu gồm có allopurinol, các chất chẹn beta (không chọn lọc), các chất chẹn kênh calci, cimetidin, các thuốc tránh thai đường uống, các corticosteroid, disulfiram, ephedrin, interferon, các macrolide và các quinolone.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ được giảm thiểu do dạng bào chế áp dụng công nghệ DRCM. Các tác dụng bất lợi hoặc độc tính ít khi xảy ra nếu nồng độ theophylline trong huyết thanh dưới 20 mg/ml. Hệ tiêu hóa : buồn nôn, ói mửa, đau thượng vị, tiêu chảy. Hệ thần kinh trung ương: nhức đầu, dễ kích thích, mất ngủ, run giật cơ, kinh giật toàn thể kiểu giật rung và co cứng. Hệ tim mạch : hồi hộp, tim nhanh, ngoại tâm thu, đỏ bừng da, hạ huyết áp, loạn nhịp thất. Hệ hô hấp : thở nhanh. Thận : lợi tiểu. Các tác dụng khác : rụng tóc, nổi mẩn.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : Một viên nang mỗi ngày, tốt nhất nên trong khoảng từ 6-8 giờ tối (do nhịp sinh học 24 giờ).

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : Các tác dụng phụ chắc chắn xảy ra : chán ăn, buồn nôn, ói mửa, tình trạng kích động, dễ bị kích thích, mất ngủ, nhức đầu, tim nhanh, ngoại tâm thu, thở nhanh, giật rung/ co cứng.

Xử trí khi quá liều : Nếu không xảy ra cơn động kinh : gây ói, ngay cả khi ói mửa đã đang xảy ra tự nhiên. Tuy nhiên không được gây ói cho bệnh nhân không tỉnh táo. Nếu xảy ra động kinh : Thông đường thở, ngửi oxy, tiêm tĩnh mạch diazepam liều 0,1 đến 0,3 mg/kg cho đến 10 mg. Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn, duy trì huyết áp và cung cấp đủ nước. Nếu hôn mê sau cơn động kinh : Duy trì đường thở và ngửi oxy, đặt ống nội khí quản và rửa dạ dày thay vì gây ói. Bơm thuốc xổ và than hoạt qua nòng lớn của ống thông dạ dày. Cung cấp chế độ chăm sóc nâng đỡ toàn diện (hệ lý cấp I) và đủ lượng nước trong khi thuốc đang được chuyển hóa. Nếu dùng than hoạt nhiều lần không có tác dụng, có thể chỉ định than hoạt truyền mạch (charcoal hemoperfusion).

## **173. DURASAL-CR**

RAPTAKOS BRETT

Viên nang phóng thích có kiểm soát 8 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Salbutamol sulfate	8 mg

#### DƯỢC LỰC

Salbutamol [1-(4-(RS)-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-(t-butylamino) ethanol] là chất chủ vận thụ thể adrenergic b<sub>2</sub> (b<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist) có tác dụng trên cơ trơn và cơ xương, gồm có : dẫn phế quản, dẫn cơ tử cung và run. Tác dụng dẫn cơ trơn tùy thuộc vào liều dùng và được cho rằng xảy ra thông qua hệ thống adenyl cyclase - AMP vòng, với việc thuốc gắn vào thụ thể b-adrenergic tại màng tế bào gây ra sự biến đổi ATP thành AMP vòng làm hoạt hóa protein kinase. Điều này dẫn đến sự phosphoryl hóa các protein và cuối cùng làm gia tăng calci nội bào loại liên kết ; calci nội bào ion hóa bị giảm bớt gây ức chế liên kết actin-myosin, do đó làm dẫn cơ trơn.

Thuốc chủ vận b<sub>2</sub> như salbutamol cũng có tác dụng chống dị ứng bằng cách tác dụng lên dưỡng bào làm ức chế sự phóng thích các hóa chất trung gian gây co thắt phế quản như histamin, yếu tố hóa ứng động bạch cầu đa nhân trung tính (NCF) và prostaglandin D<sub>2</sub>.

Salbutamol làm dẫn phế quản ở cả người bình thường lẫn bệnh nhân suyễn hay bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) sau khi uống. Salbutamol còn làm gia tăng sự thanh thải niêm mao nhầy (đã được chứng minh ở bệnh nhân COPD lẫn ở người bình thường).

Salbutamol kích thích các thụ thể b<sub>2</sub> gây ra các tác dụng chuyển hóa lan rộng: tăng lượng acid béo tự do, insulin, lactat và đường ; giảm nồng độ kali trong huyết thanh.

Salbutamol có lẽ là chất có hiệu lực và an toàn nhất trong số các thuốc dẫn phế quản loại giống giao cảm.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Duralyn-CR là một chế phẩm đa đơn vị với nhiều viên hoàn nhỏ. Mỗi hoàn gồm một lõi với nhiều lớp thuốc và màng đặc biệt xếp xen kẽ bao quanh có khả năng kiểm soát tốc độ khuếch tán của thuốc bên trong. Sau khi uống vào, vỏ nang gelatin tan ra nhanh chóng và phóng thích các viên hoàn nhỏ vào trong dạ dày. Nước thấm thấu vào các viên hoàn nhỏ ngay từ dạ dày và hòa tan thuốc cho đến khi bão hòa. Các viên hoàn nhỏ sau đó được rải đều dọc theo ống ruột và màng thấm tách đảm bảo cho thuốc khuếch tán chậm và đều ra lòng ruột xung quanh, độc lập với thành phần chứa trong ruột. Tiến trình này diễn ra đều đặn, chậm rãi hết lớp này đến lớp khác cho đến khi thuốc đã được khuếch tán ra hết, các viên hoàn nhỏ xẹp đi và được đào thải ra ngoài. Thuốc được phóng thích đều dọc suốt ống tiêu hóa dẫn đến sự hấp thụ thuốc đều và nồng độ trị liệu của salbutamol trong huyết tương được duy trì đều trong suốt 12 giờ sau chỉ

một liều uống. Không có tình trạng thuốc phóng thích ào ạt.

Salbutamol được hấp thụ dễ dàng qua hệ tiêu hóa. Salbutamol được chuyển hóa đáng kể trước khi vào máu. Chất chuyển hóa chủ yếu là liên hợp sulphat là chất đường như được hình thành trong niêm mạc ruột và bất hoạt. Khoảng 10% thuốc lưu hành trong máu ở dưới dạng gắn với protein. 58-78% lượng thuốc có gắn phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu trong vòng 24 giờ và 65-84% trong 72 giờ sau khi uống thuốc. 34-47% thuốc gắn phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp và khoảng một nửa lượng này nguyên dạng. Đã chứng minh thuốc qua được nhau thai in vitro lẫn in vivo.

### **CHỈ ĐỊNH**

Làm giảm và phòng ngừa co thắt phế quản ở bệnh nhân mắc bệnh tắc nghẽn đường thở có thể hồi biến.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có tiền sử tăng cảm với salbutamol.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên dùng salbutamol cách thận trọng đối với bệnh nhân tim mạch (nhất là suy động mạch vành, loạn nhịp tim và tăng huyết áp) ; bệnh nhân kinh giật, cường giáp hay đái tháo đường; và đối với bệnh nhân đôi khi có phản ứng với các amin giống giao cảm.

Phụ nữ mang thai : Dù không có bằng chứng gây quái thai, nếu thật sự cần thiết, chỉ nên dùng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú : Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do khả năng sinh khối u của salbutamol quan sát được trong các nghiên cứu trên súc vật, cần phải quyết định hoặc ngưng cho con bú hoặc tiếp tục dùng thuốc.

Trẻ em : Tính an toàn và hiệu lực của thuốc đối với trẻ em dưới 6 tuổi chưa được chứng minh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không dùng salbutamol cùng lúc với các thuốc giống giao cảm khác vì có thể gây độc hại cho tim mạch. Cần thận trọng tối đa khi dùng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc ức chế monoamine oxidase hay các thuốc chống trầm cảm vòng ba vì tác dụng của salbutamol lên hệ thống mạch máu có thể bị ảnh hưởng. Các thuốc chẹn thụ thể beta và salbutamol ức chế tác dụng của nhau.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ được giảm thiểu do dạng bào chế áp dụng công nghệ DRCM. Nhìn chung, salbutamol được dung nạp tốt và các tác dụng độc nguy hiểm là hiếm gặp. Các phản ứng bất lợi của salbutamol, nếu có, tương tự với các thuốc giống giao cảm khác, tuy nhiên với salbutamol tỷ lệ phản ứng trên tim mạch thấp hơn.

Tác dụng phụ thường gặp nhất là : bứt rứt và run. Các phản ứng khác có thể có: nhức đầu, tim nhanh và hồi hộp, vọp bẻ, mất ngủ, buồn nôn, suy nhược và chóng mặt. Hiếm gặp : nổi mề đay, phù mạch, nổi mẩn và phù hầu họng. Ở một số bệnh nhân, salbutamol có thể gây biến đổi về

tim mạch (mạch, huyết áp, một số triệu chứng hoặc điện tâm đồ). Nhìn chung, các phản ứng phụ chỉ thoáng qua và thường không cần phải ngưng điều trị với salbutamol.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : mỗi lần một viên nang, ngày hai lần.

### **QUÁ LIỀU**

Các triệu chứng có thể có khi dùng quá liều là do kích thích thụ thể beta quá mức, như đã nêu ở mục Tác dụng ngoại ý. Có thể có : cơn gồng cứng, đau họng, tăng hay giảm huyết áp, tim nhanh, loạn nhịp tim, bứt rứt, nhức đầu, run, khô miệng, hồi hộp, buồn nôn, chóng mặt, suy nhược, khó chịu và mất ngủ. Có thể có hạ kali máu.

Xử trí khi quá liều : ngưng dùng salbutamol và điều trị triệu chứng.

## **174. DUROGESIC**

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Hệ thống trị liệu thấm qua da 25 mg/giờ : miếng 10 cm<sup>2</sup>, hộp 5 miếng - Bảng nghiệm.

Hệ thống trị liệu thấm qua da 50 mg/giờ : miếng 20 cm<sup>2</sup>, hộp 5 miếng - Bảng nghiệm.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 miếng 10 cm <sup>2</sup>	
Fentanyl	2,5 mg

cho 1 miếng 20 cm<sup>2</sup>

Fentanyl

5 mg

### **MÔ TẢ**

Durogesic là hệ thống trị liệu thấm qua da cung cấp fentanyl, thuốc giảm đau nhóm opioid mạnh, liên tục vào máu trong suốt 72 giờ.

Durogesic là thuốc có dạng miếng băng dán hình chữ nhật trong suốt gồm 1 lớp màng bảo vệ và 4 lớp màng có chức năng. Từ mặt ngoài đến mặt trong dính vào da, các lớp này bao gồm : lớp



màng sau bao phim polyester ; hệ thống dự trữ thuốc fentanyl (2,5 mg/10 cm<sup>2</sup>) và cồn tiêu chuẩn USP (0,1 ml/10 cm<sup>2</sup>) được gel hóa với hydroxyethylcellulose ; màng ethylenevinyl acetat polymer giúp kiểm soát tốc độ phóng thích fentanyl ; và lớp màng dính silicone. Trước khi dùng, gỡ bỏ lớp màng bảo vệ ra khỏi lớp màng dính.

Miếng dán kích thước 10 và 20 cm<sup>2</sup> được thiết kế để phóng thích fentanyl 25 mg và 50 mg mỗi giờ vào máu. Các thành phần khác là các chất trợ không có tác động dược lý. Có dưới 0,2 ml alcohol được phóng thích từ miếng dán trong suốt 72 giờ sử dụng.

### **DƯỢC LỰC**

Fentanyl là thuốc giảm đau nhóm opioid, tác động chủ yếu trên thụ thể mc-opioid. Tác động điều trị chủ yếu là giảm đau và gây ngủ. Nồng độ Fentanyl trong huyết thanh cho hiệu quả giảm đau trên bệnh nhân chưa dùng opioid bao giờ từ 0,3-1,5 ng/ml. Tác động phụ gia tăng theo tần số ở nồng độ thuốc 72 ng/ml. Cả hai nồng độ hiệu quả tối thiểu và nồng độ gây độc tính gia tăng cùng với độ dung nạp thuốc gia tăng. Tốc độ phát triển độ dung nạp thuốc thay đổi nhiều giữa các cá thể.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Durogesic cung cấp thuốc Fentanyl qua da liên tục suốt 72 giờ dán miếng dán. Fentanyl được phóng thích ở tốc độ tương đối hằng định, nhờ bởi màng phóng thích copolymer và sự khuếch tán fentanyl qua lớp da. Sau khi bắt đầu dán Durogesic, nồng độ fentanyl trong máu gia tăng dần dần, nồng độ tăng dần trong khoảng 12 đến 24 giờ và duy trì tương đối hằng định đối với khoảng thời gian còn lại trong thời gian dán 72 giờ.

Nồng độ fentanyl trong máu tỉ lệ với kích thước miếng dán. Sau khi dán lặp lại miếng dán mỗi 72 giờ, nồng độ thuốc trong máu hằng định đạt được ở mỗi bệnh nhân được duy trì trong suốt các lần dán kế tiếp miếng dán có cùng kích thước.

Sau khi gỡ bỏ Durogesic, nồng độ fentanyl trong máu giảm dần dần, còn khoảng 50% sau 17 giờ (từ 13 đến 32 giờ).

Sự hấp thụ liên tục fentanyl từ da giải thích cho sự biến mất chậm hơn của thuốc từ huyết thanh hơn là sự biến mất của thuốc từ huyết thanh sau khi truyền tĩnh mạch. Người già, bệnh nhân bị suy nhược có thể có độ thanh thải fentanyl giảm và do đó thuốc có thể có thời gian bán hủy dài ở những bệnh nhân này. Fentanyl được chuyển hóa chủ yếu qua da. Khoảng 75% fentanyl được bài tiết qua nước tiểu, hầu hết ở dạng chuyển hóa, ít hơn 10% ở dạng không đổi. Khoảng 9% liều dùng được tìm thấy trong phân, chủ yếu ở dạng chuyển hóa. Phần không gắn kết của fentanyl trong huyết thanh trung bình ở khoảng 13% và 21%.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm đau mạnh đòi hỏi sử dụng thuốc giảm đau opioid.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân được biết nhạy cảm với fentanyl hoặc chất dính có trong thành phần miếng dán.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

Durogesic không nên dùng trong kiểm soát cơn đau cấp và hậu phẫu bởi vì không có cơ hội chuẩn liều trong thời gian sử dụng ngắn hạn và bởi vì suy hô hấp nặng và đe dọa tính mạng có thể xảy ra.

**Thận trọng lúc dùng :**

Bệnh nhân đã bị tác động phụ trầm trọng nên được theo dõi suốt 24 giờ sau khi gỡ bỏ miếng dán Durogesic, bởi vì nồng độ fentanyl trong huyết tương giảm dần và giảm khoảng 50% sau 17 giờ (từ 13 đến 22 giờ).

Suy hô hấp : Như các thuốc giảm đau opioid, vài bệnh nhân có thể suy hô hấp đáng kể với Durogesic, bệnh nhân phải được quan sát các tác động phụ này. Suy hô hấp có thể kéo dài sau khi gỡ bỏ miếng dán. Tần suất suy hô hấp gia tăng khi liều Durogesic gia tăng (xem phần Quá liều liên quan suy hô hấp). Thuốc tác động hệ thần kinh trung ương có thể gia tăng suy hô hấp (xem phần Tương tác thuốc).

Bệnh phổi mãn tính : Durogesic có thể có nhiều tác động phụ nghiêm trọng trên những bệnh nhân có bệnh lý phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc bệnh lý phổi khác. Ở những bệnh nhân này, thuốc opioid có thể làm giảm hô hấp và gia tăng đề kháng thông khí.

Lệ thuộc thuốc : Sự dung nạp và lệ thuộc thuốc về thể chất và tâm lý có thể xảy ra sau khi chỉ định lặp đi lặp lại thuốc opioid. Sự nghiện sau khi chỉ định thuốc opioid thì rất hiếm khi xảy ra.

Áp lực nội sọ gia tăng : Durogesic nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có thể nghi ngờ có tác động ứ đọng CO<sub>2</sub> nội sọ, ví dụ những bệnh nhân có áp lực nội sọ gia tăng, ý thức thương tổn hoặc hôn mê. Durogesic nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có khối u não.

Bệnh tim : Fentanyl có thể gây chậm nhịp tim và do đó nên chỉ định thận trọng trên bệnh nhân loạn nhịp tim chậm.

Bệnh gan : Vì Fentanyl được chuyển hoá thành chất chuyển hóa bất hoạt ở gan, cho nên bệnh nhân có bệnh về gan có thể giảm chuyển hóa thuốc. Trên bệnh nhân xơ gan, dược động học khi dán Durogesic đơn độc không bị thay đổi mặc dù nồng độ huyết thanh có khuynh hướng cao hơn ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân thương tổn gan nên được giám sát cẩn thận dấu hiệu độc tính fentanyl và nên giảm liều fentanyl.

Bệnh thận : Ít hơn 10% fentanyl được bài tiết ở dạng không đổi qua thận, và không giống morphine, có những chất chuyển hoá có hoạt tính chưa được biết được bài tiết qua thận. Dữ liệu đạt được bằng chích fentanyl trên bệnh nhân suy thận đề nghị rằng thể tích phân bố của fentanyl có thể thay đổi bởi sự thẩm phân. Điều này có thể ảnh hưởng nồng độ huyết thanh nếu bệnh nhân suy thận dùng fentanyl, họ phải được quan sát cẩn thận dấu hiệu độc tính fentanyl và nếu cần thiết nên giảm liều fentanyl.

Ứng dụng trên bệnh nhân bị sốt/ ảnh hưởng bởi nguồn ngoại nhiệt : Dược động học đề nghị rằng nồng độ fentanyl trong máu có thể gia tăng khoảng 1/3 nếu nhiệt độ da gia tăng đến 40°C. Do đó, bệnh nhân sốt nên được giám sát các tác động phụ của opioid. Và nếu cần thiết nên

điều chỉnh liều Durogesic. Tất cả bệnh nhân nên được khuyên tránh để phần cơ thể được dán miếng dán tiếp xúc với nguồn nhiệt bên ngoài trực tiếp, ví dụ : đèn nhiệt, tắm nắng, chai nước nóng, tắm hơi và tắm nơi suối nước khoáng, nước xoáy nóng.

Tác động trên khả năng vận hành máy móc : Durogesic có thể gây ra ảnh hưởng khả năng trí tuệ hoặc thể lực để thực hiện các hoạt động nguy hiểm, ví dụ : lái xe hoặc vận hành máy móc.

Sử dụng trên phụ nữ có thai hoặc cho con bú : Độ an toàn của fentanyl trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Durogesic không nên dùng cho phụ nữ có khả năng mang thai mà không có biện pháp tránh thai đầy đủ, trừ phi có sự cân nhắc giữa lợi ích dùng thuốc và nguy cơ có thể có của thuốc. Fentanyl được bài tiết qua sữa mẹ do đó không nên sử dụng Durogesic cho các bà mẹ cho con bú.

Sử dụng trên trẻ em : Hiệu quả và an toàn của Durogesic trên trẻ em chưa được thiết lập.

Sử dụng trên người già : Dữ liệu từ các nghiên cứu phase IV với fentanyl đề nghị rằng bệnh nhân lớn tuổi có thể giảm độ thanh thải, thời gian bán hủy dài và những bệnh nhân này có thể nhạy cảm đối với thuốc hơn người trẻ tuổi. Trong những nghiên cứu Durogesic, người lớn tuổi có được động học fentanyl không khác biệt đáng kể so sánh với người trẻ mặc dù nồng độ thuốc trong huyết thanh có khuynh hướng cao hơn. Người lớn tuổi nên được quan sát cẩn thận dấu hiệu độc tính fentanyl và nếu cần thiết thì giảm liều.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương bao gồm : opioid, giải lo âu, an thần, thuốc gây mê, chống loạn thần, dẫn cơ, kháng histamin gây ngủ và rượu có thể tăng thêm tác động ức chế: giảm thông khí, hạ huyết áp và ngủ sâu hay hôn mê xảy ra. Do đó, việc sử dụng bất kỳ các thuốc này phối hợp với Durogesic cần phải theo dõi và quan sát đặc biệt. Fentanyl, thuốc có độ thanh thải cao, được chuyển nhanh và hoàn toàn chủ yếu bởi men CYP 3A4.

Itraconazole (thuốc ức chế CYP 3A4 hoạt tính mạnh) làm giảm độ thanh thải của fentanyl tiêm tĩnh mạch 2/3 lần. Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP 3A4 hoạt tính mạnh, ví dụ ritonavir với fentanyl có thể gia tăng nồng độ fentanyl, điều này có thể gia tăng hoặc kéo dài cả hai tác động điều trị và tác động phụ và có thể gây suy hô hấp trầm trọng. Đối với tình trạng này, cần quan tâm và quan sát bệnh nhân chuyên biệt.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng phụ trầm trọng nhất, như các thuốc opioid mạnh, là giảm thông khí. Các phản ứng phụ khác liên quan đến nhóm thuốc opioid bao gồm : buồn nôn, nôn, táo bón, hạ HA, chậm nhịp tim, buồn ngủ, nhức đầu, nhầm lẫn, ảo giác, sáng chói, ngứa, đổ mồ hôi và bí tiểu.

Phản ứng da, ví dụ : mẩn đỏ, ban đỏ và ngứa thỉnh thoảng được ghi nhận. Các phản ứng phụ này thường giải quyết trong vòng 24 giờ sau khi gỡ bỏ miếng dán.

Triệu chứng rút lui opioid (ví dụ : buồn nôn, nôn, tiêu chảy, lo lắng và cảm giác lạnh) có thể có ở vài bệnh nhân sau khi chuyển đổi từ các thuốc giảm đau opioid trước đó sang Durogesic.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

## Liều lượng :

Liều Durogesic nên dựa vào thể trạng của từng bệnh nhân và nên được đánh giá định kỳ đều đặn sau khi dán.

Chọn liều khởi đầu : Kích thước của miếng dán Durogesic khởi đầu nên dựa vào tiền sử dùng thuốc opioid của bệnh nhân, bao gồm mức độ dung nạp opioid nếu có, cũng như là bệnh cảnh lâm sàng hiện tại và tình trạng sử dụng thuốc của bệnh nhân.

Bệnh nhân chưa từng dùng opioid : Nên dùng liều Durogesic hàm lượng nhỏ nhất 25 mg/giờ khi khởi đầu.

Bệnh nhân đã dung nạp opioid : Chuyển đổi từ các thuốc nhóm opioid dạng uống hoặc dạng tiêm sang Durogesic, trình tự như sau:

Tính nhu cầu dùng thuốc giảm đau 24 giờ trước đó.

Chuyển số lượng này sang liều giảm đau tương đương Morphin uống bằng bảng I (xem bảng I).

Tất cả liều uống và tiêm bắp trong bảng này được đánh giá tương đương với liều 10 mg morphin tiêm bắp cho hiệu quả giảm đau.

Bảng 2 trình bày các khoảng liều của Morphin uống 24 giờ được chuyển đổi thành liều Durogesic tương ứng. Sử dụng bảng này để tính liều Durogesic tương ứng dựa vào liều morphin uống 24 giờ đã được tính toán (xem bảng II).

Không thể đánh giá sơ khởi tác động giảm đau tối đa của Durogesic trong vòng 24 giờ sau khi dán trên cả hai bệnh nhân chưa dùng opioid và đã dung nạp opioid. Sự chậm trễ này là do sự gia tăng dần dần nồng độ fentanyl trong huyết thanh trong vòng 24 giờ sau khi dán liều khởi đầu. Do đó, điều trị giảm đau trước đó nên được giảm bỏ dần dần sau khi dán liều khởi đầu Durogesic cho đến khi đạt được hiệu quả giảm đau của Durogesic.

Bảng I. Tương quan về liều		
Tên thuốc	Tương quan về liều (mg)	
	IM*	Uống
Morphine	10,0	30 (liều lặp lại)**
		60 (liều đơn, gián đoạn)
Hydromorphone	1,5	7,5
Methadone	10,0	20

Oxycodone	15,0	30
Levorphanol	2,0	4
Oxymorphone	1,0	10 (đường trực tràng)
Heroine	5,0	60
Meperidine	75,0	-
Codeine	130,0	200
Buprenorphine	0,4	0,8 (ngậm dưới lưỡi)

\* Dựa trên liều đơn đã được nghiên cứu, trong đó liều IM của mỗi thuốc liệt kê bên trên đã được đối chiếu với morphine để thiết lập mối tương quan. Liều uống là liều được khuyến cáo khi thay đổi từ đường tiêm sang đường uống.

\*\* Tỷ lệ giữa đường uống/đường IM là 1/3 đối với morphine, dựa trên kinh nghiệm điều trị lâm sàng ở những bệnh nhân bị đau mãn tính.

Bảng II. Liều khuyến cáo của Durogesic so với liều hàng ngày của morphine	
Morphine đường uống, liều trong 24 giờ (mg/ngày)	Liều Durogesic (mg/giờ)
45-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200

765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

\* Trong thử nghiệm lâm sàng, các số liệu về liều hàng ngày của morphine đường uống được sử dụng để làm cơ sở chuyển đổi sang liều Durogesic

Chuẩn liều điều trị duy trì : Miếng dán Durogesic nên được thay thế mỗi 72 giờ. Liều nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân cho đến khi đạt được hiệu quả giảm đau. Nếu hiệu quả giảm đau chưa đủ sau khi dán liều khởi đầu, có thể tăng liều sau 3 ngày. Sau đó, có thể điều chỉnh liều mỗi 3 ngày. Chuẩn liều nên được gia tăng mỗi lần 25 mg/giờ (morphin uống 90 mg/ngày = Durogesic 25 mg/giờ) và đánh giá tình trạng đau của bệnh nhân. Có thể dùng nhiều hơn 1 miếng dán Durogesic khi liều trên 100 mg/giờ. Bệnh nhân có thể yêu cầu thêm các thuốc giảm đau tác động ngắn từng thời kỳ cho các cơn đau bộc phát. Một vài bệnh nhân cần phải dùng thêm các phương pháp chỉ định opioid khác khi liều Durogesic vượt quá 300 mg/giờ.

Ngưng điều trị Durogesic : Nếu cần thiết phải ngưng Durogesic, việc thay thế bằng các opioid khác nên dần dần, bắt đầu ở liều thấp và gia tăng dần dần. Điều này là do nồng độ fentanyl giảm dần dần sau khi gỡ bỏ miếng dán, nồng độ fentanyl trong máu giảm 50% khoảng 17 giờ hoặc lâu hơn. Nói chung, ngưng điều trị thuốc giảm đau opioid nên dần dần để ngăn ngừa triệu chứng rút lui thuốc.

#### **Hướng dẫn sử dụng :**

Nên dán Durogesic ở vùng da không kích ứng, bề mặt phẳng, ví dụ ngực, lưng, mạn sườn hoặc cánh tay của phần trên cơ thể. Nên tỉa bớt lông (không cạo) ở vùng da trước khi dán. Phải làm sạch vùng da trước khi dán bằng nước sạch. Không dùng xà phòng, dầu dung dịch, cồn hoặc bất kỳ tác nhân nào khác vì có thể gây kích ứng da hoặc làm thay đổi đặc tính da. Để cho da khô trước khi dán.

Durogesic nên dán liền ngay khi bóc bao bì. Nên ấn miếng dán khoảng 30 giây để đảm bảo miếng dán được bám chặt, đặc biệt xung quanh rìa. Durogesic được mang liên tục đến 72 giờ. Nếu cần giảm đau nhiều hơn 72 giờ, miếng dán mới nên được dán ở nơi khác sau khi gỡ bỏ miếng dán trước đó.

#### **Thận trọng khi sử dụng :**

Miếng dán Durogesic không được cắt, phân chia hay hủy bằng bất kỳ cách nào bởi vì sẽ dẫn đến sự phóng thích fentanyl không còn kiểm soát.

Hủy miếng dán : Miếng dán đã sử dụng nên được gấp lại để 2 mặt tự dính vào nhau và hủy đi.

Miếng dán không sử dụng nữa nên gửi lại khoa Dược bệnh viện.

## QUÁ LIỀU

Triệu chứng : Sự biểu hiện quá liều fentanyl thì quá rộng bởi tác động dược lực học, tác động nghiêm trọng nhất là suy hô hấp.

Điều trị : Để quản lý suy hô hấp, các biện pháp tức thì bao gồm gỡ bỏ miếng dán Durogesic, đánh thức bệnh nhân bằng cách gọi hay lay bệnh nhân. Sau đó có thể chỉ định thuốc đối vận opioid đặc hiệu, ví dụ : Naloxon. Suy hô hấp sau khi quá liều có thể lâu hơn thời gian tác động của thuốc đối vận. Khoảng cách giữa các liều của thuốc đối vận giải độc tiêm tĩnh mạch nên lựa chọn cẩn thận bởi vì sự tái gây ngủ có khả năng xảy ra sau khi đã gỡ bỏ miếng dán. Chỉ định lặp lại và truyền naloxon liên tục có thể rất cần thiết. Sự hoán đổi tác động gây mê có thể gây khởi phát cơn đau cấp và phóng thích catecholamine.

Nếu tình trạng lâm sàng được chứng thực, nên được thiết lập và duy trì đường thông khí chuyên biệt, có thể bằng đường thông khí họng miệng hoặc ống thông nội khí quản, chỉ định oxy và trợ giúp hoặc kiểm soát hô hấp, khi thích hợp. Duy trì nhiệt độ cơ thể và cung cấp dịch đầy đủ.

Nếu xảy ra hạ huyết áp trầm trọng hoặc trường diễn, nên xem xét sự giảm dung lượng máu và tình trạng này nên được quản lý bằng liệu pháp truyền dịch thích hợp.

## BẢO QUẢN

Lưu giữ trong lớp bao bì kín ở 15-25°C.

## 175. DUSPATALIN

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên bao 100 mg : hộp 30 viên.

viên bao 135 mg : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mébévérine chlorhydrate	100 mg

cho 1 viên

Mébévérine chlorhydrate

135 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống co thắt hướng cơ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, mébévérine được thủy phân ở gan. Một phần lớn được đào thải qua nước tiểu dưới dạng acide vétratrique đơn thuần hoặc kết hợp. Một phần nhỏ được tìm thấy trong mật. Mébévérine được đào thải hoàn toàn sau 24 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các triệu chứng đau có liên quan đến rối loạn chức năng co thắt ở ống tiêu hóa và đường mật.

**LÚC CÓ THAI** Qua nghiên cứu ở động vật, thuốc không có độc tính trên phôi và không gây quái thai. Ở người, do còn thiếu dữ kiện lâm sàng, chưa thể có kết luận chính xác. Để thận trọng, tránh dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do còn thiếu nghiên cứu lâm sàng, tránh dùng thuốc khi nuôi con bú.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

400 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần/ngày.

Trong các bệnh mãn tính, cần được điều trị trong 1 tháng hoặc lâu hơn.

## **176. DUXIL**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao : hộp 30 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Almitrine bismésilate	30 mg
Raubasine	10 mg

### **DƯỢC LỰC**

Duxil làm giàu oxygène cho máu động mạch, giải quyết được tình trạng thiếu oxy mô. Tác động



của Duxil được chứng tỏ rất tốt trong các khảo sát trên động vật được gây thiếu oxy ở mô não, cũng như trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng trên người.

Ở động vật, Duxil gây tăng áp suất riêng phần của oxy trong máu động mạch ( $P_{aO_2}$ ), do đó làm :

- tăng áp suất oxy đến mô ( $P_{O_2}$ ) ở vỏ não ;
- tăng sử dụng oxy ở mô não ;
- hướng sự chuyển hóa ở tế bào não theo hướng hiếu khí với tăng năng lượng ở tế bào.

Tác động của Duxil trên  $P_{aO_2}$ ,  $P_{O_2}$ , trên mức độ sử dụng oxy ở não và điện não đồ chủ yếu là do tác động của almitrine. Đây là một hoạt chất chính của Duxil, mà tác động của nó được bổ sung về cường độ và thời gian bởi một hoạt chất chính khác là raubasine.

Ở người, các nghiên cứu dược lý lâm sàng cho phép kết luận rằng Duxil có những tác động như sau :

- tăng áp suất riêng phần của oxy trong máu động mạch ( $P_{aO_2}$ ) ;
- tăng độ bão hòa về oxy ở động mạch ( $S_{aO_2}$ ) ;
- giảm sự mất bão hòa về oxy ở động mạch khi gắng sức, kiểm tra động học được xem như là một trong những biện pháp tốt nhất hiện nay để đánh giá hiệu quả điều trị thiếu oxy mô.
- tăng hàm lượng trong máu của 2-3 diphosphoglycérate, là một dạng tồn tại của oxy trong máu động mạch,
- hoạt hóa sự chuyển hóa ở mô não được xác nhận qua các kiểm tra về glucose, nghiên cứu điện sinh vỏ não bằng điện não đồ định lượng.

Sự cải thiện các thông số đo khí có liên quan đến sự tăng hiệu suất của quá trình trao đổi khí ở phế nang, được gây bởi almitrine, hoạt chất chính của Duxil mà không làm biến đổi các chỉ số thông khí.

Trong các trường hợp sau tai biến mạch máu não, các nghiên cứu được thực hiện nhờ vào phương pháp chụp cắt lớp phát xạ positron và photon cho thấy dưới tác dụng của Duxil, mối tương quan tưới máu/ chuyển hóa đạt được tối ưu và có cải thiện sự tưới máu dự trữ não.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Almitrine được hấp thu nhanh và đạt đỉnh hấp thu trong huyết tương 3 giờ sau khi uống thuốc. Thuốc chủ yếu được chuyển hóa ở gan.

Almitrine và các chất chuyển hóa chủ yếu được bài tiết qua mật.

Thuốc được đào thải qua phân và nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Sau khi dùng một liều duy nhất, thuốc có thời gian bán hủy đào thải trong khoảng 40 đến 80 giờ ; thời gian này là 30 ngày sau khi dùng lặp lại. Gắn kết với protéine huyết tương cao (trên 99%).

Raubasine được hấp thu nhanh và đạt đỉnh hấp thu trong huyết tương từ 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc. Sau khi dùng liều duy nhất, chất này có thời gian đào thải trong khoảng 7 đến 15 giờ ; thời gian này là 11 giờ sau khi dùng lặp lại.

### **CHỈ ĐỊNH**

Duxil được dùng điều trị các triệu chứng giảm sút trí tuệ bệnh lý ở người già (như không tập

trung, mất trí nhớ...).

Duxil được đề nghị trong :

- các rối loạn mạch máu-võng mạc có nguồn gốc do thiếu máu cục bộ,
- các rối loạn tiền đình ốc tai có nguồn gốc do thiếu máu cục bộ.

Duxil được chỉ định sau các tai biến thiếu máu não cục bộ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không phối hợp với IMAO.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Nếu có cảm giác kiến bò, kim châm hoặc tê ở các chi dưới xuất hiện và dai dẳng cũng như giảm cân trên 5%, cần phải ngưng điều trị.

Các dấu hiệu này xuất hiện khi điều trị kéo dài, sau đó sẽ giảm dần và biến mất khi ngưng điều trị. Rất hiếm khi xảy ra rối loạn thần kinh ngoại biên : tỉ lệ xuất hiện là 5 trường hợp trên 100.000 tháng điều trị, trường hợp này cần phải ngưng điều trị.

- Không được phối hợp Duxil với các thuốc khác có chứa almitrine (như Vectarion).

- Không được kê toa vượt quá liều khuyến cáo.

- Ở bệnh nhân cao huyết áp, song song với điều trị bằng Duxil, cần duy trì việc điều trị chuyên biệt bệnh cao huyết áp.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng Duxil cho phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong các tháng đầu thai kỳ, ngoại trừ khi có chỉ định của bác sĩ, trường hợp này lợi ích của việc điều trị phải cao hơn những nguy cơ có thể xảy ra.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi ghi nhận có những tác dụng phụ như :

- sụt cân, rối loạn thần kinh ngoại biên với các cảm giác bất thường ở chi dưới hoặc bị dị cảm (cảm giác kim châm, kiến bò, tê...). Các tác dụng này thường xảy ra khi điều trị kéo dài trên 1 năm ; khi gặp những trường hợp này cần phải ngưng điều trị (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) ;

- buồn nôn, có cảm giác nóng và nặng thượng vị, khó tiêu, rối loạn nhu động ruột, rối loạn giấc ngủ kiểu mất ngủ, ngủ gật, kích động, lo âu, đánh trống ngực, cảm giác chóng mặt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường từ 1 đến 2 viên/ngày, chia 2 lần cách khoảng đều nhau. Nếu điều trị dài hạn trên 1 năm, cần tham khảo Thận trọng lúc dùng.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp ngộ độc do vô tình hay cố ý dùng thuốc quá liều, có thể xảy ra :

- tim đập nhanh và hạ huyết áp ;
- thở nhanh với nhiễm kiềm hô hấp.

Xử lý :

- Rửa dạ dày,
- điều trị triệu chứng các rối loạn quan sát được, theo dõi tim-hô hấp và đo khí liên tục.

## 177. DYSKINÉBYL

LAPHAL

c/o HYPHENS

Viên nang mềm 500 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dihydroxydibuthylether	500 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc có tác động hướng gan, mật.

Dihydroxydibuthylether gia tăng sự bài tiết mật theo một cơ chế độc lập với các acid mật. Nó không có tác động trên sự vận động của túi mật và có tác động hủy co thắt trên hệ cơ, không có tác động giống atropin.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thử nghiệm trên động vật, dihydroxydibuthylether được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Thuốc được chuyển hóa qua con đường liên hợp glucuronide và diglucuronide được bài tiết từ mật (chu kỳ gan ruột) và nước tiểu. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu : trên 90% liều uống vào được bài tiết qua nước tiểu trong vòng dưới 24 giờ (thử nghiệm trên chuột cống, chó, khỉ).

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng trong các rối loạn khó tiêu.

Điều trị hỗ trợ trong bệnh sỏi mật (làm giảm các yếu tố nguy cơ gây lắng đọng cholesterol).

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không dùng thuốc trong trường hợp có tắc nghẽn đường mật và suy gan nặng.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Mỗi lần 1-2 viên trước 3 bữa ăn chính.

Uống thuốc với nhiều nước, không nhai.

## BẢO QUẢN

Tránh nóng và ẩm.

## THUỐC VẦN E

### 178. E.E.S. (ERYTHROMYCIN ETHYL SUCCINATE)

ABBOTT

cốm pha nhũ tương uống 200 mg/5 ml : chai 100 ml.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml nhũ tương E.E.S. pha từ cốm	
Erythromycine ethylsuccinate	200 mg

#### MÔ TẢ

Erythromycin được sản xuất từ một chủng của *Streptomyces erythraeus* và thuộc nhóm kháng sinh macrolide. Erythromycin ethylsuccinate là erythromycin 2-(ethylsuccinate) cũng thức phân tử  $C_{43}H_{75}O_{16}$  và trọng lượng phân tử 862,06.

Dạng cốm cỉ khuyh hướng tái kết hợp lại trong nước. Khi tái hợp lại chơng trở thành nhũ tương cỉ mải thơm hoa anh đo.

Thuốc cốm chủ yếu là dành cho trẻ em nhưng cũng cỉ thể dành cho người lớn.

Những thành phần khĩng hoạt tính :

Acid citric, FD C Red no.3, magnesium aluminium silicat, carboxy-methylcellulose, sodium citrat, đường mía và hương liệu nhân tạo.

#### DƯỢC LỰC

##### Tác dụng vi sinh học :

Những thử nghiệm sinh hĩa chứng minh rằng erythromycin ức chế sự tổng hợp protain của tác nhân gây bệnh mđ khĩng ảnh hưởng trực tiếp đến sự tổng hợp acid nhân. Người ta đã chứng minh được sự đối kháng của erythromycin và clindamycin.

Lưu ý : cỉ nhiều chủng *Haemophilus influenzae* đề kháng với erythromycin đơn độc nhưng lại nhạy cảm với khi sử dụng phối hợp với sulfonamid. Tụ cầu đề kháng erythromycin cỉ thể xuất hiện trong quá trình điều trị với erythromycin. Nên nuôi cấy và thực hiện những thử nghiệm về tính nhạy cảm của vi khuẩn.

**Những thử nghiệm về tính nhạy cảm trên đĩa :**

Những phương pháp định lượng mở đầu đòi hỏi phải đo đường kính vòng vi khuẩn sẽ cho những đánh giá chính xác nhất về tính nhạy cảm của kháng sinh. Một phương thức được đề nghị là dùng đĩa erythromycin để thử nghiệm tính nhạy cảm; những điều giải thích về đường kính vi khuẩn của thử nghiệm đĩa này có tương quan với những giá trị nồng độ ức chế tối thiểu của erythromycin. Với phương thức này, một báo cáo "nhạy cảm" của phôi xét nghiệm chỉ ra rằng vi sinh vật gây nhiễm chắc chắn đáp ứng với điều trị. Một báo cáo "đề kháng" chỉ ra rằng vi sinh vật gây nhiễm chắc chắn không đáp ứng với điều trị. Một báo cáo "nhạy cảm trung gian" gợi ý rằng vi sinh vật gây nhiễm sẽ nhạy cảm nếu dùng liều cao hơn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Erythromycin kết hợp với những cấu trúc tiểu đơn vị ribosom 50S của vi khuẩn nhạy cảm về ức chế sự tổng hợp protein.

Nhũ tương erythromycin ethylsuccinate dạng uống được hấp thu dễ dàng về chắc chắn. Nồng độ erythromycin trong huyết thanh đạt được vào lúc đầu về khĩng đầu cả thể như nhau.

Erythromycin khuếch tán dễ dàng vào hầu hết những dịch cơ thể. Trong trường hợp bình thường chỉ đạt được nồng độ thấp trong dịch não tủy, nhưng trường hợp viêm màng não thì con đường thuốc qua hàng rào máu não gia tăng. Với chức năng gan bình thường, erythromycin tập trung ở gan về được bài tiết qua mật. Khi có rối loạn chức năng gan, sự bài tiết của erythromycin từ gan vào mật chưa được biết rõ. Ít hơn 5% erythromycin được thải ra trong nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính. Erythromycin đi qua hàng rào nhau thai nhưng nồng độ trong huyết tương thai nhi thường là thấp, về được tiết ra trong sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

*Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn beta tan huyết nhóm A): nhiễm trắng đường hô hấp trên về dưới, nhiễm trắng da về mũi mềm từ nhẹ đến trung bình.

Benzathine penicillin G dạng tiêm đã được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ xem là thuốc chọn trong điều trị về phình ngừa viêm họng do liên cầu khuẩn về trong phình ngừa dài hạn thấp khớp cấp. Khi dạng uống được ưa chọn để điều trị những tình trạng trên thì penicillin G, V hay erythromycin là những thuốc được chọn.

Khi dạng thuốc uống được cho, phải nhấn mạnh tầm quan trọng việc điều trị tận thủ nghiêm ngặt của bệnh nhân theo đơn chế độ điều trị. Nên thực hiện một đợt điều trị tối thiểu 10 ngày.

Liên cầu khuẩn tan huyết a (nhóm viridans): mặc dù những thử nghiệm cả nhằm chứng về hiệu quả lâm sàng khĩng được thực hiện, nhưng Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ về Hiệp hội Nha khoa Hoa Kỳ đã đề nghị sử dụng Erythromycin dạng uống trong phác đồ phình ngừa viêm nội tâm mạc do vi khuẩn cho những bệnh nhân tăng miễn cảm với penicillin cả bệnh tim bẩm sinh hay bệnh van tim hậu thấp hay bệnh van tim mắc phải khác khi họ trải qua những thủ thuật nha những thủ thuật ở đường hô hấp trên. Erythromycin khĩng thích hợp trước những phẫu thuật đường niệu dục hay đường tiêu hóa.

Lưu ý : Khi lựa chọn kháng sinh để phòng ngừa viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, bác sĩ hay nha sĩ nên đọc toàn bộ thống báo chung của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ Nha khoa Hoa Kỳ.

Tụ cầu vãng : Những nhiễm trùng cấp tính ở da và mô mềm từ nhẹ đến trung bình. Những vi khuẩn kháng thuốc có thể xuất hiện trong quá trình điều trị.

*Streptococcus pneumoniae* (*Diplococcus pneumoniae*) : nhiễm trùng đường hô hấp trên (ví dụ viêm tai giữa, viêm họng) và nhiễm trùng đường hô hấp dưới (ví dụ viêm phổi từ nhẹ đến trung bình).

*Mycoplasma pneumoniae* (tác nhân Eaton, PPL0) : đối với nhiễm trùng hô hấp do vi khuẩn này.

*Haemophilus influenzae* : Nhiễm trùng đường hô hấp trên từ nhẹ đến trung bình khi dùng đồng thời với sulfonamid liều đầy đủ (xem những thống kê kê toa thích hợp của sulfonamid). Việc sử dụng đồng thời với sulfonamide là cần thiết vì không phải tất cả những chủng *Haemophilus influenzae* đều nhạy cảm với erythromycin ở nồng độ kháng sinh đạt được với liều điều trị thông thường.

*Chlamydia trachomatis* : điều trị viêm niệu đạo ở nam giới trưởng thành do *Chlamydia trachomatis*.

*Ureaplasma urealyticum* : điều trị viêm niệu đạo ở nam giới trưởng thành do *Ureaplasma urealyticum*.

*Treponema pallidum* : Erythromycin là một lựa chọn thay thế điều trị giang mai giai đoạn đầu cho những bệnh nhân dị ứng với penicillin nên thực hiện những xét nghiệm dịch não tủy trước khi điều trị giang mai giai đoạn đầu, và như là một phần của việc theo dõi sau khi điều trị.

*Corynebacterium diphtheriae* : là một thuốc bổ sung chống lại độc tố, phòng ngừa bệnh hình thành ở những người mang mầm bệnh và diệt trừ vi khuẩn ở những người này.

*Corynebacterium minutissimum* : điều trị hồng ban do vi khuẩn này gây ra.

*Entamoeba histolytica* : chỉ điều trị amib trong ruột. điều trị nhiễm amib ngoài ruột cần dùng thuốc khác.

*Listeria monocytogenes* : những nhiễm trùng do vi khuẩn này.

*Bordetella pertussis* : Erythromycin có tác dụng diệt trừ vi sinh vật ở vãng mũi hầu của những người bị nhiễm khuẩn, phục hồi lại tình trạng không bị nhiễm trùng. Một số các nghiên cứu lâm sàng gợi ý rằng erythromycin có thể hữu ích trong phòng ngừa bệnh ho gà ở những người có nguy cơ tiếp xúc.

Bệnh Legionnaires : Mặc dù những nghiên cứu chỉ nhằm chứng minh về hiệu quả lâm sàng không được tiến hành. Nhưng trên thực tế những nghiên cứu về số liệu lâm sàng sơ bộ hạn chế gợi ý rằng erythromycin có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh Legionnaires.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Erythromycin chống chỉ định dùng cho bệnh nhân có tiền sử tăng mẫn cảm với kháng sinh này.

### **CHỖ Ý ĐỀ PHÒNG**

Một số báo cáo về rối loạn chức năng gan có thể xảy ra khi bệnh nhân sử dụng

những sản phẩm Erythromycin đường uống.

### **THẬN TRỌNG LỢC DẶNG**

Erythromycin được bài tiết chủ yếu qua gan. Nên thận trọng khi sử dụng Erythromycin cho những bệnh nhân có suy chức năng gan (xem phần Dược động học và Chú ý đề phòng).

Việc sử dụng erythromycin dài hạn hay lập đi lập lại có thể dẫn đến tình trạng tăng phát triển những nấm hay vi khuẩn kháng nhạy cảm. Nếu bội nhiễm da xảy ra, nên ngưng erythromycin và tiến hành điều trị bằng thuốc thích hợp.

Khi được chỉ định, việc rạch rọc hay dẫn lưu hay những phương thức phẫu thuật khác nên được tiến hành đồng thời với liệu pháp kháng sinh.

Những thử nghiệm về xét nghiệm : Erythromycin gây trở ngại việc xác định những catecholamin trong nước tiểu bằng phương pháp huỳnh quang.

Sử dụng trong nhi khoa : xem phần Chỉ định, Liều lượng và Cách dùng.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Khả năng sinh ung thư, đột biến và suy giảm khả năng thụ tinh : những nghiên cứu đường uống dài hạn (hai năm) được thực hiện trên chuột với erythromycin dạng base kháng cung cấp bằng chứng về khả năng gây ung thư. Những nghiên cứu về khả năng gây đột biến chưa được thực hiện. Không có tác dụng rõ ràng lên khả năng thụ tinh của chuột đực hay chuột cái khi chơng được nuôi dưỡng với erythromycin nồng độ lên đến 0,25%.

### **LỢC CỎ THAI và LỢC NUỒI CON BƠ**

#### **Lợc cỏ thai :**

Không có bằng chứng nào về khả năng sinh quái thai hay bất kỳ tác dụng có hại nào khác lên sự sinh sản ở những chuột cái được nuôi với chất nền erythromycin (lên đến 0,25%) trước và trong giai đoạn giao phối, trong lợc cỏ thai và trong suốt thời gian cai sữa qua hai lứa đẻ liên tiếp. Tuy nhiên không có nghiên cứu nào đầy đủ và được kiểm soát chặt chẽ trên phụ nữ cỏ thai. Bởi vì những nghiên cứu về khả năng sinh sản của sơ vật không luôn luôn dự đoán trước được đáp ứng ở người, thuốc này chỉ nên sử dụng trong thai kỳ khi thật sự cần thiết. Ở người, erythromycin được ghi nhận đi qua hàng rào nhau thai, nhưng nồng độ trong huyết thanh bào thai nói chung là rất thấp.

Trong lợc chuyển dạ và sơ thai, tác dụng của erythromycin trong lợc chuyển dạ và sơ thai chưa được biết.

#### **Lợc nuôi con bơ :**

Erythromycin được bài tiết qua sữa mẹ, do đó nên thận trọng khi dùng erythromycin trên phụ nữ cho con bơ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Việc sử dụng erythromycin ở những bệnh nhân đang dùng theophylline liều cao có thể làm tăng nồng độ theophylline trong huyết thanh và độc tính theophylline tiềm tàng. Trong trường hợp ngộ độc theophylline và/hoặc nồng độ theophylline trong huyết thanh cao, nên giảm liều

theophylline khi điều trị đồng thời với erythromycin.

Việc sử dụng đồng thời erythromycin với digoxin đã được ghi nhận làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Cũng có những báo cáo về hiệu quả kháng đông tăng khi những thuốc kháng đông được dùng đồng thời với erythromycin.

Việc sử dụng đồng thời erythromycin với ergotamine hay dihydroergotamine làm tăng độc tính ergot cấp ở một số bệnh nhân, biểu hiện bởi tình trạng co thắt mạch với rối loạn cảm giác.

Erythromycin được ghi nhận làm giảm độ thanh thải của triazolam với do đó có thể làm gia tăng tác dụng dược lý của triazolam.

Việc sử dụng erythromycin ở một số bệnh nhân có dùng đồng thời các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450 có thể làm tăng nồng độ những thuốc carbamazepine, cyclosporine, hexobarbital, phenytoin trong huyết thanh. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ của những thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450 nếu sử dụng phối hợp với erythromycin.

Erythromycin làm thay đổi chuyển hóa của terfenadine một cách đáng kể khi sử dụng đồng thời ; vì vậy phải theo dõi cẩn thận khi sử dụng đồng thời erythromycin với terfenadine.

Nên theo dõi những bệnh nhân sử dụng đồng thời lovastatin với erythromycin ; một số trường hợp ly giải cơ vân đã được ghi nhận ở bệnh nhân suy yếu trầm trọng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ thường gặp nhất của erythromycin đường uống là ở đường tiêu hóa với có liên quan đến liều lượng. Những tác dụng phụ này bao gồm buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy với chán ăn. Những triệu chứng của rối loạn chức năng gan với/hay những kết quả thử nghiệm chức năng gan bất thường có thể xảy ra (xem phần Chú ý đề phòng). Viêm đại tràng giả mạc hiếm gặp ở những bệnh nhân điều trị erythromycin.

Cũng có những báo cáo riêng biệt về những tác dụng phụ thông qua thần kinh trung ương gồm lơ lửng, ảo giác, co giật với chóng mặt. Tuy nhiên, chưa xác minh được mối tương quan nhân quả.

Thỉnh thoảng những báo cáo trường hợp về rối loạn nhịp tim như nhịp nhanh thất đã được ghi nhận ở những bệnh nhân trị liệu với erythromycin. Có những báo cáo riêng biệt về triệu chứng viêm mạch khác như đau ngực, chóng mặt, hồi hộp, đánh trống ngực, tuy nhiên chưa xác minh được mối tương quan nhân quả.

Những phản ứng dị ứng thay đổi từ nổi mề đay, phát ban da nhẹ cho đến tình trạng phản vệ có thể xảy ra.

Có những báo cáo riêng biệt về mất khả năng nghe có hồi phục, chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân có suy chức năng thận với những bệnh nhân dùng erythromycin liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG với CÁCH DÙNG**

Dạng nhũ tương với viên bao phim erythromycin ethylsuccinate có thể dùng mà không cần quan



tâm đến bữa ăn.

Trẻ em : tuổi, cân nặng độ nặng của nhiễm trùng là những yếu tố quan trọng để xác định liều thích hợp. Nhiễm trùng nhẹ đến trung bình : liều thường dùng ở trẻ em là 30-50 mg/kg/ngày, được chia thành những liều bằng nhau mỗi 6 giờ. Nhiễm trùng nặng, cơ thể tăng liều này lên gấp đôi. Nếu muốn dùng 2 lần trong ngày thì nửa tổng liều trong ngày được cho mỗi 12 giờ. Cũng có thể chia làm 3 lần/ngày bằng cách dùng 1/3 tổng liều trong ngày. Bảng phụ lục dưới đây được đề nghị trong những trường hợp nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình

Cân nặng	Tổng liều hàng ngày
dưới 10 lbs	30-50 mg/kg/ngày
	15-25 mg/kg/ngày
10-15 lbs	200 mg
16-25 lbs	400 mg
26-50 lbs	800 mg
51-100 lbs	1.200 mg
trên 100 lbs	1.600 mg

Người lớn : liều thường dùng là 400 mg/6 giờ. Cơ thể tăng liều tới 4 g/ngày tùy theo độ nặng của bệnh. Nếu muốn dùng 2 lần trong ngày thì nửa tổng liều trong ngày được cho mỗi 12 giờ. Cũng có thể chia làm 3 lần/ngày bằng cách dùng 1/3 tổng liều trong ngày.

Nhằm tính toán liều lượng ở người lớn, dùng tỉ số của 400 mg erythromycin hoạt tính dạng ethylsuccinate với 250 mg erythromycin hoạt tính dạng stearate, kèm hay estolate.

Trong điều trị những nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn, nên sử dụng erythromycin ethylsuccinate ở liều điều trị ít nhất 10 ngày. Phòng ngừa liên tục chống lại sự tái nhiễm liên cầu trắng ở những người có tiền sử bệnh tim hậu thấp, liều thường dùng là 400 mg cho 2 lần/ngày.

Phòng ngừa tình trạng viêm nội tâm mạc do vi khuẩn ở những bệnh nhân bệnh tim bẩm sinh, hay bệnh van tim hậu thấp, hay bệnh van tim mắc phải, khi trải qua các phẫu thuật về răng hay ở đường hô hấp trên, sử dụng 1,6 g (20 mg/kg ở trẻ em) uống 1 giờ 30 phút - 2 giờ trước thủ thuật về sau đó 800 mg (10 mg/kg ở trẻ em) uống tiếp 8 liều mỗi 6 giờ.

Trị viêm niệu đạo do *C. trachomatis* hay *U. urealyticum* 800 mg x 3 lần/ngày trong 7 ngày.

Trị giang mai giai đoạn đầu : người lớn : 48-64 g chia ra trong thời gian 10-15 ngày.

Nhiễm amib ruột : người lớn 400 mg x 4 lần/ngày trong 10-14 ngày; trẻ em 30-50 mg/kg/ngày chia ra dùng trong 10-15 ngày.

Ho đđ : mặc đả chưa xác minh đượ liều lượng vđ thời gian tối ưu, liều erythromycin sử dụng trong những nghiên cứu lâm sđng đả đượ báo cáo từ 40-50 mg/kg/ngđy, chia ra đđng trong thời gian 5-14 ngđy.

Trị bệnh Legionnaires : mặc đả chưa xác minh đượ liều tối ưu, liều erythromycin sử dụng trong những nghiên cứu lâm sđng đả đượ báo cáo lđ những liều đề nghị ở phần trđn (1,6-4 g/ngđy chia ra nhiều lần).

### **QÚ LIỀU**

Trong trường trường hợp đđng qú liều nđn ngừng erythromycin. Tình trạng qú liều nđn đượ xử lý bằng cách đđo thải ngay lập tức thuốc chưa hấp thu vđ tất cả những phương thức thích hợp khác.

Lọc máu hay thẩm phân phợc mặc khđng loại bỏ đượ erythromycin.

### **BẢO QUẢN**

Giữ thuốc viên vđ cốm (trước khi pha trộn ) dưới 86°F (30°C).

## **179. ECAZIDE**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

viên nén để bẻ : hộp 28 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Captopril	50 mg
Hydrochlorothiazide	25 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Ecazide phối hợp một thuốc ức chế men chuyển là captopril, và một thuốc lợi tiểu là hydrochlorothiazide, do đó tác dụng hạ huyết áp đượ hiệp đồng.

Cơ chế tác động dược lý :

- Captopril :

Captopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensine I thành angiotensine II, chất gây co mạch đồng thời kích thích sự bài tiết aldosterone ở vỏ thượng thận.

Kết quả là :

- giảm bài tiết aldostérone,
- tăng hoạt động của rénine trong huyết tương, aldostérone không còn đóng vai trò kiểm tra ngược âm tính,
- giảm tổng kháng ngoại biên với tác động ưu tiên trên cơ và trên thận, do đó không gây giữ muối nước hoặc nhịp tim nhanh phản xạ trong điều trị lâu dài.

Tác động hạ huyết áp của captopril cũng được thể hiện ở những bệnh nhân có nồng độ rénine thấp hoặc bình thường.

- Hydrochlorothiazide :

Hydrochlorothiazide ức chế sự tái hấp thu chủ động sodium, chủ yếu ở ống lượn xa, và như thế làm tăng sự bài tiết sodium và chlorure qua nước tiểu, và ở mức độ thấp hơn, sự bài tiết của potassium và magnésium, làm tăng bài niệu và gây tác dụng hạ huyết áp.

Đặc tính của tác động hạ huyết áp :

- Liên quan đến captopril :

Captopril có hiệu lực ở mọi giai đoạn của cao huyết áp : nhẹ, vừa và nặng ; Captopril được ghi nhận làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, ở tư thế nằm và tư thế đứng.

Tác động hạ huyết áp có được sau khi uống thuốc 15 phút và có hiệu lực tối đa sau khi uống thuốc từ 1 đến 1 giờ 30 phút. Thời gian tác động tùy thuộc vào liều, thường từ 6 đến 12 giờ.

Ở những bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp được trở lại bình thường sau 15 ngày điều trị, và duy trì ở mức ổn định không tái lại.

Khi ngưng thuốc không xảy ra hiện tượng huyết áp tăng vọt trở lại.

- Liên quan đến hydrochlorothiazide :

Hydrochlorothiazide cho tác động lợi tiểu sau khi uống khoảng 2 giờ, cho tác động tối đa sau 4 giờ và duy trì tác động trong 6 đến 12 giờ.

Khi tăng đến một liều nào đó thì tác dụng điều trị của hydrochlorothiazide không tăng nữa, trong khi đó thì các tác dụng ngoại ý lại tăng : trường hợp điều trị không thấy có hiệu quả, không nên tăng liều lên quá liều khuyến cáo.

- Liên quan đến dạng phối hợp :

Qua các khảo sát lâm sàng, dùng đồng thời captopril và hydrochlorothiazide sẽ cho tác dụng hạ huyết áp quan trọng so với khi dùng riêng rẽ từng chất.

Dùng captopril sẽ ức chế trục rénine-angiotensine-aldostérone và làm giảm sự mất potassium gây bởi hydrochlorothiazide.

Phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazide sẽ cho tác dụng hiệp đồng. Ngoài ra dạng phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu thiazide sẽ làm giảm nguy cơ hạ kali huyết gây bởi thuốc lợi tiểu nếu chỉ dùng một mình.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Liên quan đến captopril :

Captopril được hấp thu nhanh qua đường uống (đỉnh hấp thu trong máu đạt được trong giờ

đầu tiên).

Tỉ lệ hấp thu chiếm 75% liều dùng và giảm từ 30 đến 50% khi dùng chung với thức ăn, tuy nhiên không ảnh hưởng gì đến tác dụng điều trị.

Có 30% gắn với albumine huyết tương. Thời gian bán hủy khoảng 2-3 giờ.

Có 95% captopril bị đào thải qua nước tiểu (trong đó 40 đến 50 dưới dạng không bị biến đổi).

Captopril qua được nhau thai.

Một lượng rất nhỏ captopril được bài tiết qua sữa mẹ.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

- Hấp thu :

Sinh khả dụng của hydrochlorothiazide thay đổi tùy người từ 60 đến 80%. Thời gian cần thiết để đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (Tmax) dao động từ 1,5 đến 5 giờ, trung bình khoảng 4 giờ.

- Phân phối :

Liên kết với protéine huyết tương khoảng 40%.

Thời gian bán hủy rất thay đổi tùy người, từ 6 đến 25 giờ.

- Đào thải :

Thanh thải ở thận chiếm khoảng 90% thanh thải toàn phần.

Lượng hoạt chất không bị biến đổi được tìm thấy trong nước tiểu chiếm 95%.

Ở người suy thận và suy tim, thanh thải ở thận của hydrochlorothiazide giảm và thời gian bán hủy đào thải tăng. Điều này cũng tương tự đối với người lớn tuổi, ngoài ra còn có tăng nồng độ tối đa trong huyết tương.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị cao huyết áp trong trường hợp thất bại với đơn trị liệu chỉ dùng một thuốc ức chế men chuyển.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Liên quan đến captopril :

- Quá mẫn cảm với captopril.
- Tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) do dùng thuốc ức chế men chuyển.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

Chống chỉ định tương đối :

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu tăng kali huyết, muối kali và lithium : xem Tương tác thuốc.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ còn duy nhất một quả thận làm việc.
- Tăng kali huyết.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

- Quá mẫn cảm với sulfamide.
- Suy thận nặng (thanh thải créatinine dưới 30 ml/phút).
- Bệnh lý não do gan.

Chống chỉ định tương đối :

- Lithium và các thuốc không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Liên quan đến captopril :

Cơ địa bị suy giảm miễn dịch : nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

Các thuốc ức chế men chuyển trong đó có captopril đôi khi ngoại lệ có thể gây mất bạch cầu hạt và/hoặc gây suy tủy khi chúng được sử dụng :

- ở liều cao (> 150 mg/ngày),

- ở bệnh nhân suy thận phối hợp với các bệnh hệ thống (bệnh collagène như lupus ban đỏ rải rác hoặc bệnh xơ cứng bì), được điều trị bằng thuốc làm giảm miễn dịch và/hoặc những thuốc có khả năng gây giảm bạch cầu. Trường hợp phối hợp nhiều loại thuốc, cần theo dõi sát mức độ dung nạp ở máu và ở thận.

Việc chấp hành tốt các chế độ liều lượng khuyến cáo có thể ngăn ngừa xảy ra các tai biến trên (không vượt quá liều captopril 150 mg/ngày). Tuy nhiên, nếu sử dụng thuốc ức chế men chuyển trên nhóm bệnh nhân này, cần cân nhắc kỹ giữa hiệu quả điều trị và các nguy cơ.

Phù mạch (phù Quincke) :

Phù mạch ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đôi khi cũng được ghi nhận trong một số hiếm trường hợp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả captopril. Trong những trường hợp này, phải ngưng ngay captopril và theo dõi bệnh nhân cho đến khi hết hẳn phù. Nếu chỉ bị phù ở mặt và lưỡi, có thể tự khỏi không cần phải điều trị, có thể dùng các thuốc kháng histamine để làm dịu các triệu chứng.

Nếu phù mạch phối hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù sang đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây nghẹt thở, cần phải được xử lý ngay lập tức bằng cách tiêm dưới da dung dịch adrénaline 1/1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và áp dụng các biện pháp cấp cứu thích hợp.

Không được tiếp tục kê toa thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân này (xem Chống chỉ định).

Bệnh nhân đã có tiền sử bị phù Quincke không liên quan đến việc dùng thuốc ức chế men chuyển cũng có nguy cơ cao khi dùng loại thuốc này.

Lọc máu :

Các phản ứng giống phản vệ (phù lưỡi và môi với khó thở và giảm huyết áp) cũng được ghi nhận khi làm thẩm phân có màng có tính thấm cao (polyacrylonitrile) ở những bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Nên tránh phối hợp này.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

Trường hợp có tổn thương gan, thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể gây bệnh lý não do gan.

Trong trường hợp này, phải ngưng thuốc lợi tiểu ngay.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Liên quan đến captopril :

- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển, có đặc tính dai dẳng và khỏi khi ngưng thuốc. Nguyên nhân do thuốc có thể được nghĩ đến, tuy nhiên nếu việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, có thể duy trì điều trị.

- Trẻ em : hiệu lực và mức độ dung nạp của captopril ở trẻ em chưa được thiết lập bằng các nghiên cứu có kiểm soát. Tuy nhiên, captopril vẫn được sử dụng để điều trị bệnh tim mạch ở trẻ em. Nên bắt đầu điều trị ở bệnh viện.

- Trường hợp suy tim, mất muối-nước, v.v. : nguy cơ bị hạ huyết áp và/hoặc suy thận.

Có sự kích thích hệ thống rénine-angiotensine-aldostérone đã được ghi nhận, đặc biệt ở bệnh nhân bị mất muối-nước quan trọng (ăn kiêng theo chế độ không có muối hoặc điều trị kéo dài bằng thuốc lợi tiểu), ở bệnh nhân có huyết áp động mạch ban đầu thấp, trường hợp bị hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan cổ trướng phù báng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể phong bế hệ thống này, nhất là trong lần sử dụng đầu tiên và trong hai tuần lễ đầu điều trị, có thể gây ra tụt huyết áp đột ngột và/hoặc, mặc dù rất hiếm và thời hạn thay đổi, tăng créatinine huyết tương gây suy thận chức năng đôi khi cấp tính.

Trong những trường hợp nêu trên, cần bắt đầu điều trị với liều thấp và tăng từ từ.

- Người già : cần đánh giá chức năng thận và kali huyết trước khi bắt đầu điều trị (xem Liều lượng và Cách dùng). Liều ban đầu được điều chỉnh lại sau đó tùy theo đáp ứng về huyết áp, nhất là trong trường hợp mất muối-nước, nhằm tránh tụt huyết áp có thể xảy ra đột ngột.

- Trường hợp suy thận (thanh thải créatinine dưới 30 ml/phút) : chống chỉ định. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 30-80 ml/phút và ở những bệnh nhân bị bệnh cầu thận, nên theo dõi định kỳ kali và créatinine (xem Liều lượng và Cách dùng).

- Bệnh nhân bị xơ vữa động mạch : do nguy cơ bị hạ huyết áp có thể xảy ra trên tất cả bệnh nhân, cần phải đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tuần hoàn não, bằng cách bắt đầu điều trị ở liều thấp.

- Bệnh nhân bị cao huyết áp do thận : nguyên tắc điều trị cao huyết áp do thận là vấn đề tái tưới máu thận (tái tạo mạch máu thận). Tuy nhiên, dùng captopril có thể có ích cho những bệnh nhân này trong thời gian chờ đợi phẫu thuật điều chỉnh hoặc trường hợp không thể phẫu thuật được. Khi điều trị phải dùng liều ban đầu thấp và theo dõi chức năng thận cũng như kali huyết, một vài bệnh nhân có thể bị suy thận chức năng, tuy nhiên sẽ hồi phục lại khi ngưng điều trị.

- Bệnh nhân suy tim nặng (giai đoạn IV) hoặc đái tháo đường lệ thuộc insuline (có khuynh hướng tăng kali huyết) : khi điều trị phải được theo dõi chặt chẽ lâm sàng và liều ban đầu phải thấp.

- Bệnh nhân cao huyết áp với suy mạch vành : không ngưng thuốc chẹn bêta ; phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc chẹn bêta.

- Ghép thận hoặc thẩm phân máu :

Thiếu máu với giảm hàm lượng hémoglobine đã được ghi nhận, và giảm nhiều nếu dùng liều

ban đầu cao. Tác dụng này dường như không phụ thuộc vào liều lượng nhưng có liên quan đến cơ chế tác động của các thuốc ức chế men chuyển.

Việc giảm này ở mức độ trung bình, xảy ra trong thời hạn khoảng 1 đến 6 tháng, sau đó ở mức ổn định. Sẽ khởi sau khi ngưng điều trị. Việc điều trị có thể được áp dụng nhưng cần phải kiểm tra máu thường xuyên.

- Can thiệp phẫu thuật : trường hợp có dùng thuốc gây vô cảm, và nhất là với thuốc gây vô cảm có tiềm năng làm hạ huyết áp thì khi sử dụng, thuốc ức chế men chuyển sẽ làm tụt huyết áp. Nên ngưng điều trị một ngày trước nếu có thể khi phẫu thuật đối với những thuốc ức chế men chuyển có thời gian tác động ngắn như captopril.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

- Cân bằng nước và chất điện giải :

Natri huyết :

Phải kiểm tra natri huyết trước khi bắt đầu điều trị và đều đặn sau đó. Tất cả thuốc lợi tiểu đều có thể gây hạ natri huyết với hậu quả đôi khi nặng. Việc giảm natri huyết lúc đầu có thể không có triệu chứng, do đó cần phải kiểm tra đều đặn nhất là ở những người dễ có nguy cơ như người già, suy dinh dưỡng nặng, xơ gan (xem Tác dụng ngoại ý và Quá liều).

Kali huyết :

Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể gây hạ kali huyết. Cần dự báo trước nguy cơ hạ kali huyết (< 3,5 mmol/l) nhất là ở những người dễ có nguy cơ như người già, suy dinh dưỡng hoặc được điều trị bằng nhiều loại thuốc, bệnh nhân xơ gan với phù và cổ trướng, bệnh nhân mắc bệnh mạch vành, bệnh nhân suy tim. Trong những trường hợp này, hạ kali huyết làm tăng độc tính trên tim của digitalis và có nguy cơ gây loạn nhịp.

Ở bệnh nhân có khoảng QT dài, nguồn gốc bẩm sinh hoặc do thuốc, hạ kali huyết dễ gây loạn nhịp, đặc biệt là gây xoắn đỉnh, nhất là khi bệnh nhân bị chậm nhịp tim.

Trong tất cả trường hợp, cần kiểm tra kali huyết thường hơn và lần kiểm tra đầu tiên phải được tiến hành trong tuần lễ điều trị đầu.

Calci huyết :

Thuốc lợi tiểu nhóm thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng nhẹ và tạm thời calci huyết. Nếu calci huyết tăng nhiều có thể có liên quan với cường tuyến cận giáp trước đó không được biết. Trong trường hợp này, ngưng điều trị trước khi thăm dò chức năng tuyến cận giáp.

- Đường huyết : tác dụng tăng đường huyết của thuốc lợi tiểu nhóm thiazide không đáng kể.

Tuy nhiên, ở bệnh nhân tiểu đường, cần phải kiểm tra đường huyết thường xuyên.

- Acide urique huyết : việc thuốc lợi tiểu nhóm thiazide làm mất muối-nước sẽ làm giảm sự đào thải acide urique qua nước tiểu. Ở bệnh nhân có acide urique trong máu tăng cao, khuynh hướng bị goutte có thể sẽ tăng : điều chỉnh liều lượng theo nồng độ acide urique trong huyết tương.

- Chức năng thận : thuốc lợi tiểu thiazide chỉ có hiệu quả tốt khi chức năng thận còn bình thường hoặc chỉ hỏng nhẹ (chẳng hạn được suy luận từ cách tính thanh thải créatinine dựa theo créatinine huyết). Ở bệnh nhân lớn tuổi, giá trị créatinine huyết được đánh giá lại tùy theo tuổi tác, trọng lượng và giới tính của bệnh nhân, chẳng hạn theo công thức Cockroft\* :

\* Thanh thải créatinine =

$(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng} / 0,814 \times \text{créatinine huyết}$

(với tuổi được tính theo năm, trọng lượng theo kg, créatinine huyết theo mmol/l).

Công thức trên được áp dụng nam giới, còn đối với phụ nữ thì sẽ lấy kết quả trên nhân với 0,85.

Giảm thể tích máu thứ phát do mất nước và natri gây bởi thuốc lợi tiểu trong thời gian điều trị đầu, sẽ làm giảm sự lọc ở cầu thận. Kết quả là làm tăng urea huyết và créatinine huyết. Việc suy chức năng thận này chỉ tạm thời và không gây ảnh hưởng gì đối với người có chức năng thận bình thường, nhưng có thể làm nặng thêm nếu trước đó chức năng thận đã bị suy.

- Cần lưu ý các vận động viên thể thao do thuốc có chứa hoạt chất có thể cho kết quả dương tính khi xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

Liên quan đến captopril và hydrochlorothiazide :

- Suy thận chức năng : nếu xảy ra trong thời gian điều trị, nên tạm ngưng thuốc và dùng trở lại hoặc với liều thấp hoặc với thuốc chỉ chứa một trong hai thành phần.

- Hạ huyết áp và mất cân bằng nước và chất điện giải : nếu xảy ra trong thời gian điều trị, cần tăng cường theo dõi các chất điện phân trong huyết tương.

Nếu huyết áp tụt nhiều, cần truyền tĩnh mạch huyết thanh muối đẳng trương.

Hạ huyết áp tạm thời không cần phải ngưng điều trị. Sau khi ổn định lại thể tích máu và nâng huyết áp động mạch lên đến mức mong muốn, có thể tiếp tục điều trị với liều thấp hoặc chỉ dùng một trong hai thành phần.

- Kali huyết : phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu không thể loại hẳn khả năng gây hạ kali huyết, nhất là ở bệnh nhân tiểu đường hoặc suy thận. Nên kiểm tra đều đặn kali huyết.

## **LÚC CÓ THAI**

Chống chỉ định cho phụ nữ mang thai do trong thành phần có thuốc ức chế men chuyển.

Liên quan đến captopril :

Các nghiên cứu trên thú vật cho thấy không có tác dụng gây quái thai, nhưng có độc tính trên phôi thai của nhiều loài.

Ở phụ nữ có thai được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển :

- chưa có nghiên cứu dịch tễ học rộng rãi ;

- một vài quan sát riêng rẽ ở phụ nữ có thai trong ba tháng đầu cho thấy rằng nói chung có thể bảo đảm về phương diện không gây quái thai ngoại trừ một vài trường hợp dị dạng vòm sọ có liên quan đến việc dùng lâu dài thuốc ức chế men chuyển trong thời gian mang thai.

- dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, và nhất là nếu tiếp tục cho đến khi sinh, để có



nguy cơ gây tổn thương thận có thể gây giảm chức năng thận của bào thai với đôi khi bị thiếu ối, suy thận ở trẻ sơ sinh, với hạ huyết áp và tăng kali huyết, thậm chí vô niệu (có hồi phục hoặc không).

Từ đó kết luận rằng :

Nguy cơ gây dị dạng, nếu có, rất thấp. Không cần thiết phải phá thai khi tình cờ phát hiện có thai trong khi đang điều trị. Tuy nhiên cần siêu âm để kiểm tra vòm sọ.

Ngược lại, nếu phát hiện có thai khi đang điều trị bằng captopril, cần ngưng ngay thuốc này và trong suốt thai kỳ.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

Một cách tổng quát, nên tránh dùng thuốc lợi tiểu thiazide trong thời gian mang thai và tuyệt đối không kê toa khi có phù sinh lý trong thời gian mang thai. Các thuốc lợi tiểu có thể gây thiếu máu cục bộ ở bào thai với nguy cơ gây suy dinh dưỡng bào thai.

Tuy nhiên, các thuốc lợi tiểu cũng là một thuốc chủ yếu điều trị phù có nguồn gốc do tim, gan và thận xảy ra ở phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Một mặt do thiếu số liệu có liên quan đến captopril, mặt khác do hydrochlorothiazide được bài tiết qua sữa mẹ, do đó không được cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Liên quan đến captopril :**

Không nên phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu tăng kali huyết (spironolactone, triamtérène, một mình hoặc phối hợp...), kali (dạng muối) : tăng kali huyết (có thể gây tử vong), nhất là ở bệnh nhân suy thận (phối hợp tác động làm tăng kali huyết). Không phối hợp thuốc lợi tiểu tăng kali huyết với thuốc ức chế men chuyển, trừ trường hợp bệnh nhân bị hạ kali huyết.

Một cách tổng quát hơn :

Tránh phối hợp thuốc ức chế men chuyển với những thuốc gây ức chế miễn dịch và/hoặc gây giảm bạch cầu (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

**Liên quan đến hydrochlorothiazide :**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc không chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh (astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofandrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine) : xoắn đỉnh (hạ kali huyết, chậm nhịp tim hay khoảng QT dài là những yếu tố thuận lợi).

Sử dụng các chế phẩm không gây xoắn đỉnh trường hợp có hạ kali huyết.

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc gây hạ kali huyết khác : amphotéricine B (đường tĩnh mạch), gluco và minéralocorticoïde (đường toàn thân), tétracosactide, thuốc nhuận trường kích thích : tăng nguy cơ hạ kali huyết (hiệp đồng tác dụng).

Theo dõi kali huyết và điều chỉnh nếu cần ; đặc biệt lưu ý trường hợp điều trị bằng digitalis.  
Dùng thuốc nhuận trường không gây kích thích.

- Digitalis : hạ kali huyết thuận lợi cho digitalis gây độc tính.

Theo dõi kali huyết, điện tâm đồ và xem xét lại việc điều trị nếu cần.

- Thuốc chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh : nhóm I<sub>a</sub> (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, brétylium, sotalol : xoắn đỉnh (hạ kali huyết, chậm nhịp tim hay khoảng QT dài là những yếu tố thuận lợi).

Dự phòng hạ kali huyết và điều chỉnh nếu cần : theo dõi khoảng QT. Trường hợp bị xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp (gây điện tâm thu).

- Metformine : nhiễm acide lactique do metformine có thể gây suy thận chức năng có liên quan đến thuốc lợi tiểu và đặc biệt nhất là thuốc lợi tiểu vùng quai.

Không dùng metformine khi créatinine huyết quá 15 mg/l (135 mmol/l) ở nam giới và 12 mg/l (110 mmol/l) ở phụ nữ.

- Thuốc cản quang có iode : trường hợp mất nước gây bởi thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận cấp sẽ tăng, đặc biệt khi dùng liều cao thuốc cản quang có iode.

Bù nước trước khi dùng thuốc cản quang có iode.

Lưu ý khi phối hợp :

- Calcium (muối) : có thể gây tăng calci huyết do giảm đào thải calci qua thận.

- Ciclosporine : có thể gây tăng créatinine huyết mà không làm thay đổi nồng độ ciclosporine trong máu, ngay cả khi không có mất muối nước.

**Liên quan đến captopril và hydrochlorothiazide :**

Không nên phối hợp :

- Lithium : tăng lithium huyết có thể đến ngưỡng gây độc (do giảm bài tiết lithium ở thận). Nếu bắt buộc phải dùng thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu hạ kali huyết, cần theo dõi sát lithium huyết và điều chỉnh liều.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị tiểu đường : insuline, sulfamide hạ đường huyết : dùng thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường được điều trị bằng insuline hoặc sulfamide hạ đường huyết. Tuy nhiên việc tụt đường huyết chỉ xảy ra trong những trường hợp ngoại lệ.

- Baclofène : tăng tác dụng hạ huyết áp.

- Thuốc kháng viêm không stéroïde (dùng đường toàn thân), salicylate liều cao : suy thận cấp ở bệnh nhân mất nước (giảm lọc ở cầu thận).

Bù nước cho bệnh nhân ; theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine (có cấu trúc 3 vòng), thuốc an thần kinh : tăng tác dụng hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp tư thế (hiệp đồng tác dụng).

- Corticoïde, tétracosactide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoïde gây giữ muối nước).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Về phương diện lâm sàng :

Liên quan đến captopril :

- Nhức đầu, suy nhược, cảm giác chóng mặt, rối loạn tính khí và/hoặc rối loạn giấc ngủ, vọp bẻ.
- Hạ huyết áp theo tư thế hoặc không (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Phát ban ngoài da.
- Đau bao tử, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, thay đổi vị giác.
- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Ho có tính chất dai dẳng và sẽ khỏi khi ngưng điều trị. Nguyên nhân do thuốc phải được xét đến khi có những triệu chứng trên.

- Ngoại lệ : phù mạch (phù Quincke) : xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

- Trường hợp suy gan, có thể xảy ra bệnh não do gan (xem Chống chỉ định, Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Có thể làm nặng hơn lupus ban đỏ cấp đã bị trước đó, viêm mạch gây hoại tử, ngoại lệ có thể gây hội chứng Lyell.
- Buồn nôn, táo bón, chóng mặt, suy nhược, dị cảm, nhức đầu : các triệu chứng này hiếm gặp và thường sẽ khỏi khi giảm liều.
- Ngoại lệ : viêm tụy, rối loạn thị giác vào thời điều trị đầu.

Về phương diện sinh học :

Liên quan đến captopril :

- Tăng vừa phải urê và créatinine huyết tương, hồi phục khi ngưng điều trị. Việc tăng này thường gặp hơn ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, cao huyết áp được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận. Trường hợp bị bệnh cầu thận, dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây protéine niệu.
- Tăng kali huyết, thường là thoáng qua.
- Thiếu máu (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) được ghi nhận khi dùng thuốc ức chế men chuyển trên những cơ địa đặc biệt (như ghép thận, lọc máu).

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

- Hạ kali huyết, chủ yếu trong trường hợp mức độ bài niệu mạnh, và đặc biệt trầm trọng trong một vài nhóm có nguy cơ (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Hạ natri huyết với giảm thể tích máu có nguồn gốc do mất nước và hạ huyết áp tư thế, thậm chí gây hội chứng lú lẫn. Nếu đồng thời có mất ion chlore có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa do bù trừ : mức độ và tỉ lệ xảy ra tác dụng này rất thấp.
- Tăng acide urique huyết và đường huyết trong thời gian điều trị : phải hướng dẫn kỹ cho người bị goutte hoặc tiểu đường về những lưu ý khi dùng các thuốc lợi tiểu loại này.

- Tăng lipide máu khi dùng liều cao.
- Rất hiếm khi xảy ra các rối loạn máu : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, bất sản tủy, thiếu máu huyết giải.
- Ngoại lệ có thể gây tăng calci huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người có chức năng thận bình thường :

Liều thông thường là 1 viên/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng.

Suy thận :

- Thanh thải créatinine giữa 30 và 80 ml/phút : liều ban đầu thường là nửa viên/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng.

Ở những bệnh nhân này, nên kiểm tra định kỳ kali và créatinine huyết, chẳng hạn mỗi 2 tháng trong giai đoạn đã ổn định điều trị ;

- Thanh thải créatinine dưới 30 ml/phút hoặc créatinine huyết trên 250 mmol/l : chống chỉ định.

Người già :

Nên khởi đầu điều trị bằng liều nửa viên/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng. Nếu liều này không đạt hiệu quả, có thể tăng nhưng không được vượt quá 1 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Liên quan đến captopril :

Thường xảy ra nhất khi bị quá liều là tụt huyết áp.

Khi huyết áp tụt nhiều, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm, đầu ở thấp, và truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương NaCl hay bằng bất cứ phương tiện nào khác để làm tăng thể tích máu lưu chuyển.

Captopril có thể thẩm tách được.

Liên quan đến hydrochlorothiazide :

Các dấu hiệu quá liều cấp tính thường là mất cân bằng nước và chất điện giải (hạ natri huyết, hạ kali huyết). Trên lâm sàng, có thể gây nôn, mửa, hạ huyết áp, vọp bẻ, chóng mặt, ngủ gà, tình trạng lú lẫn, đa niệu hoặc thiếu niệu cho đến vô niệu (do giảm thể tích máu).

Các biện pháp cấp cứu ban đầu là tiến hành rửa dạ dày để loại thuốc đã nuốt vào và/hoặc cho dùng than hoạt tính và cân bằng nước và chất điện giải cho đến khi trở lại bình thường, các biện pháp này phải được thực hiện ở bệnh viện chuyên khoa. Việc điều chỉnh hạ natri huyết phải được thực hiện từ từ.

GEDEON RICHTER

viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ.

viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Enalapril maleate	5 mg

cho 1 viên	
Enalapril maleate	10 mg

#### DƯỢC LỰC

Sau khi uống, enalapril maleate được thủy phân thành chất chuyển hóa hoạt động enalaprilate trong gan. Enalaprilate tác dụng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone bằng cách ức chế men chuyển. Enalaprilate làm giảm sức cản của động mạch ngoại biên. Trong bệnh suy tim Ednyt làm giảm tiền và hậu tải, cung lượng tim có thể tăng mà không ảnh hưởng đáng kể đến nhịp tim. Điều trị lâu dài với enalapril làm giảm chứng phì đại, triệu chứng và độ suy tim và làm tăng sức chịu đựng khi gắng sức.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn, liều đơn đủ hiệu quả cho một ngày trong đa số các trường hợp. Nồng độ huyết tương tối đa đạt được 4 giờ sau khi uống, chu kỳ bán hủy là 11 giờ. Thuốc được thải qua thận. Khi ngừng thuốc đột ngột không gây tăng huyết áp bất ngờ.

#### CHỈ ĐỊNH

##### Tất cả các độ cao huyết áp vô căn :

Ednyt có thể dùng một mình hay kết hợp với các thuốc chống cao huyết áp khác.

Trong cao huyết áp nồng độ renin thấp, Ednyt ít có tác dụng.

##### Cao huyết áp thận :

Trong trường hợp cao huyết áp nồng độ renin cao, hiệu quả thuốc tăng mạnh.

##### Suy tim :

Dùng phụ trị.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Nhạy cảm với enalapril.

Có tiền sử phù thận kinh mạch do thuốc ức chế men chuyển.

Trong trường hợp nồng độ kali huyết tăng cao, nên lưu ý đến tác dụng lợi kali.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Các triệu chứng hạ huyết áp có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã điều trị trước với thuốc lợi tiểu hay có tình trạng giảm thể tích dịch (ví dụ như toát mồ hôi nhiều, nôn thường xuyên, tiêu chảy, mất muối) hay suy tim và cao huyết áp renin cao.

Trong trường hợp suy tim, huyết áp và chức năng thận phải được kiểm tra trước và trong khi điều trị.

Chú ý đặc biệt ở các bệnh nhân phù thần kinh mạch.

Khi dùng cho các bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên, kiểm tra kỹ chức năng thận (có thể xảy ra tăng nồng độ creatinin huyết tương).

Ở các bệnh nhân chịu phẫu thuật hay trong khi gây mê bằng các thuốc gây hạ áp, Ednyt sẽ ngăn chặn sự giải phóng renin bù và thứ phát để tạo thành angiotensin II. Nếu hạ áp xảy ra, nên bù dịch.

## **LÚC CÓ THAI**

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển khác, Ednyt có thể gây hại cho thai nhi.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Enalapril qua sữa mẹ, tác dụng lên trẻ em chưa được nghiên cứu.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu lợi kali (spironolactone, triamteren, amiloride), nồng độ kali huyết tương có thể tăng, đặc biệt trong trường hợp suy thận, do đó phải kiểm tra thường xuyên nồng độ kali huyết.
- Có vài dữ kiện cho thấy NSAID làm giảm tác dụng Ednyt.

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc chống cao huyết áp khác (cộng lực) chú ý thuốc lợi tiểu nhóm thiazide.
- Lithium (thanh thải lithium có thể giảm, cần kiểm tra nồng độ lithium huyết tương thường xuyên).
- Narcotic (tác dụng hạ áp tăng).
- Rượu (tác dụng rượu tăng).

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý thường nhẹ và tạm thời không cần ngưng thuốc.

Hiếm khi xảy ra choáng váng, nhức đầu, mệt mỏi và suy yếu, thỉnh thoảng hạ áp, hạ áp tư thế, ngất do hạ áp, buồn nôn, tiêu chảy, chuột rút, ho, nổi ban. Rất hiếm khi xảy ra suy thận, thiếu niệu.

Mẫn cảm : phù thần kinh mạch có thể xảy ra dưới dạng phù mắt, môi, lưỡi, hầu, họng và tứ chi ; trong những trường hợp này, ngưng thuốc và điều trị hỗ trợ ngay.

Những thay đổi cận lâm sàng : tăng trị số men gan và nồng độ bilirubin huyết, tăng kali huyết và giảm natri huyết, tăng creatinin và urea huyết (khả hồi), giảm giá trị hemoglobin và hematocrit.

Các trường hợp sau rất hiếm khi xảy ra :

Hệ tim mạch : nhịp tim nhanh, hồi hộp, loạn nhịp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, chấn thương mạch não do hạ áp mạch.

Hệ hô hấp : viêm phế quản, ho, co thắt phế quản, khó thở, viêm phổi, khàn giọng.

Hệ tiêu hóa : khô miệng, mất sự ngon miệng, nôn, tiêu chảy, táo bón, viêm tụy, tắc ruột.

Suy gan : viêm gan, vàng da.

Hệ thần kinh : trầm cảm, lú lẫn, mất ngủ.

Da : hồng ban dạng vảy nến, mề đay, ngứa (do phản ứng tăng cảm), nổi ban như hồng ban đa dạng, nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc.

Các cơ quan tạo huyết : thay đổi công thức máu (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, suy tủy, hiếm khi mất bạch cầu hạt).

Hệ sinh dục tiết niệu : vài trường hợp protein niệu.

Mẫn cảm : thay đổi da, sốt, đau cơ và khớp, viêm mạch, ANA dương tính, tăng bạch cầu ưa eosin.

Các hệ cơ quan khác : mờ mắt, rối loạn thăng bằng, ù tai, bất lực, thay đổi vị giác, viêm lưỡi, toát mồ hôi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hàng ngày là 10-40 mg dùng một lần hay chia làm hai. Liều tối đa là 80 mg/ngày. Nên bắt đầu bằng liều thấp, vì có thể có triệu chứng hạ huyết áp.

#### **Cao huyết áp :**

Liều khởi đầu là 5 mg. Có thể tăng tùy theo sự đáp ứng huyết áp. Liều duy trì có thể được xác định sau 2-4 tuần điều trị.

Trong trường hợp đã điều trị trước với thuốc lợi tiểu, nên ngưng trước 2-3 ngày rồi mới dùng Ednyt. Nếu không, thì giảm liều Ednyt còn 2,5 mg dưới sự giám sát chặt chẽ. Vì sự hạ áp quá mạnh có thể gây ngất, chú ý đặc biệt khi có bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hay bệnh mạch não (đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, ngừng tim, tổn thương mạch não có thể phát triển).

#### **Suy tim :**

Thường kết hợp với digitalis và thuốc lợi tiểu. Trong các trường hợp này nên giảm liều thuốc lợi tiểu trước khi dùng Ednyt và bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.

Liều khởi đầu là 2,5 mg tăng dần đến liều duy trì. Một sự hạ áp ban đầu không phải là chống chỉ định cho việc dùng thuốc với liều thích hợp sau này.

Trong trường hợp suy thận, liều phải giảm và thời gian giữa 2 lần dùng thuốc phải được kéo dài. Với bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin  $\leq 30$  ml/phút hay creatinin huyết thanh  $\geq 3$  mg/dl), liều khởi đầu là 2,5 mg. Liều hàng ngày không nên vượt quá 40 mg.

Mặc dù Ednyt không có phản ứng bất lợi lên chức năng thận, sự hạ áp bởi tác dụng ức chế men chuyển có thể làm trầm trọng thêm suy thận đã mắc. Ở những bệnh nhân này, có thể xảy ra suy tim cấp hầu hết đều phục hồi được theo những kinh nghiệm có được cho đến nay. Một sự tăng vừa phải nồng độ urea và creatinin huyết tương có thể thấy ở vài bệnh nhân cao huyết áp

không suy thận đặc biệt khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Ở các bệnh nhân thẩm phân phúc mạc, liều thông thường là 2,5 mg, nhưng phải nhớ rằng Ednyt có thể qua màng thẩm phân.

### QUÁ LIỀU

Nếu xảy ra hạ áp sau khi quá liều, bệnh nhân phải được đặt ở tư thế nằm ngửa và truyền dịch nước muối sinh lý. Trong trường hợp rất trầm trọng (khi dùng liều cao gấp nhiều lần liều thông thường), thẩm phân phúc mạc để loại enalaprilate ra khỏi hệ tuần hoàn.

## 181. EFFERALGAN

### UPSA

viên nén sủi bọt để bẻ 500 mg : vỉ 4 viên, hộp 4 vỉ.

dung dịch uống 150 mg/5 ml : lọ 90 ml.

bột pha dung dịch uống 150 mg : hộp 12 gói.

bột pha dung dịch uống 80 mg : hộp 12 gói.

tọa dược 300 mg : hộp 10 viên.

tọa dược 150 mg : hộp 10 viên.

tọa dược 80 mg : hộp 10 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên sủi bọt	
Paracétamol	500 mg
(Na : 412,4 mg hoặc)	(17,9 mEq)

cho 1 muỗng lường 5 ml	
Paracétamol	150 mg

cho 1 gói bột dùng cho trẻ nhỏ	
--------------------------------	--



Paracétamol	150 mg
-------------	--------

cho 1 gói bột dùng cho trẻ nhũ nhi	
Paracétamol	80 mg

cho 1 tộp dược dùng cho trẻ lớn	
Paracétamol	300 mg

cho 1 tộp dược dùng cho trẻ nhỏ	
Paracétamol	150 mg

cho 1 tộp dược dùng cho trẻ nhũ nhi	
Paracétamol	80 mg

### **DƯỢC LỰC**

Giảm đau, hạ sốt.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Paracétamol :

Hấp thu :

Dạng uống được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Dạng tộp dược được hấp thu kéo dài. Sinh khả dụng của cả hai dạng tương đương nhau. Thuốc được phân phối nhanh trong môi trường lỏng. Liên kết yếu với protéine huyết tương. Thời gian bán hủy trong huyết tương từ 2 đến 2 giờ 30 đối với dạng uống và từ 4 đến 5 giờ đối với dạng tộp dược. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 30 đến 60 phút đối với dạng uống và sau 2 đến 3 giờ đối với dạng tộp dược.

Chuyển hóa ở gan : paracétamol được chuyển hóa theo 2 đường và được đào thải trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic (60-80%) và liên hợp sulfonic (20-30%), và dưới 5% dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ (< 4%) được chuyển hóa dưới tác dụng của cytochrome P450

thành chất chuyển hóa, chất này sau đó được khử độc nhanh chóng bởi glutathion. Trường hợp ngộ độc do dùng liều cao, lượng chất chuyển hóa này tăng lên.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các bệnh gây đau và/hoặc sốt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với paracétamol.
- Suy tế bào gan.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ở trẻ em dùng liều 60 mg/kg/ngày, paracetamol chỉ dùng phối hợp một thuốc hạ sốt khi thuốc không có hiệu quả này.
- Khi phải theo chế độ ăn nhạt, lưu ý đến lượng sodium có trong thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vài trường hợp dị ứng : phát ban ngoài da với hồng ban hoặc mề đay.

Hiếm khi giảm tiểu cầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Các lần dùng thuốc nên cách nhau ít nhất 4 giờ.

Liều thông thường :

- Người lớn : 0,5-1 g, 3 lần/ngày. Không dùng quá 3 g/ngày.
- Trẻ em : 60 mg/kg/24 giờ, chia làm 4-6 lần/ngày.

Tổng liều hàng ngày không được vượt quá 80 mg/kg/ngày cho trẻ dưới 37 kg.

Suy thận nặng (thanh thải créatinine dưới 10 ml/phút) : cách khoảng các lần dùng thuốc ít nhất 8 giờ.

### **QUÁ LIỀU**

- Triệu chứng : buồn nôn, ói mửa, chán ăn, xanh xao, đau bụng.

Dùng liều quá cao, trên 10 g ở người lớn (liều thấp hơn ở người nghiện rượu) và trên 150 mg/kg ở trẻ em, dùng một liều, có thể gây phân hủy tế bào gan đưa đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục, nhiễm toan chuyển hóa, bệnh lý não dẫn đến hôn mê hoặc tử vong.

- Xử trí cấp cứu :

Chuyển ngay đến bệnh viện.

Rửa dạ dày để loại trừ ngay thuốc đã uống.

Dùng càng sớm càng tốt chất giải độc N- acétylcystéine uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

## **182. EFFERALGAN CODÉINE**

## UPSA

viên nén sủi bọt : ống 8 viên, hộp 2 ống.

viên nén sủi bọt : hộp 100 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Paracétamol	500 mg
Codéine phosphate	30 mg
tương ứng : Codéine base	22,5 mg
(Na : 380 mg hoặc)	(16,5 mEq)

### DƯỢC LỰC

Giảm đau :

- paracétamol : giảm đau, hạ sốt ;
- codéine phosphate : giảm đau trung ương.

Phối hợp paracétamol và codéine phosphate cho tác dụng giảm đau mạnh hơn rất nhiều so với từng hoạt chất riêng biệt, và thời gian tác dụng cũng dài hơn.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu và động học của paracétamol và codéine không bị ảnh hưởng lẫn nhau khi dùng phối hợp.

Paracétamol :

- hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở ruột ;
- phân phối nhanh trong môi trường lỏng ;
- liên kết yếu với protéine huyết tương ;
- nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 30 đến 60 phút ;
- thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương khoảng 2 giờ ;
- chuyển hóa ở gan : paracétamol được chuyển hóa theo 2 đường và được đào thải trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic (60-80%) và liên hợp sulfonic (20-30%), và dưới 5% dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ (< 4%) được chuyển hóa dưới tác dụng của cytochrome P450 thành chất chuyển hóa, chất này sau đó được khử độc nhanh chóng bởi glutathion. Trường hợp ngộ độc do dùng liều cao, lượng chất chuyển hóa này tăng lên.

Codéine :

- codéine được hấp thu khá nhanh ở ruột ; nồng độ tối đa đạt được sau 60 phút. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 3 giờ ở người lớn ;
- codéine và các muối được chuyển hóa ở gan và được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên

hợp glucuronic không có hoạt tính. Dạng liên hợp này ít có ái lực với các thụ thể của opium.  
- codéine và các muối qua được hàng rào nhau thai ; ít bài tiết qua sữa mẹ khi dùng liều duy nhất, không có số liệu khi dùng lặp đi lặp lại.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các cơn đau vừa phải hoặc dữ dội hoặc không đáp ứng với các thuốc giảm đau ngoại biên khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trẻ em dưới 15 kg.
- Tiểu phenylcetone (do có aspartam).

Liên quan đến paracétamol :

- quá mẫn cảm với paracétamol ;
- suy chức năng gan.

Liên quan đến codéine :

- quá mẫn cảm với codéine ;
- suy hô hấp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng.
- Sử dụng kéo dài có thể dẫn đến tình trạng nghiện thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ở trẻ em dùng liều 60 mg/kg/ngày, paracetamol chỉ dùng phối hợp một thuốc hạ sốt khi thuốc không có hiệu quả này.
- Trong trường hợp phải theo chế độ ăn nhạt, cần lưu ý đến lượng Na có trong thuốc.

Liên quan đến codéine :

- Không uống rượu khi đang dùng thuốc.
- Trường hợp tăng áp lực sọ não, dùng codéine có thể làm nặng thêm tình trạng này.
- Cần lưu ý các vận động viên thể thao rằng thuốc có chứa hoạt chất có thể cho kết quả dương tính xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

**Lái xe và điều khiển máy móc** : cần thận trọng vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

### **LÚC CÓ THAI**

Mặc dù có một nghiên cứu tiền cứu ở Mỹ cho rằng codéine có thể gây dị dạng nhẹ, tuy nhiên cho đến nay chưa có công trình nào xác nhận giả thuyết này.

Do thận trọng, không nên sử dụng codéine trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thận trọng, không nên uống thuốc khi đang nuôi con bú (một vài trường hợp giảm tương tác với ngưng thở đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh sau khi bú sữa mẹ mà người mẹ lại dùng codéine quá liều điều trị).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của codéine. Việc giảm sự tập trung có thể gây hậu quả nguy hiểm nhất là ở người lái xe và đang điều khiển máy móc.

- Đồng vận - đối kháng morphine (nalbuphine, bupremorphine, pentazocine) : giảm tác dụng giảm đau do sự chẹn cạnh tranh các thụ thể, với nguy cơ xuất hiện hội chứng cai nghiện.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc ức chế thần kinh trung ương (giảm đau họ morphine, một vài thuốc chống trầm cảm, kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu không thuộc nhóm benzodiazépine) : tăng ức chế thần kinh trung ương có thể gây hậu quả nguy hiểm nhất là ở người lái xe và đang điều khiển máy móc.

- Các dẫn xuất khác của morphine (giảm đau hoặc chống ho) : ức chế hô hấp do hiệp đồng tác dụng, đặc biệt hay xảy ra ở người già.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến paracétamol :

- Vài trường hợp dị ứng biểu hiện bởi các phát ban ngoài da với hồng ban hoặc mề đay, cần phải ngưng thuốc.

- Rất hiếm khi giảm tiểu cầu.

Liên quan đến codéine :

- Ở liều điều trị : có thể gây táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn, co thắt phế quản, dị ứng da, ức chế hô hấp.

- Quá liều điều trị : có nguy cơ gây lệ thuộc thuốc và xuất hiện hội chứng cai nghiện khi ngưng thuốc đột ngột.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn (trên 15 tuổi) : 1 đến 2 viên tùy theo mức độ đau, 1-3 lần/ngày với một ly nước lớn.

Trẻ em từ 15 kg trở lên (từ 3 tuổi trở lên) : 3 mg/kg/ngày chia làm 4-6 lần. Tối đa 1 mg/kg/lần tương đương với 6 mg/kg/ngày.

Các lần dùng thuốc nên cách nhau ít nhất 4 giờ.

Suy thận nặng (thanh thải creatinine dưới 10 ml/phút) : cách khoảng các lần dùng thuốc ít nhất 8 giờ.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều paracétamol :

- Triệu chứng : buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao, đau bụng.

Dùng liều quá cao, trên 10 g ở người lớn (liều thấp hơn ở người nghiện rượu) và trên 150 mg/kg ở trẻ em, dùng một lần, có thể gây phân hủy tế bào gan đưa đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục, nhiễm toan chuyển hóa, bệnh não dẫn đến hôn mê hoặc tử vong.

- Xử trí cấp cứu :

Chuyển ngay đến bệnh viện.

Rửa dạ dày để loại trừ ngay thuốc đã uống.

Dùng càng sớm càng tốt chất giải độc N- acétylcystéine uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Quá liều codéine :

- Dấu hiệu ở người lớn : ức chế cấp các trung khu hô hấp (tím tái, thở chậm), buồn ngủ, phát ban, nôn ói, ngứa, mất điều hòa, phù phổi cấp.

- Dấu hiệu ở trẻ em (ngưỡng gây độc 2 mg/kg, 1 lần dùng) : giảm tần số hô hấp, các cơn ngừng thở, co đồng tử, co giật, dấu hiệu "phóng thích histamine", phù mắt, ban ngứa, trụy mạch, bí tiểu.

- Xử trí cấp cứu :

Trợ hô hấp.

Dùng naloxone.

### 183. EFFERALGAN vitamine C

UPSA

viên nén sủi bọt để bẻ có chứa vitamine C : ống 10 viên, hộp 2 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên sủi bọt có Vitamine C	
Paracétamol	330 mg
Acide ascorbique	200 mg
(Na : 330 mg hoặc)	(14,3 mEq)

#### DƯỢC LỰC

Giảm đau, hạ sốt.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Paracétamol :

Hấp thu :

Dạng uống được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Dạng tủa được hấp thu kéo dài.

Sinh khả dụng của cả hai dạng tương đương nhau. Thuốc được phân phối nhanh trong môi trường lỏng. Liên kết yếu với protéine huyết tương. Thời gian bán hủy trong huyết tương từ 2 đến 2 giờ 30 đối với dạng uống và từ 4 đến 5 giờ đối với dạng tủa được. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 30 đến 60 phút đối với dạng uống và sau 2 đến 3 giờ đối với dạng tủa

dược.

Chuyển hóa ở gan : paracétamol được chuyển hóa theo 2 đường và được đào thải trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic (60-80%) và liên hợp sulfonic (20-30%), và dưới 5% dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ (< 4%) được chuyển hóa dưới tác dụng của cytochrome P450 thành chất chuyển hóa, chất này sau đó được khử độc nhanh chóng bởi glutathion. Trường hợp ngộ độc do dùng liều cao, lượng chất chuyển hóa này tăng lên.

Vitamine C : hấp thu tốt. Trường hợp dùng quá nhu cầu, lượng thuốc dư được đào thải theo nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các bệnh gây đau mức độ nhẹ và trung bình và/hoặc sốt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với paracétamol.
- Suy tế bào gan.
- Sỏi thận khi liều dùng của vitamine C trên 1 g/ngày.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ở trẻ em dùng liều 60 mg/kg/ngày, paracetamol chỉ dùng phối hợp một thuốc hạ sốt khi thuốc không có hiệu quả này.
- Khi phải theo chế độ ăn nhạt, lưu ý đến lượng sodium có trong thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vài trường hợp dị ứng : phát ban ngoài da với hồng ban hoặc mề đay.

Hiếm khi giảm tiểu cầu.

Vitamine C dùng liều cao (trên 1 g/ngày) có thể gây :

- rối loạn tiêu hóa (nóng rát dạ dày, tiêu chảy).
- rối loạn tiết niệu (kết tủa sỏi urate, sỏi cystine và/hoặc oxalate).
- tán huyết ở người thiếu G6PD.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Các lần dùng thuốc nên cách nhau ít nhất 4 giờ. Do thuốc có chứa vitamine C, nên tránh uống thuốc vào cuối ngày.

Liều thông thường :

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi :

0,5-1 g, 3 lần/ngày. Không dùng quá 3 g/ngày.

Mỗi lần uống từ 1 đến 2 viên, uống lặp lại nếu cần cách sau 4 giờ, không vượt quá 9 viên mỗi ngày.

Trẻ em : 60 mg/kg/24 giờ, chia làm 4-6 lần/ngày.

- 25 đến 30 kg (8 đến 10 tuổi) : mỗi lần uống 1 viên, uống lặp lại nếu cần cách sau 6 giờ, không vượt quá 5 viên mỗi ngày.

- 30 đến 35 kg (10 đến 12 tuổi) : mỗi lần uống từ 1 đến 2 viên, uống lặp lại nếu cần cách sau 6

giờ, không vượt quá 6 viên mỗi ngày.

- 35 đến 50 kg (12 đến 15 tuổi) : mỗi lần uống từ 1 đến 2 viên, uống lặp lại nếu cần cách sau 6 giờ, không vượt quá 7 viên mỗi ngày.

Suy thận nặng (thanh thải creatinine dưới 10 ml/phút) : các lần uống thuốc cách nhau ít nhất 8 giờ.

### QUÁ LIỀU

- Triệu chứng : buồn nôn, ói mửa, chán ăn, xanh xao, đau bụng.

Dùng liều quá cao, trên 10 g ở người lớn (liều thấp hơn ở người nghiện rượu) và trên 150 mg/kg ở trẻ em, dùng một liều, có thể gây phân hủy tế bào gan đưa đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục, nhiễm toan chuyển hóa, bệnh lý não dẫn đến hôn mê hoặc tử vong.

- Xử trí cấp cứu :

Chuyển ngay đến bệnh viện.

Rửa dạ dày để loại trừ ngay thuốc đã uống.

Dùng càng sớm càng tốt chất giải độc N- acetylcystéine uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

## 184. ELOMET

### SCHERING-PLOUGH

lotion bôi ngoài da 0,1% : lọ 30 ml.

kem bôi ngoài da 0,1% : ống 5 g và 15 g.

thuốc mỡ bôi ngoài da 0,1% : ống 5 g và 15 g.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml lotion	
Mometasone furoate	1 mg

cho 1 g kem	
Mometasone furoate	1 mg

cho 1 g thuốc mỡ	
------------------	--



Mometasone furoate	1 mg
--------------------	------

## **TÁC DỤNG**

Mometasone furoate là một corticosteroid có đặc tính kháng viêm, chống ngứa và co mạch.

## **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được chỉ định làm giảm biểu hiện viêm và ngứa trong các bệnh da đáp ứng với corticosteroid như bệnh vẩy nến và viêm da dị ứng. Dạng lotion của thuốc có thể bôi được cho các sang thương trên da đầu.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu có kích ứng hay nhạy cảm khi sử dụng Elomet, nên ngưng điều trị và thay thế bằng liệu pháp thích hợp.

Khi có nhiễm trùng, nên phối hợp thêm với thuốc kháng nấm hay kháng khuẩn thích hợp. Nếu không có đáp ứng tốt tức thì, nên ngưng dùng corticosteroid cho đến khi nhiễm trùng được trị khỏi.

Bất kỳ tác dụng ngoại ý nào xảy ra khi dùng đường toàn thân, kể cả suy thượng thận, cũng có thể xuất hiện với các corticosteroid dùng tại chỗ, đặc biệt ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

Sự hấp thu toàn thân của corticosteroid dùng tại chỗ sẽ gia tăng nếu điều trị trên một diện tích cơ thể rộng hay băng kín sau khi bôi thuốc. Nên thận trọng trong những trường hợp này hay khi dùng thuốc lâu ngày, đặc biệt ở bệnh nhân nhi. Bệnh nhân nhi có thể biểu hiện khả năng nhạy cảm cao hơn với sự suy yếu trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận và hội chứng Cushing hơn người trưởng thành do tỷ lệ giữa diện tích bề mặt da lớn hơn so với trọng lượng cơ thể. Nên giới hạn sử dụng corticosteroid tại chỗ cho trẻ em ở liều thấp nhất mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị. Điều trị dài hạn với corticosteroid có thể làm ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển của trẻ em.

Không dùng Elomet trong nhãn khoa.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tính an toàn Elomet khi dùng cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Do đó, chỉ dùng corticosteroid tại chỗ trong thai kỳ khi lợi ích mong đợi cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Không nên sử dụng một lượng lớn hay dùng kéo dài các thuốc thuộc nhóm này cho phụ nữ đang mang thai.

Hiện không biết được là lượng corticosteroid dùng tại chỗ được hấp thu vào máu đủ để có thể tìm thấy trong sữa mẹ hay không. Các corticosteroid dùng toàn thân được bài tiết qua sữa mẹ với một lượng rất nhỏ không có khả năng gây ảnh hưởng bất lợi cho trẻ. Tuy nhiên, khi quyết định tiếp tục dùng Elomet hay ngưng thuốc nên lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc với bà mẹ.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi có báo cáo về tác dụng ngoại ý của dạng lotion Elomet gồm rát bỏng, viêm nang, phản ứng dạng viêm nang bã, ngứa ngứa và các dấu hiệu của teo da. Tác dụng ngoại ý được báo cáo

với tỷ lệ < 1% bệnh nhân được điều trị bằng lotion Elomet bao gồm sần, mụn mủ và nhức nhối. Hiếm khi có báo cáo về tác dụng ngoại ý của dạng kem Elomet gồm dị cảm, ngứa ngứa và các dấu hiệu quả teo da. Tác dụng ngoại ý được báo cáo với tỷ lệ < 1% bệnh nhân được điều trị bằng kem Elomet bao gồm áp-xe, rát bỏng, bệnh nặng lên, khô da, ban đỏ, nốt và mụn mủ. Hiếm khi có báo cáo về tác dụng ngoại ý của dạng thuốc mỡ Elomet gồm rát bỏng, ngứa ngứa, đau nhói và / hay nhức nhối và các dấu hiệu của teo da. Tác dụng ngoại ý được báo cáo với tỷ lệ < 1% bệnh nhân với thuốc mỡ Elomet bao gồm dị ứng tăng thêm, viêm da, ban đỏ, nốt, tăng kích thước sang thương, buồn nôn (1 bệnh nhân) và huyết trắng (1 bệnh nhân). Các tác dụng ngoại ý được báo cáo không thường xuyên xảy ra khi dùng các thuốc corticosteroid tại chỗ khác như : Kích ứng, rậm lông, giảm sắc tố, viêm da quanh miệng, viêm da tiếp xúc dị ứng, bong da, nhiễm khuẩn thứ phát, vẩy da và ban hạt kê.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi vài giọt lotion lên vùng da bị nhiễm bao gồm cả những vị trí trên da đầu mỗi ngày một lần ; xoa nắn nhẹ nhàng và đều khắp cho đến khi thuốc ngấm hết qua da.

Nên bôi một lớp mỏng kem hay thuốc mỡ 0,1% lên vùng da bị nhiễm mỗi ngày một lần.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 30°C.

## **185. ELOXATIN 50 mg / ELOXATIN 100 mg**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Bột pha tiêm 50 mg : hộp 1 lọ.

Bột pha tiêm 100 mg : hộp 1 lọ.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ	
Oxaliplatin	50 mg
Lactose monohydrat	450 mg

cho 1 lọ	
----------	--

Oxaliplatin	100 mg
Lactose monohydrat	900 mg

## DƯỢC LỰC

Tác nhân ngưng bào (L: thuốc chống ung thư-thuốc ức chế miễn dịch-platinum). Oxaliplatin là một thuốc chống tân sinh thuộc nhóm các hợp chất platinum mới, trong đó platinum nguyên tử tạo phức hợp với 1,2-diaminocyclohexane ("DACH") và nhóm oxalate. Oxaliplatin có phổ tác dụng rộng trong in vitro gây ra độc tế bào và in vivo có hoạt tính kháng u trên nhiều loại u bao gồm u đại-trực tràng. Có hiện tượng cộng lực về hoạt tính độc tế bào giữa oxaliplatin với 5-fluorouracil trong cả in vitro và in vivo. Oxaliplatin cũng cho thấy hoạt tính trong in vitro và in vivo của nó trên các loại ung thư đề kháng với cisplatin. Các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của oxaliplatin - mặc dù chưa hoàn toàn sáng tỏ - cho thấy các dẫn xuất mạnh là kết quả của chuyển hóa sinh học của oxaliplatin đã tương tác với DNA tạo ra cả hai loại kết dính giữa và trong các sợi chéo nhau gây ra hiện tượng phá vỡ sự tổng hợp của DNA dẫn đến kết quả kháng u và độc tế bào. Kinh nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị ung thư đại-trực tràng chưa điều trị gì trước đó cho thấy điều trị bằng oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup> lập lại mỗi 2 tuần) kết hợp với 5-fluorouracil/folinic acid, so với khi dùng 5-fluorouracil/folinic acid đơn độc mang lại hiệu quả đáp ứng cao gấp đôi (49% so với 22%) và kéo dài được thời gian sống sót mà bệnh không tiến triển (8,2 so với 6 tháng). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm trên bất kỳ các thông số nào về chất lượng cuộc sống. Trên những bệnh nhân bị ung thư đại-trực tràng chưa điều trị gì trước đó, oxaliplatin với liều 130 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần và kết hợp với 5-fluorouracil/folinic acid cũng được đánh giá so với dùng 5-fluorouracil/folinic acid một mình. Kết quả về hiệu quả là tương đương khi dùng oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> mỗi 2 tuần. Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil/folinic có tỷ lệ đáp ứng tốt hơn gấp hai lần (34% vs 12%) và kéo dài hơn thời gian sống không có triệu chứng bệnh của bệnh nhân (8,3 vs 4,2 tháng). Tuy nhiên mức độ an toàn có khác nhau giữa các chế độ điều trị.

Huyết học :

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil	85 mg/m <sup>2</sup> mỗi 2 tuần			130 mg/m <sup>2</sup> mỗi 3 tuần (EFC2961)		
	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4

Thiếu máu (%)	83	4	<1	38	1	0
Giảm bạch cầu (%)	66	25	13	32	2	0
Giảm tiểu cầu (%)	76	3	<1	22	1	0

Hệ tiêu hóa :

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil	85 mg/m <sup>2</sup> mỗi 2 tuần			130 mg/m <sup>2</sup> mỗi 3 tuần (EFC2961)		
	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4
Nôn/buồn nôn (%)	83	4	<1	38	1	0
Tiêu chảy (%)	66	25	13	32	2	0
Viêm niêm mạc (%)	76	3	<1	22	1	0

Tỷ lệ cao của các tác dụng phụ dạ dày ruột gặp trên những bệnh nhân dùng chế độ 3 tuần. Tiêu chảy sẽ giảm dần trong các chu kỳ kế tiếp.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của platinum siêu lọc, biểu thị hỗn hợp của tất cả thành phần không gắn kết với protein, gồm các loại platinum hoạt động hay không hoạt động, hai giờ sau khi tiêm truyền oxaliplatin với liều 130 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần từ 1 đến 5 chu kỳ được nêu trong bảng dưới đây :

Huyết tương siêu lọc	C <sub>max</sub> (mg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> mg/ml.h	AUC <sub>0-inf</sub> mg/ml.h	T <sub>1/2 a</sub> (h)	T <sub>1/2 b</sub> (h)	T <sub>1/2 xy</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	Cl (l/h)
Trung bình	1,21	2	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
SD	0,10		2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Giá trị trung bình AUC<sub>0-48</sub>, C<sub>max</sub> được tính vào chu kỳ 5

Giá trị trung bình AUC<sub>0-inf</sub>, V<sub>ss</sub>, Cl được tính vào chu kỳ 1

T<sub>1/2</sub> là giá trị trung bình của tất cả các chu kỳ được tính bằng cách dùng phân tích chia ngắn

Vào cuối giờ thứ 2 của tiêm truyền, 15% platinum đã dùng xuất hiện trong tuần hoàn, còn lại

85% nhanh chóng được phân bố vào các mô hay được thải trừ trong nước tiểu. Do gắn kết không hồi phục với hồng cầu và protein huyết tương nên thời gian bán hủy của thuốc gắn liền với vòng chu chuyển tự nhiên của hồng cầu và albumin huyết tương. Không có hiện tượng tích tụ thuốc sau khi dùng liều 85 mg/m<sup>2</sup> mỗi 2 tuần hay 130 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần và trạng thái ổn định đạt được từ chu kỳ thứ nhất. Sự khác biệt trong và giữa các cá thể nhìn chung là thấp. Sinh chuyển hóa in vitro là kết quả của thoái biến không qua men và không có bằng chứng về sự tham gia của cytochrome P<sub>450</sub> đối với sự chuyển hóa vòng diaminocyclohexane (DAHC). Oxaliplatin trải qua sự chuyển hóa ở hầu hết bệnh nhân và vào cuối giờ thứ 2 không còn thấy thuốc chưa được chuyển hóa trong huyết thanh siêu lọc. Sau đó, một số chất sinh chuyển hóa gây độc tế bào là monochloro, dichloro và diaquo DAHC platinum được phân lập trong tuần hoàn cùng với một số chất kết hợp bất hoạt. Platinum được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, sự thanh thải chủ yếu là trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc. Đến ngày thứ 5, gần 54% của tổng liều được tìm thấy trong nước tiểu và < 3% trong phân. Có hiện tượng giảm có ý nghĩa độ thanh thải từ 17,6+/-2,18l/h xuống 9,95+/-1,91 l/h trong trường hợp suy thận cùng với hiện tượng giảm có ý nghĩa thể tích phân phối từ 330+/-40,9 xuống 241+/-36,11. Ảnh hưởng của suy thận nặng lên độ thanh thải platinum chưa được xác định

### **CHỈ ĐỊNH**

Oxaliplatin được khuyến dùng như liệu pháp hàng đầu để điều trị ung thư đại-trực tràng có di căn bằng cách kết hợp với 5-fluorouracil và folinic acid.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Chống chỉ định dùng trên bệnh nhân quá mẫn với oxaliplatin.
- Đang cho con bú.
- Suy tủy : bạch cầu đa nhân trung tính dưới  $2 \times 10^9/l$  và/hay tiểu cầu  $< 100 \times 10^9/l$ .
- Bệnh thần kinh ngoại biên có rối loạn chức năng trước khi dùng liệu trình đầu tiên.
- Suy thận nặng: độ thanh thải của creatinine  $< 30$  ml/phút.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Oxaliplatin chỉ được dùng trong các chuyên khoa ung thư học và nên được tiêm truyền dưới sự theo dõi của các bác sĩ chuyên khoa ung thư.
- Oxaliplatin không thấy gây ra độc tính trên thận. Tuy nhiên do những giới hạn thông tin về mức độ an toàn trên bệnh nhân bị suy thận vừa, việc dùng thuốc chỉ nên được xem xét đến sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ mang lại cho bệnh nhân. Khi quyết định dùng thuốc phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận và điều chỉnh tùy theo độc tính gây ra.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với các thành phần platinum nên được theo dõi các triệu chứng dị ứng. Trong trường hợp có những phản ứng giống dị ứng với oxaliplatin, phải ngưng dùng thuốc ngay tức thì và triển khai các điều trị triệu chứng thích hợp.
- Oxaliplatin ít gây ra giộp da nhưng nếu thuốc bị tràn ra ngoài mạch máu phải ngưng tiêm truyền ngay tức thì.

- Độc tính thần kinh của oxaliplatin nên được theo dõi kỹ, đặc biệt khi dùng kết hợp với các thuốc khác cũng có độc tính thần kinh. Khám thần kinh nên được thực hiện trước và sau mỗi đợt sử dụng. Những bệnh nhân bị loạn cảm giác vùng hầu họng (xem mục "Tác dụng ngoại ý") trong lúc hay trong vòng 2 giờ sau tiêm truyền thì lần tiêm truyền kế tiếp nên được cho trên 6 giờ. Nếu các triệu chứng thần kinh (loạn cảm, dị cảm) xảy ra, liều điều chỉnh của oxaliplatin sẽ dùng sau đó nên tùy thuộc vào mức độ kéo dài và độ nặng của các triệu chứng này :
  - nếu triệu chứng cuối cùng kéo dài trên 7 ngày và gây khó chịu giảm liều từ 85 mg/m<sup>2</sup> xuống còn 65 mg/m<sup>2</sup>.
  - nếu dị cảm không gây rối loạn chức năng kéo dài đến chu kỳ tiếp theo, liều oxaliplatin giảm từ 85 mg/m<sup>2</sup> xuống 65 mg/m<sup>2</sup>.
  - nếu dị cảm kèm rối loạn chức năng tồn tại đến chu kỳ tiếp theo phải ngưng điều trị.
  - nếu các triệu chứng cải thiện sau khi ngưng thuốc thì nên xem xét dùng trở lại.
- Dự phòng độc tính dạ dày ruột biểu hiện bằng nôn và buồn nôn bằng liệu pháp chống nôn.
- Khi độc tính huyết học xảy ra (bạch cầu đa nhân < 1,5x10<sup>9</sup>/l hay tiểu cầu < 50x10<sup>9</sup>/l), nên trì hoãn đợt điều trị mới cho đến khi các dấu hiệu huyết học trở về các giá trị chấp nhận được. Nên làm công thức máu kể cả công thức bạch cầu trước mỗi lần điều trị.
- Khi oxaliplatin dùng kết hợp với 5-fluorouracil (có hay không có acid folic), điều chỉnh liều thông thường của 5-fluorouracil nên kết hợp với mức độc tính. Nếu độc tính là độ 4 tiêu chảy của WHO, độ 3-4 giảm bạch cầu (bạch cầu < 1,0 x10<sup>9</sup>/l), độ 3-4 giảm tiểu cầu (tiểu cầu < 50x10<sup>9</sup>) liều của oxaliplatin phải giảm đi 25% cùng với giảm liều của 5-fluorouracil.

#### **Lái xe và điều khiển máy móc :**

Không có dữ kiện.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cho đến nay vẫn chưa có thông tin gì về độ an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai. Dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng, dường như oxaliplatin có thể gây tử vong và/hay quái thai trên bào thai người với liều điều trị, do vậy không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc nếu phải sử dụng thì phải cân nhắc giữa lợi ích mang lại và nguy cơ trên bào thai và phải có sự chấp thuận của bệnh nhân.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trên những bệnh nhân dùng đơn liều 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin ngay trước khi dùng 5-fluorouracil, không làm thay đổi mức độ nguy cơ của 5-fluorouracil. In vitro, không có hiện tượng cạnh tranh gắn kết với protein huyết tương với các chất sau : erythromycin, salicylat, granisetron, paclitaxel và sodium valproat.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý của oxaliplatin được báo cáo qua các nghiên cứu lâm sàng trong điều trị ung thư đại-trực tràng di căn được phân tích trên 244 bệnh nhân được điều trị đơn liệu pháp và gần 1500 bệnh nhân được điều trị phối hợp với 5-fluorouracil.

Huyết học : oxaliplatin khi dùng đơn liệu pháp (130mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần) gây ra ít độc tính huyết học độ 3-4

Oxaliplatin đơn liệu pháp	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4
Thiếu máu (% bệnh nhân)	64	3	< 1
Giảm bạch cầu (% bệnh nhân)	15	2	< 1
Giảm tiểu cầu (% bệnh nhân)	41	2	< 1

Tỷ lệ giảm bạch cầu và tiểu cầu sẽ nặng hơn khi kết hợp cùng lúc với 5-fluorouracil và folic acid hơn là khi kết hợp riêng rẽ với từng loại thuốc trên.

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil	85 mg/m <sup>2</sup> mỗi 2 tuần		
	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4
Thiếu máu (% bệnh nhân)	83	4	< 1
Giảm bạch cầu (% bệnh nhân)	66	25	13
Giảm tiểu cầu (% bệnh nhân)	76	3	< 1

Hệ tiêu hóa : Khi dùng đơn liệu pháp, oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần) buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Trong phần lớn trường hợp các triệu chứng này không nặng.

Oxaliplatin đơn liệu pháp	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4
Nôn, buồn nôn (% bệnh nhân)	69	12	2
Tiêu chảy (% bệnh nhân)	41	4	< 1
Viêm niêm mạc (% bệnh nhân)	4	< 1	< 1
Bất thường chức năng gan (% bệnh nhân)	46	10	2

Dự phòng và/hay điều trị các triệu chứng này bằng các liệu pháp chống nôn. Khi dùng oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil (có kèm hay không folic acid), tần xuất và mức độ nặng của tiêu chảy và viêm niêm mạc gia tăng có ý nghĩa so với khi dùng 5-fluorouracil một mình.

Oxaliplatin kết hợp với 5-fluorouracil	85 mg/m <sup>2</sup> mỗi 2 tuần		
	Mọi mức độ	Độ 3	Độ 4
Nôn/buồn nôn (% bệnh nhân)	71	11	1
Tiêu chảy (% bệnh nhân)	58	7	3
Viêm niêm mạc	42	7	1

Mức độ tăng ở độ 1-2 của men gan thường thấy trong lúc điều trị với oxaliplatin. Trong các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên kết hợp giữa 5-fluorouracil và folinic acid với sự kết hợp với 5-fluorouracil, folinic acid và oxaliplatin, tỷ lệ gia tăng men gan ở mức độ 3-4 tương tự nhau ở hai nhóm

Hệ thần kinh trung ương : độc tính giới hạn theo liều của oxaliplatin là độc tính thần kinh. Độc tính này bao gồm các bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên như loạn cảm và/hay dị cảm đầu chi có kèm hay không cảm giác vọp bẻ, thường khởi phát do lạnh. Các triệu chứng này xuất hiện trên 85% đến 95% bệnh nhân điều trị. Thời gian tồn tại của các triệu chứng này, thường là giảm đi giữa các lần điều trị, gia tăng theo số chu kỳ điều trị. Xuất hiện đau và/hay rối loạn chức năng- phụ thuộc vào thời gian của các triệu chứng -là chỉ định điều chỉnh liều hay thậm chí ngưng thuốc. Các rối loạn chức năng nêu trên bao gồm khó thực hiện các cử động tinh tế và có thể là hậu quả của giảm cảm giác. Nguy cơ xuất hiện các rối loạn chức năng với liều cộng dồn 800 mg/m<sup>2</sup> (nghĩa là 10 chu kỳ) là < 15%. Các dấu hiệu và triệu chứng thần kinh sẽ cải thiện khi ngưng điều trị trong phần lớn trường hợp. Một hội chứng cấp tính do rối loạn cảm giác vùng hầu họng đã được ghi nhận khi điều trị với oxaliplatin với tỉ lệ 1-2%. Hội chứng này nhìn chung thường xuất hiện trong vòng vài giờ khi khởi đầu điều trị nhất là khi bị lạnh. Hội chứng này biểu hiện bằng cảm giác chủ quan như rối loạn ngôn ngữ, khó thở mà không có bất kỳ bằng chứng khách quan nào về rối loạn hô hấp (thiếu oxy, co thắt họng, co thắt phế quản). Co thắt hàm, bất thường cảm giác vùng lưỡi có thể xảy ra sau loạn vận ngôn và cảm giác nặng ngực cũng đã được quan sát thấy. Mặc dù các thuốc kháng histamin và thuốc giãn phế quản được sử dụng trong các trường hợp này, các dấu hiệu và triệu chứng trên nhanh chóng hồi phục ngay cả khi không điều trị. Kéo dài thời gian tiêm truyền ở chu kỳ sau sẽ làm giảm tỷ lệ của các hội chứng này. Các triệu chứng khác như mất phản xạ gân cơ và dấu hiệu Lhermitte's cũng được quan sát thấy khi điều trị bằng oxaliplatin.

Phản ứng dị ứng : không thường gặp, đi từ nổi mẩn đến sốc dị ứng đã được mô tả với các dẫn xuất platinum. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng kiểu dị ứng xuất hiện trên 0.5%



bệnh nhân điều trị với oxaliplatin.

Độc tính khác : độc tính tai < 1%. Các rối loạn chức năng thận : 3% bệnh nhân điều trị với < 1% bệnh nhân bất thường ở độ 3-4. Qua các nghiên cứu lâm sàng và sau marketing, không thấy rối loạn nhịp thất với oxaliplatin. Khi kết hợp với 5-fluorouracil, sốt ở mức độ vừa nhận thấy trên 36% bệnh nhân. Hơn nữa, có 23% bệnh nhân bị nhiễm trùng ở mức độ 1-2. Sốt do giảm bạch cầu xảy ra < 2% bệnh nhân. Rụng tóc mức độ vừa : 2% bệnh nhân dùng đơn liệu pháp không gia tăng khi kết hợp với 5-fluorouracil so với khi dùng 5-fluorouracil một mình. Giảm thị giác thoáng qua gặp < 0,1% bệnh nhân.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc chỉ dùng cho người lớn.

**Liều dùng :** Liều khuyến cáo của Eloxatine như là liệu pháp hàng đầu là 85 mg/m<sup>2</sup> cơ thể đường tĩnh mạch mỗi 2 tuần. Liều dùng nên được điều chỉnh theo độ dung nạp. Phải luôn luôn dùng oxaliplatin trước fluoropyrimidines. Oxaliplatin tiêm truyền tĩnh mạch 2-6 giờ trong 250-500 ml dung dịch glucose 5%. Oxaliplatin chủ yếu được dùng kết hợp với 5-fluorouracil liều cơ bản. Cho một liệu trình điều trị mỗi 2 tuần, phác đồ kết hợp dùng 5-fluorouracil liều nạp và truyền tĩnh mạch liên tục nên được sử dụng.

Đối tượng đặc biệt :

Suy thận : oxaliplatin không được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (xem "Chống chỉ định"). Trên bệnh nhân suy thận vừa, nên khởi đầu điều trị với liều thông thường. Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận nhẹ.

Suy gan : oxaliplatin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng. Người ta không nhận thấy việc gia tăng độc tính do oxaliplatin trên những bệnh có rối loạn chức năng gan qua các xét nghiệm về chức năng gan. Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân có bất thường chức năng gan qua xét nghiệm trong quá trình diễn tiến lâm sàng.

Người già : không thấy tăng độc tính nặng khi dùng oxaliplatin như là đơn liệu pháp hay khi kết hợp với 5-fluorouracil trên những bệnh nhân trên 65 tuổi. Như vậy là không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân già.

**Cách dùng :** Nên dùng oxaliplatin tiêm truyền tĩnh mạch. Không cần bù nước khi dùng oxaliplatin. Oxaliplatin pha trong 250-500 ml dung dịch glucose 5% tiêm truyền qua đường tĩnh mạch ngoại biên hay tĩnh mạch trung tâm trong 2-6 giờ. Luôn tiêm truyền oxaliplatin trước khi dùng 5-fluorouracil. Khi thuốc bị thoát ra ngoài mạch phải ngưng tiêm truyền ngay tức thì. Oxaliplatin phải được pha loãng trong dung dịch dùng pha loãng trước khi sử dụng.

### **QUÁ LIỀU**

Không có antidote của oxaliplatin. Trong trường hợp quá liều, các tác dụng phụ có thể trầm trọng hơn. Theo dõi các thông số huyết học và điều trị triệu chứng.

### **BẢO QUẢN**

Dung dịch sau khi hòa trộn ổn định về mặt hóa lý trong 48 giờ ở 2-8°C và 30°C. Tuy nhiên về

mặt vi sinh, sau khi hòa trộn nên được pha loãng vào dịch truyền để dùng ngay. Nếu chưa được sử dụng ngay thì dung dịch này phải được bảo quản ở 2-8°C không quá 24 giờ. Dung dịch thuốc sau khi đã pha vào chai dịch truyền nên được dùng ngay.

Quan sát kỹ lọ thuốc trước khi dùng. Chỉ khi thấy lọ thuốc trong suốt không có cặn thì mới sử dụng.

## 186. ENANTONE LP 3,75 mg

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên nang đông khô và dung môi pha tiêm (dưới da hay bắp) có tác dụng kéo dài : lọ thuốc bột + ống dung môi (2 ml) - Bảng A.

THÀNH PHẦN

Bột :

cho 1 lọ	
Leuproréline	3,75 mg
Tá dược : gélatine, copolymère của acide DL-lactique và acide glycolique, D-mannitol.	

Dung dịch :

cho 1 ống	
Carboxymethylcellulose sodium	10 mg
D-Mannitol	100 mg
Polysorbate 80	2 mg
Nước cất pha tiêm vừa đủ	2 ml

**DƯỢC LỰC**

Liệu pháp nội tiết ; chất tương tự hormone làm giải phóng gonadotropin (GnRH). Leuproréline

là một nonapeptide tổng hợp, là chất tương tự của GnRH tự nhiên.

Các nghiên cứu được thực hiện trên người cũng như trên thú vật đã cho thấy rằng sau khi có một sự kích thích ban đầu, dùng kéo dài leuproréline sẽ ức chế sự bài tiết của tuyến sinh dục, làm giảm sự bài tiết testostérone của tuyến sinh dục nam và estradiol của tuyến sinh dục nữ. Thuốc gây thoái biến các mô chịu ảnh hưởng của nội tiết tố, kể cả các mô của khối u trong ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú, cũng như trong lạc nội mạc tử cung. Tác dụng này có thể hồi phục lại khi ngưng điều trị.

Sau một số nghiên cứu trên thú vật, người ta cho rằng thuốc còn tác động theo cơ chế khác như sau : thuốc tác động trực tiếp lên các tuyến sinh dục bằng cách làm giảm sự nhạy cảm của các thụ thể hướng sinh dục.

Ở người, sau khi dùng liều đầu tiên, sẽ có một sự tăng thoáng qua sự phóng thích của LH và FSH, điều này dẫn đến hệ quả là đầu tiên sẽ làm tăng nồng độ các stéroide sinh dục (như testostérone và dihydrotestostérone ở nam giới và estradiol ở phụ nữ) và sau đó nồng độ của LH và FSH sẽ giảm dẫn đến nồng độ của testostérone thấp hơn mức độ khi cắt bỏ tinh hoàn ở nam giới và nồng độ estradiol giảm thấp hơn mức độ sau mãn kinh ở nữ giới, trong từ 3 đến 4 tuần.

Ở trẻ em, tác dụng ức chế các hoạt động sinh dục của tuyến yên được biểu hiện, ở cả hai giới tính, qua việc ức chế sự bài tiết estradiol hay testostérone, làm giảm nồng độ đỉnh của LH và cải thiện tương quan giữa chiều cao và trọng lượng xương. Việc kích thích tuyến sinh dục vào lúc đầu có thể gây xuất huyết sinh dục nhẹ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi tăng trong 2 ngày đầu do hoạt chất được giải phóng nhanh từ các vi nang, nồng độ trong huyết tương sẽ giảm và ổn định trong khoảng 0,3 đến 0,5 ng/ml trong vòng 1 tháng.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị ung thư tuyến tiền liệt có di căn.
- Điều trị dậy thì sớm (trước 8 tuổi ở trẻ nữ và trước 10 tuổi ở trẻ nam).
- Lạc nội mạc tử cung ở cơ quan sinh dục và ngoài cơ quan sinh dục (từ giai đoạn I đến giai đoạn IV).

Kinh nghiệm lâm sàng về điều trị lạc nội mạc tử cung được giới hạn ở phụ nữ từ 18 tuổi trở lên. Thời gian điều trị được giới hạn trong vòng 6 tháng (xem phần Tác dụng ngoại ý).

Không nên lặp lại một đợt điều trị thứ hai với Enantone hay với một thuốc tương tự GnRH khác.

- Điều trị ung thư vú có di căn lệ thuộc vào nội tiết tố ở phụ nữ trước giai đoạn mãn kinh khi cần phải ngưng chức năng của buồng trứng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với GnRH, với các chất tương tự GnRH hay với một trong các thành phần của thuốc.
- Xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai hay cho con bú : xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

### **Chú ý đề phòng :**

- Ung thư tuyến tiền liệt :

Khi bắt đầu điều trị : một vài trường hợp cá biệt được ghi nhận là có nặng lên, thường chỉ tạm thời, các triệu chứng lâm sàng (nhất là đau xương) được ghi nhận khi bắt đầu điều trị. Do đó cần phải theo dõi chặt chẽ trong các tuần lễ đầu điều trị, nhất là ở những bệnh nhân bị tắc các đường bài tiết và ở những bệnh nhân bị di căn cột sống (xem phần Tác dụng ngoại ý). Tương tự, cần phải cân nhắc kỹ khi điều trị cho những bệnh nhân có các dấu hiệu báo hiệu bị chèn ép tủy. Trong thời gian đầu điều trị đã ghi nhận thấy có tăng tạm thời các phosphatase acide.

- Lạc nội mạc tử cung và ung thư vú có di căn :

Trước khi kê toa cần phải kiểm tra chắc chắn là bệnh nhân không có thai.

Như với tất cả các chất tương tự GnRH khác, nên theo dõi những bệnh nhân có dấu hiệu bị loãng xương khi điều trị kéo dài.

- Ung thư vú có di căn :

Trong thời gian đầu điều trị ung thư vú, cũng như với các chất tương tự GnRH khác, các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh có thể tạm thời tăng lên, có thể cần được điều trị triệu chứng.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Ung thư tuyến tiền liệt :

- Nên theo dõi định kỳ nồng độ testostérone trong máu và phải không được vượt quá 1 ng/ml.

- Việc đáp ứng với điều trị có thể được đánh giá trên xương bằng xét nghiệm chụp lớp lách và (hoặc) chụp X quang trực động ; ở tuyến tiền liệt, việc đáp ứng sẽ được đánh giá (ngoài các kiểm tra lâm sàng và khám qua trực tràng) bằng siêu âm và/hoặc phương pháp chụp X quang trực động.

Lạc nội mạc tử cung :

Dùng đều đặn mỗi 4 tuần Enantone 3,75 mg tác dụng kéo dài sẽ gây vô kinh do thiếu năng sinh dục. Nếu xảy ra băng huyết trong thời gian điều trị là có bất thường, cần phải kiểm tra nồng độ estradiol trong huyết tương và nếu nồng độ này dưới 50 pg/ml, cần kiểm tra xem có một sang thương thực thể nào hay không.

Trường hợp dùng kéo dài, nên theo dõi khối lượng xương để ngừa trường hợp bị loãng xương (xem phần Tác dụng ngoại ý).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :** Không dùng thuốc khi có thai. Trước khi bắt đầu điều trị cần phải khám chắc chắn rằng bệnh nhân không có thai.

Các thông tin có liên quan đến các chất tương tự GnRH khi dùng trong thai kỳ như sau :

- Ở thú vật, các thử nghiệm không cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai. Do không có tác dụng gây quái thai trên thú vật, người ta không nghĩ rằng thuốc có thể có nguy cơ gây dị dạng trên người. Thực tế cho đến nay, các chất thuốc gây dị dạng trên người đều có gây quái thai

trên thú vật trên các nghiên cứu được thực hiện trên cả thú vật và người.

- Trên lâm sàng, dùng các chất giống GnRH trên những dân số có giới hạn phụ nữ có thai không thấy có tác dụng gây dị dạng nào hay độc tính đặc biệt trên phôi được ghi nhận cho đến nay.

Tuy nhiên, cần phải thực hiện thêm nhiều nghiên cứu bổ sung để theo dõi các hậu quả có thể xảy ra khi dùng thuốc trên phụ nữ có thai.

Do đó nếu phụ nữ đang được điều trị mà phát hiện có thai thì phải ngưng thuốc ngay.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Do còn thiếu dữ liệu về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ và các tác dụng có thể xảy ra khi trẻ bú mẹ, không được sử dụng thuốc này nếu cho con bú.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Ung thư tuyến tiền liệt :

Khởi đầu điều trị (xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) : đôi khi có thể làm nặng lên các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng (đặc biệt là đau xương). Một vài trường hợp làm nặng lên chứng huyết niệu đã bị trước đó, hoặc gây tắc đường tiểu, cảm giác yếu ớt hoặc gây dị cảm các chi dưới đã được ghi nhận đối với một số chất tương tự GnRH khác.

Các biểu hiện này thường là tạm thời, sẽ tự khỏi sau 1 đến 2 tuần vẫn tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, khả năng xảy ra cơn kịch phát tạm thời các triệu chứng kéo dài trong các tuần lễ điều trị đầu, cần phải được thận trọng lưu ý ở những bệnh nhân bị đe dọa xảy ra rối loạn thần kinh hay ở những người bị tắc nghẽn đường tiểu.

Trong thời gian điều trị, tác dụng ngoại ý thường gặp là bùng mặt. Ngoài ra, còn ghi nhận : bất lực, giảm kích thích của tinh hoàn, nôn, mửa, phù các chi, đau toàn thân.

Với các chất tương tự GnRH khác, một số tác dụng ngoại ý sau được ghi nhận : sốt, nôn, mửa, phát ban ở da, ngứa (khoảng 3 đến 4%) ; yếu ớt ở các chi dưới, chóng mặt, khó thở (dưới 2%) ; nhức đầu, đánh trống ngực, tiêu chảy, táo bón, rối loạn thị giác, trầm cảm, chán ăn, ra mồ hôi ban đêm, mồ hôi lạnh, rụng tóc, ngủ gật (dưới 1%).

- Dậy thì sớm :

Có thể xảy ra các xuất huyết nhẹ ở đường sinh dục sau mũi tiêm đầu tiên ở trẻ gái, chỉ khi nào triệu chứng kéo dài trên 1 tháng mới phải dùng đến các thuốc cầm lại.

- Lạc nội mạc tử cung :

Các tác dụng ngoại ý như bùng mặt, nhức đầu, thay đổi dự năng, khô âm đạo, tính khí không ổn định, đau cơ, giảm thể tích vú, thay đổi mật độ xương (dùng thuốc kéo dài có thể làm mất xương, là nguyên nhân dẫn đến loãng xương).

- Ung thư vú có di căn :

Các tác dụng ngoại ý thường gặp có liên quan đến tác động dược lý của thuốc : bùng mặt, ra nhiều mồ hôi.

Hiếm khi gây tăng calci huyết cũng như đối với các thuốc tương tự GnRH khác trong thời gian điều trị cho những bệnh nhân có di căn ở xương.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

- Ung thư tuyến tiền liệt có di căn :

Tiêm dưới da hay tiêm bắp một mũi, lặp lại mỗi 4 tuần.

- Dây thì sớm :

Tiêm dưới da hay tiêm bắp 3,75 mg lặp lại mỗi 4 tuần. Đối với trẻ em có trọng lượng dưới 20 kg, liều dùng là 1,88 mg, hay là phân nửa thể tích của hỗn dịch sau khi pha một lọ thuốc bột trong 2 ml dung môi.

- Lạc nội mạc tử cung :

Bắt đầu điều trị vào ngày thứ năm của chu kỳ.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp một mũi, lặp lại mỗi 4 tuần.

Thời gian điều trị : lạc nội mạc tử cung dù ở mức độ như thế nào cũng được điều trị tối đa trong 6 tháng.

- Ung thư vú có di căn :

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp một mũi, lặp lại mỗi 4 tuần.

**THỂ THỨC THAO TÁC**- Đặt ngón cái lên vạch xanh của ống dung môi và bẻ ống.

- Dùng bơm tiêm để rút dung môi trong ống ra và bơm vào trong lọ bột để pha thành hỗn dịch. Dung môi này được bào chế riêng cho Enantone LP 3,75 mg, không được thay bằng một dung môi khác.

- Lắc kỹ hỗn dịch, tránh tạo bọt.

- Rút toàn bộ hỗn dịch sau khi pha vào bơm tiêm.

- Hỗn dịch sau khi pha được tiêm ngay, sử dụng loại kim tiêm dưới da hoặc bắp.

## 187. ENDOXAN

ASTA MEDICA

c/o ZUELLIG

viên bao 50 mg : hộp 50 viên - Bảng A.

bột pha tiêm 200 mg : hộp 50 lọ - Bảng A.

bột pha tiêm 500 mg : hộp 1 lọ - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cyclophosphamide monohydrate	53,5 mg

tính theo : Cyclophosphamide khan	50 mg
-----------------------------------	-------

cho 1 lọ	
Cyclophosphamide monohydrate	213,8 mg
tính theo : Cyclophosphamide khan	200 mg

cho 1 lọ	
Cyclophosphamide monohydrate	534,5 mg
tính theo : Cyclophosphamide khan	500 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Endoxan được sử dụng trong chương trình đa hóa trị liệu hay đơn trị liệu trong :

Các bệnh bạch cầu :

Bệnh bạch cầu dòng lympho bào và dòng tủy bào cấp hay mãn.

U hạch ác tính :

Bệnh Hodgkin, ung thư hạch không Hodgkin, u tương bào.

U tạng đặc ác tính có di căn và không di căn :

Ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, sarcoma Ewing.

Các bệnh tự miễn tiến triển :

Như viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp do vẩy nến, Lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm mạch máu hệ thống (kèm hội chứng thận hư), một số thể viêm cầu thận (kèm hội chứng thận hư), bệnh nhược cơ nặng, thiếu máu tán huyết tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh.

Điều trị ức chế miễn dịch trong ghép tạng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Endoxan không nên sử dụng ở những bệnh nhân sau :

- Được biết có quá mẫn cảm với cyclophosphamide.
- Chức năng tủy xương bị suy giảm trầm trọng (đặc biệt ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc độc tế bào và/hoặc xạ trị).
- Viêm bàng quang.
- Tắc nghẽn đường dẫn tiểu.
- Nhiễm trùng giai đoạn hoạt động.

- Có thai và cho con bú (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trong quá trình điều trị với Endoxan, nếu viêm bàng quang kèm tiểu máu vi thể hay đại thể xuất hiện, nên ngưng điều trị Endoxan cho đến khi bình thường hóa nước tiểu.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trước khi bắt đầu điều trị, cần loại trừ hay điều chỉnh các tắc nghẽn đường dẫn tiểu, viêm bàng quang, nhiễm trùng và rối loạn điện giải.

Nói chung, Endoxan, giống như các thuốc kim tế bào khác, cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân lớn tuổi và ở những bệnh nhân đã được xạ trị trước đó.

Cũng cần thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu, như các bệnh nhân bị đái tháo đường, suy gan hay suy thận mãn tính.

Cần chú ý cho thuốc chống nôn ói đúng lúc và vệ sinh răng miệng kỹ càng.

Chỉ định làm công thức máu đều đặn trong quá trình điều trị : cách 5-7 ngày khi khởi đầu điều trị, cách 2 ngày trong trường hợp bạch cầu giảm  $< 3000/\text{mm}^3$ , có thể thử hàng ngày. Kiểm tra mỗi 2 tuần thường đủ trong trường hợp điều trị lâu dài. Phải kiểm tra đều đặn hồng cầu trong cặn lắng nước tiểu.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc :

Do khả năng có các tác dụng phụ khi dùng cyclophosphamide, như buồn nôn, ói mửa có thể dẫn đến suy giảm tuần hoàn, người thầy thuốc tùy từng người mà quyết định bệnh nhân có thể lái xe hay điều khiển máy móc hay không.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Điều trị với cyclophosphamide có thể gây ra các bất thường kiểu di truyền ở nam và nữ.

Trong trường hợp phải chỉ định dùng thuốc vì sự sống còn của bệnh nhân ngay trong 3 tháng đầu của thai kỳ, cần phải đi khám để xem xét có cần thiết phải phá thai hay không.

Sau 3 tháng đầu tiên của thai kỳ, nếu điều trị không thể trì hoãn được và bệnh nhân vẫn mong muốn giữ thai, có thể tiến hành hóa trị liệu sau khi thông báo cho bệnh nhân nguy cơ sinh quái thai có thể có dù ít.

Phụ nữ không được có thai trong thời gian trị liệu. Nếu vẫn có thai trong thời gian điều trị thuốc, bệnh nhân cần đi khám di truyền học.

Vì cyclophosphamide đi vào sữa mẹ, nên các bà mẹ không được cho con bú trong lúc điều trị thuốc.

Đàn ông được điều trị bằng Endoxan cần được thông báo về việc dự trữ tinh trùng trước khi điều trị.

Thời gian tránh thụ thai ở phụ nữ và đàn ông sau khi kết thúc hóa trị liệu phụ thuộc vào tiên lượng của bệnh tiên phát và phụ thuộc vào mức độ mong muốn có con của bệnh nhân.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng làm hạ đường huyết của sulfonil urea có thể bị tăng lên, cũng như tác động ức chế



tủy sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với allopurinol hay hydrochlorothiazide.

Điều trị trước hay đồng thời phenobarbital, phenytoin, benzodiazepines hay chloral hydrate ảnh hưởng đến khả năng tăng dẫn nhập men gan từ ty thể.

Chủng ngừa đồng thời vaccin cúm với dùng các thuốc ức chế miễn dịch sẽ dẫn đến giảm đáp ứng với vaccin. Nếu dùng đồng thời các thuốc dẫn cơ gây khử cực (như succinylcholine halogenide), ngưng thở kéo dài có thể xảy ra xuất phát từ sự giảm nồng độ pseudocholinesterase.

Việc dùng đồng thời chloramphenicol dẫn đến kéo dài thời gian bán hủy của cyclophosphamide và làm trì hoãn chuyển hóa.

Điều trị đồng thời với anthracycline và pentostatin sẽ làm tăng khả năng gây độc tính lên tim của cyclophosphamide. Việc tăng tác dụng độc trên tim cũng xảy ra sau khi xạ trị vùng tim trước đó.

Dùng đồng thời với indomethacin cũng cần phải rất cẩn thận, vì ngộ độc thuốc cấp tính đã được thấy trong một ca riêng lẻ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bệnh nhân điều trị với Endoxan có thể gặp các tác dụng phụ liệt kê dưới đây, phụ thuộc vào liều và hầu hết các trường hợp đều có thể phục hồi được :

Các tác dụng phụ về huyết học :

Trong mọi trường hợp đều phải lưu ý đến các tác dụng sau :

- Giảm bạch cầu kèm theo nguy cơ nhiễm trùng đe dọa sống còn.
- Giảm tiểu cầu kèm tăng nguy cơ xuất huyết.
- Thiếu máu kèm giảm Hemoglobine trên 2 g/100 ml so với giá trị ban đầu.

Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường giảm thấp nhất vào 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị và hồi phục trong vòng 3 đến 4 tuần.

Việc phối hợp điều trị với 1 thuốc ức chế tủy khác có thể cần phải điều chỉnh liều. Nên tham khảo các bảng điều chỉnh liều thuốc độc tế bào theo công thức máu vào lúc bắt đầu chu kỳ điều trị và điều chỉnh liều thấp nhất thuốc kìm tế bào.

Các tác dụng phụ về tiêu hóa :

- Thường có buồn nôn và ói mửa.
- Hiếm khi có chán ăn, tiêu chảy, táo bón và viêm miệng.

Viêm đại tràng xuất huyết và loét niêm mạc miệng được ghi nhận các ca riêng lẻ.

Đường niệu sinh dục :

Viêm bàng quang do điều trị Endoxan là tác dụng phụ thường gặp đòi hỏi phải ngưng điều trị.

Sau khi được thải trừ ra nước tiểu, cyclophosphamide và các chuyển hóa chất của chúng dẫn đến những thay đổi tại bàng quang, như phù thành bàng quang, xuất huyết dưới niêm mạc đường niệu, viêm mô kẽ kèm xơ hóa, và có thể làm cứng thành bàng quang. Viêm bàng quang lúc đầu và vô trùng, nhưng có thể có sự xâm nhập thứ phát của vi trùng sau đó. Viêm bàng

quang xuất huyết kèm tử vong sau đó đã được ghi nhận trong một số ca riêng lẻ. Tổn thương thận (đặc biệt khi có kèm bệnh sử suy chức năng thận) là một tác dụng phụ hiếm sau khi dùng liều cao.

Lưu ý : Điều trị với Uromitexan và truyền nhiều nước có thể làm giảm đáng kể tần suất và độ nặng của các tác dụng phụ độc cho đường tiêu.

Độc tính cho gan :

Trong một số hiếm các trường hợp, tổn thương chức năng gan đã được ghi nhận, thể hiện bằng sự tăng các thông số cận lâm sàng tương ứng (SGOT, SGPT, phosphatase kiềm, bilirubin).

Tác dụng lên hệ tim mạch :

Bệnh cơ tim thứ phát do các thuốc độc tế bào gây ra đặc biệt được ghi nhận sau khi dùng cyclophosphamide liều cao (120-240 mg/kg thể trọng). Hơn nữa, đó là các dấu hiệu chỉ điểm sự tăng độc tính lên tim của cyclophosphamide sau khi đã có xạ trị trước đó ở vùng tim và dùng đồng thời anthracycline hay pentostatin.

Các u bướu thứ phát :

Như khi điều trị với thuốc độc tế bào nói chung, điều trị với cyclophosphamide sẽ kéo theo nguy cơ bị các u bướu thứ phát và được xem như là di chứng muộn. Nguy cơ phát triển ung thư đường tiết niệu cũng như các thoái hóa loạn sản tủy tiến triển một phần tới bệnh bạch cầu cấp cũng tăng lên. Các nghiên cứu trên động vật cũng chứng tỏ nguy cơ ung thư bàng quang có thể được giảm đáng kể nhờ sử dụng hợp lý Uromitexan.

Các tác dụng phụ khác :

Hói đầu, một tác dụng phụ thường gặp, thường là hồi phục được. Các trường hợp thay đổi sắc tố ở lòng bàn tay, móng tay và bàn chân cũng được báo cáo.

Ngoài ra, các tác dụng phụ sau cũng được quan sát :

- Suy giảm khả năng sinh tinh trùng - đôi khi bất hồi phục - dẫn đến không có tinh trùng hay giảm tinh trùng kéo dài ; rối loạn phóng noãn bất hồi phục, ít xảy ra, dẫn đến vô kinh.
- Viêm phổi mô kẽ, xơ hóa phổi mô kẽ mãn tính.
- SIADH (hội chứng bài tiết ADH không thích ứng, hội chứng Schwartz-Bartter) với hạ Natri máu ứ nước.
- Viêm da và niêm mạc.
- Các phản ứng quá mẫn cảm, một số ca riêng lẻ tiến triển tới choáng.
- Giảm thị lực tạm thời và các đợt chóng mặt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều lượng phải được điều chỉnh thích ứng với từng bệnh nhân.

Các khuyến cáo liều lượng sau đây chủ yếu áp dụng cho đơn hóa trị liệu với cyclophosphamide. Khi phối hợp với các thuốc kìm tế bào khác có cùng độc tính, việc giảm liều hay kéo dài khoảng trống trị liệu có thể trở nên cần thiết.

Suy thận hay suy gan nặng đòi hỏi phải giảm liều. Giảm liều 25% khi bilirubin huyết thanh từ 3,1

đến 5 mg/100 ml và giảm liều 50% khi độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút được áp dụng như là một khuyến cáo phổ biến. Cyclophosphamide là chất có thể lọc được.

Trừ phi có đơn thuốc chỉ định dùng theo một kiểu khác, các liều lượng sau đây được khuyến cáo :

#### Lọ Endoxan :

- Để điều trị liên tục ở người lớn và trẻ em : 3 đến 6 mg/kg thể trọng mỗi ngày (tương ứng với 120 đến 240 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể).

- Để điều trị gián đoạn : 10 đến 15 mg/kg thể trọng (tương ứng với 400 đến 600 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể) với khoảng cách 2 đến 5 ngày.

- Để điều trị gián đoạn liều cao, chẳng hạn 20 đến 40 mg/kg thể trọng (tương ứng với 800 đến 1600 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể) và liều cao hơn (chẳng hạn trong điều kiện trước ghép tủy) với khoảng cách 21 đến 28 ngày.

#### Viên bao Endoxan :

Để điều trị liên tục : 1-4 viên bao (50-200 mg) mỗi ngày ; nếu cần có thể dùng nhiều hơn. Nốt nguyên viên thuốc với một ít nước.

Cách cho và thời gian điều trị :

Endoxan phải do bác sĩ chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm chỉ định dùng.

Thời gian điều trị và khoảng cách sẽ tùy thuộc vào chỉ định, kế hoạch hóa trị liệu kết hợp được áp dụng, tổng trạng sức khỏe của bệnh nhân và sự hồi phục công thức máu.

Cần chú ý truyền nước đầy đủ cũng như cho dùng Uroprotector, Uromitexan.

Việc sử dụng và pha chế các thuốc kìm tế bào luôn luôn phải theo đúng với các quy chế thận trọng an toàn được dùng cho việc sử dụng các thuốc độc tế bào.

#### Pha dung dịch tiêm :

Để pha chế một dung dịch đẳng trương, thêm nước tiêm vào nguyên chất như sau :

- Lọ 200 mg : pha với 10 ml nước để tiêm.

- Lọ 500 mg : pha với 25 ml nước để tiêm.

Nước muối sinh lý không được sử dụng để làm dung dịch hòa tan.

Chất thuốc sẽ hòa tan ngay nếu lọ thuốc được lắc mạnh sau khi thêm nước để tiêm vào. Nếu chất thuốc không hòa tan ngay và hoàn toàn, nên dựng đứng lọ thuốc trong vài phút.

Dung dịch có sẵn để cho thuốc đường tĩnh mạch thường được dùng để truyền. Đối với truyền tĩnh mạch thời gian ngắn, dung dịch Endoxan được thêm vào dung dịch Ringer, dung dịch muối hay dextrose với tổng thể tích 500 ml chẳng hạn.

Thời gian truyền có thể thay đổi từ 30 phút đến 2 giờ, tùy thuộc vào thể tích sử dụng.

#### **BẢO QUẢN**

Endoxan không được bảo quản trên +25°C.

Dung dịch đã pha chế phải được sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi pha chế (không được lưu trữ trên +8°C).

Endoxan không được sử dụng sau thời hạn dùng được ghi trên bao bì.

Trong lúc vận chuyển hay bảo quản Endoxan nguyên chất, ảnh hưởng nhiệt độ có thể dẫn đến tan chảy hoạt chất cyclophosphamide. Các lọ chứa các chất đã bị tan chảy có thể dễ dàng phân biệt bằng mắt thường với các lọ chứa hoạt chất còn nguyên vẹn : cyclophosphamide bị tan chảy là một dịch nhầy trong hay hơi vàng (thường thấy ở giai đoạn chuyển tiếp hay ở dạng các giọt nhỏ trong lọ bị hư). Không dùng các lọ chứa hoạt chất đã bị tan chảy để tiêm.  
Để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em.

## 188. ENERVON-C

UNITED LABORATORIES

Viên bao phim : chai 30 viên, 100 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide ascorbique	500 mg
Thiamine	50 mg
Riboflavine	20 mg
Pyridoxine	5 mg
Cyanocobalamine	5 mg
Nicotinamide	50 mg
Calcium pantothénate	20 mg

Phối hợp các vitamine C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, PP, B<sub>5</sub>.

### DƯỢC LỰC

Enervon-C chỉ cần dùng một viên duy nhất trong ngày.

Thuốc hòa tan dễ dàng trong hệ tiêu hóa và phóng thích nhanh chóng hoạt chất cho việc hấp thụ và tuần hoàn đến các cơ quan trong cơ thể.

Viên bao phim Enervon-C cho một tác động hữu hiệu để chống lại các stress.

Thuốc có hàm lượng cao các vitamine nhóm B là những thành phần chủ yếu cần thiết để

chuyển đổi thức ăn thành năng lượng. 500 mg vitamine C trong thành phần thuốc giúp gia tăng sức đề kháng của cơ thể chống lại nhiễm trùng và các stress. Sự phối hợp các thành phần chủ yếu làm gia tăng năng lực tinh thần, nâng cao thể chất và tạo điều kiện thuận lợi cho các hoạt động của não, hệ thần kinh và máu, tăng hoạt động tiêu hóa và bù đắp lại sự thiếu hụt vitamine.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cung cấp cho cơ thể các yếu tố cơ bản cần cho sự tăng trưởng và củng cố hệ thống miễn dịch cơ thể chống lại các stress : trong giai đoạn tăng trưởng, các trường hợp phải cố gắng về thể chất và tinh thần, lúc có thai và lúc nuôi con bú, các rối loạn về tim mạch, dạ dày ruột và gan, các nhiễm trùng cấp tính và mạn tính, cường giáp, tình trạng sốt và ngộ độc, chấn thương, trước và sau khi can thiệp phẫu thuật.

Cung cấp cho cơ thể các vitamine trong trường hợp thiếu do chế độ ăn uống không cân đối, thiếu niên trong giai đoạn tăng trưởng, người già, người nghiện rượu kinh niên, bệnh nhân đái tháo, giai đoạn dưỡng bệnh.

Dự phòng và điều trị trường hợp thiếu vitamine chuyên biệt trong các bệnh thiếu máu, bệnh Sprue, Béri-Béri, Scorbut, bệnh Pellagra, trong và sau khi điều trị bằng X quang, trong trường hợp điều trị kéo dài bằng kháng sinh, thuốc kháng lao...

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 viên/ngày vào buổi sáng.

## **189. ENGERIX-B**

SMITHKLINE BEECHAM

hỗn dịch tiêm bắp 20 mg/ml : lọ 1 ml.

hỗn dịch tiêm bắp 10 mg/0,5 ml : lọ 0,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 liều Engerix-B 20	
Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBV)	20 mg

cho 1 liều Engerix-B 10	
-------------------------	--

Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBV)	10 mg
--	-------

## **TÍNH CHẤT**

Engerix-B, vaccin viêm gan siêu vi B, là một hỗn dịch vô khuẩn chứa kháng nguyên bề mặt chủ yếu của virus viêm gan B đã được làm tinh khiết, sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA và hấp phụ trên hydroxyd nhôm. Kháng nguyên được sản xuất nhờ việc nuôi cấy tế bào nấm men theo công nghệ di truyền (*Saccharomyces cerevisiae*), các tế bào này mang gen qui định kháng nguyên bề mặt chủ yếu của virus viêm gan B (HBV). Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) được tinh chế qua một số công đoạn lý hóa. Khi chưa qua quá trình xử lý hóa học, HBsAg kết tụ một cách tự nhiên thành những tiểu phân hình cầu, đường kính trung bình 20 nm, chứa những polypeptid HBsAg không glycosyl hóa và một khuôn lipid gồm chủ yếu là phospholipid. Những thử nghiệm trên phạm vi rộng đã chứng minh các phần tử này có những tính chất đặc trưng của HBsAg tự nhiên.

Vaccin được tinh khiết hóa cao độ và vượt những tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới đối với vaccin viêm gan B tái tổ hợp. Trong quá trình sản xuất vaccin, không một chất liệu nào từ con người được sử dụng.

## **DƯỢC LỰC**

Engerix-B tạo kháng thể đặc hiệu đối với HBsAg (kháng thể anti-HBs). Hiệu giá kháng thể anti-Hbs trên 10 IU/ l đồng nghĩa với hiệu quả bảo vệ chống nhiễm HBV.

Hiệu quả bảo vệ ở nhóm nguy cơ :

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hiệu quả bảo vệ từ 95% đến 100% đã được chứng minh ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn có nguy cơ.

Ở trẻ sơ sinh có mẹ mang HBeAg dương tính, được chủng ngừa ngay sau sinh theo phác đồ 0, 1, 2 hay 0, 1, 6 không kèm HBIg thì hiệu quả bảo vệ được chứng minh là 95%. Tuy nhiên, việc tiêm HBIg cùng lúc với vaccin ngay sau sinh sẽ tăng hiệu quả bảo vệ đến 98%.

Tỷ lệ chuyển dạng huyết thanh ở đối tượng khỏe mạnh :

Khi theo phác đồ 0, 1, 6 tháng,  $\geq 96\%$  đối tượng được chủng ngừa có kháng thể trong huyết thanh ở mức bảo vệ vào thời điểm 7 tháng sau liều đầu tiên.

Khi theo phác đồ cơ bản 0, 1, 2 tháng, và tiêm một liều nhắc lại vào tháng thứ 12, tỷ lệ đối tượng được chủng ngừa có mức kháng thể huyết thanh dương tính sau khi tiêm liều đầu tiên một tháng là 15%, và sau khi hoàn tất phác đồ chủng ngừa cơ bản 1 tháng là 89%.

Một tháng sau khi tiêm liều nhắc lại, 95,8% đối tượng được chủng ngừa có lượng kháng thể huyết thanh ở mức bảo vệ.

Để sử dụng trong những trường hợp ngoại lệ, lịch chủng nhanh 0, 7, 21, cùng với một liều nhắc lại vào tháng thứ 12, tỷ lệ đối tượng được tiêm có kháng thể huyết thanh ở mức bảo vệ trong vòng 1 và 5 tuần sau khi hoàn tất lịch chủng cơ bản lần lượt là 65,2%, và 76%. Một tháng sau khi tiêm liều nhắc lại, 98,6% đối tượng được chủng ngừa có lượng kháng thể huyết thanh ở mức

bảo vệ.

Giảm tỷ lệ ung thư tế bào gan ở trẻ em :

Tỷ lệ ung thư tế bào gan đã được ghi nhận là giảm đáng kể ở trẻ em từ 6-14 tuổi sau khi thực hiện chương trình tiêm chủng vaccin viêm gan B toàn quốc ở Đài Loan. Tỷ lệ kháng nguyên viêm gan được ghi nhận là giảm rõ rệt (sự tồn tại của kháng nguyên này là một yếu tố thiết yếu làm phát triển ung thư tế bào gan).

### **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng :**

Các thử nghiệm thích hợp về tính an toàn đã được thực hiện.

### **CHỈ ĐỊNH**

Engerix-B được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động chống nhiễm tất cả những phó chủng đã biết của HBV trên các đối tượng được xem là có nguy cơ tiếp xúc với HBV ở mọi lứa tuổi. Viêm gan D cũng có thể được ngăn ngừa qua việc chủng ngừa với Engerix-B, vì viêm gan D (gây bởi tác nhân delta) không xảy ra nếu không nhiễm viêm gan B. Về lâu dài, việc chủng ngừa viêm gan siêu vi B không những làm giảm tỷ lệ mắc bệnh này mà còn cả các biến chứng mạn tính như viêm gan B mạn tính thể hoạt động và xơ gan. Ở những vùng có tần suất viêm gan B thấp, việc chủng ngừa được đề nghị đặc biệt cho những đối tượng thuộc nhóm có nguy cơ lây nhiễm cao, tuy nhiên, việc tiêm chủng rộng rãi cho tất cả các trẻ nhỏ và thanh thiếu niên sẽ góp phần kiểm soát bệnh viêm gan siêu vi B trong cộng đồng. Ở những vùng có tần suất viêm gan B trung bình hoặc cao, với phần lớn dân số có nguy cơ nhiễm HBV, chiến lược tốt nhất là tiêm chủng rộng rãi cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thanh thiếu niên, cũng như người lớn thuộc nhóm có nguy cơ lây nhiễm cao. Tổ chức Y tế Thế giới, Hội đồng Tư vấn Thực hành Tiêm chủng Hoa Kỳ (ACIP) và Hội Nhi Khoa Hoa Kỳ khuyến cáo rằng việc chủng ngừa cho trẻ sơ sinh và/hoặc thanh thiếu niên là chiến lược tối ưu để kiểm soát bệnh viêm gan B ở mọi quốc gia.

Những đối tượng được ghi nhận là có nguy cơ lây nhiễm cao :

- Nhân viên y tế.
- Bệnh nhân thường xuyên nhận các chế phẩm từ máu.
- Nhân viên và cư dân ở những nơi tập trung.
- Người có nguy cơ cao do hành vi hoạt động tình dục.
- Người tiêm chích ma túy.
- Người du lịch đến vùng có viêm gan B lưu hành cao.
- Trẻ sinh từ mẹ mang HBV.
- Đối tượng xuất xứ từ những vùng có viêm gan B lưu hành cao.
- Bệnh nhân thiếu máu tán huyết.
- Bệnh nhân nhận cơ quan ghép.
- Người tiếp xúc gần gũi trong gia đình với một trong các nhóm trên hoặc với bệnh nhân nhiễm HBV cấp hay mạn tính.
- Đối tượng có bệnh gan mạn tính hoặc có nguy cơ phát triển bệnh gan mạn tính (ví dụ : người

mang virus viêm gan siêu vi C, người nghiện rượu).

- Những đối tượng khác : cảnh sát, nhân viên cứu hỏa, quân nhân và những người có khả năng tiếp xúc với HBV do công việc hoặc cách sống của họ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng Engerix-B cho những đối tượng được biết là quá mẫn cảm với một trong các thành phần của vaccin, hoặc những đối tượng có biểu hiện mẫn cảm với vaccin ở lần tiêm trước.

Nhiễm HIV không được xem là chống chỉ định đối với việc chủng ngừa viêm gan B.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Như những vaccin khác, nên tạm hoãn tiêm Engerix-B cho những đối tượng đang có bệnh sốt cao cấp tính. Tuy nhiên, tình trạng nhiễm trùng nhẹ không phải là chống chỉ định đối với việc chủng ngừa.

Do thời kỳ ủ bệnh của viêm gan B dài, có thể vào lúc chủng ngừa bệnh nhân đã bị nhiễm virus mà không biết. Trong những trường hợp như vậy, vaccin có thể không ngăn ngừa được sự nhiễm viêm gan B.

Vaccin không phòng ngừa nhiễm virus viêm gan A, viêm gan C, viêm gan E hay những tác nhân gây viêm gan khác.

Đáp ứng miễn dịch đối với các vaccin viêm gan B có liên quan đến một số yếu tố, bao gồm tuổi cao, phái nam, béo phì, thói quen hút thuốc lá và đường tiêm vaccin. Ở những đối tượng kém đáp ứng với vaccin viêm gan B (ví dụ: người trên 40 tuổi...), các liều bổ sung có thể được xem xét.

Đối với những bệnh nhân thủng phân máu, bệnh nhân nhiễm HIV và những người bị suy giảm hệ thống miễn dịch, hiệu giá kháng thể anti-HBs có thể không đạt được đầy đủ sau liệu trình chủng ngừa cơ bản và do đó những bệnh nhân này cần tiêm thêm các liều bổ sung (xem "Liều đề nghị cho bệnh nhân thủng phân máu mạn tính" trong phần Liều lượng và Cách dùng).

Cũng như các loại vaccin tiêm khác, phương tiện y tế và sự theo dõi thích hợp phải luôn được chuẩn bị sẵn để phòng trường hợp sốc phản vệ (hiếm gặp) xảy ra sau khi tiêm vaccin.

Không nên tiêm Engerix-B vào cơ mông hay tiêm trong da vì cách tiêm này có thể mang lại đáp ứng miễn dịch kém hơn.

Trong bất cứ trường hợp nào, cũng không nên tiêm Engerix-B qua đường tĩnh mạch.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Vaccin không gây ảnh hưởng đến khả năng lái tàu xe và vận hành máy.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Dữ liệu trên người về việc sử dụng vaccin này trong thai kỳ và những nghiên cứu trên sự sinh sản của động vật hiện chưa có đủ.

Tuy nhiên, như tất cả các vaccin chứa virus bất hoạt, tác hại trên thai nhi được xem như không



có.

Chỉ nên tiêm Engerix-B trong thai kỳ khi thật sự cần thiết và lợi ích thu được cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Dữ liệu trên người về việc tiêm vaccin trong thời kỳ cho con bú và những nghiên cứu trên sự sinh sản của động vật hiện chưa có đủ.

Không có chống chỉ định nào cho trường hợp này.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Việc dùng đồng thời Engerix-B và một liều HBIg chuẩn không làm giảm hiệu giá kháng thể anti-HBs đạt được, miễn là chúng phải được tiêm ở những vị trí khác nhau.

Engerix-B có thể được tiêm cùng lúc với vaccin bạch hầu - uốn ván - ho gà (DTP), bạch hầu - uốn ván (DT) và/hay vaccin bại liệt dạng uống (OPV), nếu điều này phù hợp thuận lợi với phác đồ chủng ngừa do cơ quan y tế có thẩm quyền quốc gia khuyến cáo.

Engerix-B cũng có thể được tiêm đồng thời với vaccin sởi - quai bị - Rubella, vaccin Haemophilus influenzae típ B, vaccin viêm gan A và BCG.

Những vaccin tiêm khác nhau phải luôn được tiêm ở những vị trí khác nhau.

Khả năng thay thế lẫn nhau của các vaccin viêm gan B :

Engerix-B có thể được sử dụng để hoàn tất liệu trình chủng ngừa cơ bản bắt đầu với các vaccin viêm gan B khác có nguồn gốc từ huyết tương hay sản xuất bằng công nghệ di truyền, hoặc được dùng như một liều nhắc lại ở những đối tượng trước đó đã được chủng ngừa cơ bản với các vaccin viêm gan B khác có nguồn gốc từ huyết tương hay sản xuất bằng công nghệ di truyền.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Engerix-B nói chung được dung nạp tốt.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây, thường nhẹ và thoáng qua, đã được báo cáo sau khi thực hiện việc chủng ngừa vaccin rộng rãi. Cũng như các vaccin viêm gan B khác, trong nhiều trường hợp, mối liên hệ giữa việc tiêm vaccin với các tác dụng ngoại ý không được thiết lập.

Thường gặp :

- Tại nơi tiêm : đau thoáng qua, hồng ban, chai cứng da.

Hiếm gặp :

- Toàn thân : mệt mỏi, sốt, khó chịu, triệu chứng như cảm cúm.

- Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên : chóng mặt, nhức đầu, dị cảm.

- Hệ tiêu hóa : buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

- Hệ gan mật : kết quả các thử nghiệm chức năng gan thay đổi.

- Hệ cơ xương : đau khớp, đau cơ.

- Da và các phần phụ của da : phát ban, ngứa, mề đay.

Rất hiếm gặp :

- Toàn thân : phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.
- Tim mạch : ngất, hạ huyết áp.
- Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên : liệt, bệnh thần kinh, viêm thần kinh (bao gồm hội chứng Guillain-Barré, viêm thần kinh nhãn cầu và xơ hóa đa dây thần kinh), viêm não, bệnh não, viêm màng não.
- Hệ cơ xương : viêm khớp.
- Hệ hô hấp : các triệu chứng kiểu co thắt phế quản.
- Da và các phần phụ của da : phù mạch, hồng ban đa dạng.
- Hệ mạch ngoài tim : viêm mạch.
- Hệ bạch cầu và lưới nội mô : bệnh hạch bạch huyết.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Vaccin liều 20 mg : liều 20 mg (trong 1 ml hỗn dịch) được dùng cho đối tượng từ 20 tuổi trở lên.  
 Vaccin liều 10 mg : liều 10 mg (trong 0,5 ml hỗn dịch) được dùng cho trẻ em từ sơ sinh đến 19 tuổi (kể cả 19 tuổi). Ở trẻ từ 10 đến 19 tuổi, có thể sử dụng liều 20 mg nếu đối tượng được đánh giá là ít có khả năng tuân thủ lịch tiêm, vì số đối tượng chủng ngừa đạt mức kháng thể bảo vệ ( $\geq 10$  UI /l) sau hai liều tiêm 20 mg có tỉ lệ cao hơn.

### **Lịch chủng ngừa :**

Chủng ngừa cơ bản :

- Để đạt được hiệu quả bảo vệ tối ưu, cần tiêm bắp ba liều. Hai lịch chủng ngừa cơ bản có thể được đề nghị: lịch chủng ngừa có khoảng cách thời gian giữa liều 2 và 3 dài hơn, như chủng ngừa vào các tháng 0, 1 và 6, có thể mất nhiều thời gian hơn mới mang lại hiệu quả bảo vệ, nhưng tạo được hiệu giá kháng thể anti-HBs nhiều hơn sau ba liều tiêm. Lịch chủng ngừa này được áp dụng cho trẻ em từ 19 tuổi trở xuống với Engerix-B liều 10 mg.

- Lịch chủng ngừa vào các tháng 0, 1 và 2 sẽ mang lại hiệu quả bảo vệ nhanh hơn và bệnh nhân dễ tuân thủ lịch tiêm hơn. Liều nhắc lại cần được tiêm vào tháng thứ 12. Ở trẻ nhỏ, phác đồ này cho phép tiêm vaccin viêm gan B cùng lúc với những vaccin trẻ em khác.

Hai lịch chủng cơ bản trên đây có thể được điều chỉnh cho phù hợp với thực hành tiêm chủng ở từng địa phương, liên quan đến khuyến cáo về tuổi chủng ngừa những vaccin trẻ em khác.

Chủng ngừa nhanh :

Trong các trường hợp ngoại lệ ở người lớn, khi cần có hiệu quả bảo vệ nhanh chóng hơn, ví dụ : những người đi đến vùng có bệnh lưu hành cao và người bắt đầu lịch chủng viêm gan B trong vòng một tháng trước khi khởi hành, có thể sử dụng phác đồ gồm ba mũi tiêm bắp vào các ngày thứ 0, 7 và 21. Khi áp dụng phác đồ này, cần tiêm nhắc lại một liều sau mũi đầu tiên 12 tháng (xem "Tỷ lệ huyết thanh chuyển dạng" trong phần Dược lực).

Liều nhắc lại :

Hiện nay vẫn chưa hoàn toàn xác định được rằng những người có đáp ứng miễn dịch tốt đối với

vaccin viêm gan B cần được tiêm nhắc lại nhằm đảm bảo hiệu quả bảo vệ kéo dài hay không, hay sự nhắc lại tự nhiên sẽ xảy ra khi đối tượng chủng ngừa tiếp xúc với virus. Mặc dù sự duy trì của việc bảo vệ còn chưa được biết rõ, nhưng nói chung người ta thừa nhận rằng hiệu giá kháng thể  $\geq 10$  IU/l là có khả năng bảo vệ. Nên tiêm liều nhắc lại khi hiệu giá kháng thể anti-HBs xuống thấp hơn 10 IU/l, đặc biệt ở tất cả những đối tượng có nguy cơ.

Thời điểm tiêm liều nhắc lại vaccin viêm gan B tùy thuộc vào hiệu giá kháng thể đạt được sau khi hoàn tất lịch chủng ngừa cơ bản.

Dựa trên những dữ liệu có được, đề nghị chung cho liều nhắc lại như sau :

- Sau khi chủng ngừa cơ bản theo lịch 0, 1, 2 tháng, liều nhắc lại được tiêm sau liều đầu tiên 12 tháng. Trong những trường hợp đặc biệt như đã nêu trên, khi sử dụng lịch chủng ngừa cơ bản 0, 7, 21 ngày, liều nhắc lại cũng được đề nghị vào thời điểm 12 tháng sau liều đầu tiên. Liều nhắc lại tiếp theo có lẽ không cần thiết trong ít nhất 8 năm sau phác đồ cơ bản.

- Sau khi chủng ngừa cơ bản theo lịch 0, 1, 6 tháng, liều nhắc lại có thể không cần thiết trong vòng 5 năm.

#### **Liều đề nghị đặc biệt :**

Liều đề nghị cho trẻ sơ sinh có mẹ mang HBV :

Nên bắt đầu chủng ngừa với Engerix-B (10 mg) cho những trẻ sơ sinh này từ lúc mới sinh, có thể sử dụng phác đồ 0, 1, 2 tháng hoặc 0, 1, 6 tháng ; Tuy nhiên, phác đồ 0, 1, 2 tháng mang lại đáp ứng miễn dịch nhanh hơn (xem thêm trong phần Dược lực về việc dùng thêm HBIg cùng với vaccin ngay sau khi sinh ở những trẻ này).

Liều đề nghị cho đối tượng được biết hoặc dự đoán là có tiếp xúc với HBV :

Trong trường hợp đối tượng vừa tiếp xúc với HBV (ví dụ : bị đâm phải kim tiêm đã nhiễm), liều Engerix-B đầu tiên có thể được sử dụng đồng thời với HBIg, nhưng phải tiêm ở một vị trí khác. Nên sử dụng lịch chủng nhanh.

Liều đề nghị cho bệnh nhân thẩm phân máu mạn tính :

Lịch chủng ngừa cơ bản dành cho bệnh nhân thẩm phân máu mạn tính bao gồm 4 liều, mỗi liều 40 mg, tiêm vào ngày lựa chọn, 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng kể từ ngày tiêm mũi đầu tiên. Lịch chủng ngừa này có thể được điều chỉnh nhằm đảm bảo hiệu giá kháng thể anti-HBs luôn cao hơn mức độ bảo vệ 10 UI/l.

#### **Cách dùng :**

Engerix-B nên được tiêm bắp vào vùng cơ delta đối với người lớn và trẻ em, hay vào vùng trước bên của đùi đối với trẻ sơ sinh, nữ nhi và những trẻ nhỏ. Trường hợp ngoại lệ, vaccin có thể được tiêm dưới da ở những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu hay có những rối loạn chảy máu.

Trong bất cứ trường hợp nào cũng không được tiêm Engerix-B qua đường tĩnh mạch.

#### **Tương kỵ :**

Không nên trộn lẫn Engerix-B với các vaccin khác.

#### **Hướng dẫn sử dụng/ thao tác :**

Trước khi tiêm, vaccin phải được quan sát bằng mắt thường xem có những phần tử lạ và/hay bất thường về màu sắc hay không.

Lắc kỹ vaccin trước khi sử dụng sao cho thu được một hỗn dịch trắng, hơi đục.

Loại bỏ lọ vaccin nếu thành phần trong lọ có biểu hiện khác.

Khi sử dụng dạng vaccin đa liều, mỗi liều phải được lấy bằng một bơm tiêm và một kim tiêm vô trùng riêng. Cũng như đối với các vaccin khác, cần tôn trọng tuyệt đối nguyên tắc vô khuẩn và thận trọng trong mỗi lần lấy một liều vaccin để tránh ô nhiễm cho phần chứa trong lọ. Dùng các kim tiêm khác nhau để lấy và tiêm vaccin.

### **BẢO QUẢN**

Các lọ vaccin mới hay đã sử dụng một phần nên được bảo quản ở 2-8°C.

## **190. ENHANCIN**

### **RANBAXY**

hỗn dịch uống 125 mg/31,25 mg : chai 60 ml.

hỗn dịch uống 250 mg/62,5 mg : chai 60 ml.

viên nén 250 mg/125 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

viên nén 500 mg/125 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 5 ml hỗn dịch Enhancin 156,25	
Amoxicillin USP, tương đương với amoxicillin khan	125 mg
Clavulanate potassium, tương đương với acid clavulanic	31,25 mg

cho 5 ml hỗn dịch Enhancin 312,5	
Amoxicillin USP, tương đương với amoxicillin khan	250 mg
Clavulanate potassium, tương đương với acid clavulanic	62,5 mg

cho 1 viên Enhancin 375	
Amoxicillin USP, tương đương với amoxicillin khan	250 mg
Clavulanate potassium, tương đương với acid clavulanic	125 mg

cho 1 viên Enhancin 625	
Amoxicillin USP, tương đương với amoxicillin khan	500 mg
Clavulanate potassium, tương đương với acid clavulanic	125 mg

## MÔ TẢ

Enhancin là một hợp chất kháng khuẩn dùng đường uống bao gồm một kháng sinh bán tổng hợp là amoxicillin và một chất ức chế b-lactamase là clavulanate potassium, sự phối hợp này có tác dụng mở rộng phổ kháng khuẩn đến các vi khuẩn sinh b-lactamase.

Amoxicillin có công thức hóa học là (6R)-6a-D- (4 hydroxyphenyl)-glycylamino penicillanic acid trihydrate. Công thức phân tử là  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ . Khối lượng phân tử là 419,5.

Clavulanate potassium có công thức hóa học là Potassium (Z)-(2R,5R)-3-(hydroxy-ethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylate. Công thức phân tử là  $C_8H_8NO_5K$  và khối lượng phân tử là 237,3.

## DƯỢC LỰC

### Cơ chế tác dụng :

Amoxicillin tác dụng bằng cách ức chế sinh tổng hợp mucopeptid thành tế bào vi khuẩn. Đây là thuốc kháng khuẩn tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm trong giai đoạn nhân đôi chủ động. Tuy nhiên nó dễ bị phá hủy bởi b-lactamase và do đó phổ kháng khuẩn không bao gồm những vi khuẩn sinh b-lactamase. Clavulanic acid là một b-lactam có cấu trúc gần với penicillin, có khả năng bất hoạt nhiều loại b-lactamase thường gặp ở những vi khuẩn đề kháng với những kháng sinh thuộc nhóm b-lactam.

Công thức kết hợp amoxicillin với clavulanic acid bảo vệ amoxicillin khỏi sự thoái biến bởi các men b-lactamase và mở rộng phổ kháng khuẩn của amoxicillin đối với nhiều vi khuẩn thường kháng với amoxicillin và các kháng sinh thuộc nhóm b-lactam khác.

### Phổ kháng khuẩn :

Những vi khuẩn gây bệnh sau nhạy cảm với phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium :

Vi khuẩn Gram dương :

Staphylococcus aureus (sinh và không sinh b-lactamase), S. epidermidis (sinh và không sinh b-lactamase), S. saprophyticus, S. pneumoniae, Enterococcus faecalis và S. viridans. Trong số

những vi khuẩn yếm khí, thuốc có hiệu quả đối với Clostridia, Peptococcus, Peptostreptococcus.

Vi khuẩn Gram âm :

N. gonorrhoea, H. influenzae (sinh và không sinh b-lactamase), Moraxella catarrhalis (sinh và không sinh b-lactamase), E.coli, P. mirabilis, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp. Trong số những vi khuẩn yếm khí, thuốc tác dụng kháng Bacteroides bao gồm B. fragilis.

Sự đề kháng :

Các vi khuẩn Gram âm sinh b-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể loại 1 (ví dụ như : Citrobacter, Enterobacter cloacae, Serratia spp. và Pseudomonas aeruginosa) thường đề kháng với phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium vì clavulanate potassium không ức chế b-lactamase loại 1.

**Tính sinh ung thư :**

Những nghiên cứu lâu dài trên súc vật về tính sinh ung thư của hợp chất amoxicillin và clavulanate potassium chưa được thực hiện.

**Tính sinh đột biến gen :**

Chưa thực hiện nghiên cứu dài hạn trên súc vật để đánh giá khả năng sinh đột biến gen của phối hợp amoxicillin với clavulanate potassium.

**Thai kỳ/Sinh sản :**

Sự thụ thai : Ở chuột cống và chuột nhắt cho dùng phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium với liều gấp 10 lần liều thường dùng ở người cho thấy không có ảnh hưởng lên sự thụ thai.

Thai kỳ : Ở chuột cống và chuột nhắt có mang cho dùng phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium với liều gấp 10 lần liều thường dùng ở người cho thấy không có một tác dụng ngoại ý nào.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Cả amoxicillin và clavulanate potassium đều được hấp thu tốt sau khi uống và bền với acid dạ dày. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc và phối hợp này có thể được dùng trước hoặc sau khi ăn. Khi dùng đường uống, khả dụng sinh học của amoxicillin và clavulanate potassium lần lượt khoảng 90% và 75%. Clavulanic acid có thời gian bán hủy thải trừ (1 giờ) gần tương đương với thời gian bán hủy thải trừ của amoxicillin (1,3 giờ).

Amoxicillin và clavulanic acid được phân bố rộng rãi ở hầu hết các mô và dịch trong cơ thể bao gồm dịch phúc mạc, dịch nốt bọng, nước tiểu, dịch màng phổi, dịch tai giữa, niêm mạc ruột, xương, tủy mật, phổi, mô sinh sản nữ và mật. Lượng thuốc thâm nhập vào dịch não tủy qua màng não không viêm và vào chất tiết phế quản có mức độ thấp. Amoxicillin và clavulanic acid qua màng nhau thai dễ dàng và được bài tiết qua sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Amoxicillin gắn với protein huyết thanh khoảng 17-20%, trong khi 20-30% clavulanic acid gắn kết với protein huyết thanh. Khoảng 10% liều amoxicillin và dưới 50% liều clavulanate được chuyển hóa.

Amoxicillin và clavulanic acid được đào thải chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận (lọc qua cầu thận và tiết ở ống thận). Khoảng 50-78% amoxicillin và 25-40% clavulanic acid được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 giờ đầu sau khi uống thuốc.

### **CHỈ ĐỊNH**

Enhancin được chỉ định để điều trị những nhiễm khuẩn sau do các vi khuẩn nhạy cảm :

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (như viêm phổi, viêm phế quản).
- Viêm tai giữa cấp.
- Viêm xoang.
- Nhiễm khuẩn đường tiểu.
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử dị ứng với kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Phản ứng quá mẫn (phản vệ) nghiêm trọng đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng penicillin. Dù phản ứng phản vệ thường xảy ra sau khi dùng đường tiêm hơn, nó cũng xảy ra ở những bệnh nhân dùng penicillin uống. Những phản ứng này dễ xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với penicillin và/hoặc bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với nhiều dị nguyên ; cần hỏi kỹ bệnh nhân về tiền sử nhạy cảm với penicillins, cephalosporins và các dị nguyên khác. Nếu phản ứng quá mẫn xảy ra, cần ngưng ngay phối hợp amoxicillin với clavulanate potassium và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp. Trong trường hợp xảy ra sốc phản vệ, cần áp dụng ngay biện pháp cấp cứu bằng epinephrine, cho thở oxygen, tiêm tĩnh mạch các steroid, mở thông đường thở, kể cả đặt nội khí quản. Viêm đại tràng màng giả thường được báo cáo xảy ra đối với hầu hết các loại kháng sinh, kể cả phối hợp Amoxicillin - Clavulanate potassium và triệu chứng bệnh diễn biến có thể từ nhẹ đến nguy hiểm tính mạng. Do vậy, cần thận trọng khi chẩn đoán đối với những bệnh nhân tiêu chảy sau khi đã dùng các kháng sinh.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Tổng quát :**

Vì phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium có khả năng gây độc tính thấp như kháng sinh thuộc nhóm penicillin, việc đánh giá thường xuyên chức năng của các hệ cơ quan bao gồm chức năng thận, gan và chức năng của hệ tạo máu là cần thiết trong suốt thời gian điều trị lâu dài.

Một tỉ lệ cao những bệnh nhân mắc bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn khi dùng ampicillin đã có triệu chứng xuất hiện phát ban da. Do đó, những kháng sinh nhóm ampicillin không nên dùng cho những bệnh nhân bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Nên lưu ý đến khả năng bội nhiễm nấm hay vi khuẩn có thể xảy ra trong thời gian dùng thuốc. Nếu xảy ra tình trạng bội nhiễm (thường là Pseudomonas hay nấm Candida), phải ngưng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp.

### **Sử dụng trong nhi khoa :**

Nhiều kháng sinh thuộc nhóm penicillin đã được sử dụng ở bệnh nhi và cho đến nay không thấy một tác dụng phụ đặc biệt nào đối với trẻ em. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ chức năng thận phát triển chưa hoàn chỉnh có thể làm chậm sự bài xuất các penicillin thải qua thận.

### **Sử dụng trong lão khoa :**

Nhiều kháng sinh thuộc nhóm penicillin đã được sử dụng ở bệnh nhân lớn tuổi và cho đến nay không thấy một tác dụng ngoại ý đặc biệt nào đối với người lớn tuổi. Tuy nhiên, ở bệnh nhân lớn tuổi thường có tình trạng suy giảm chức năng thận liên quan đến tuổi nên cần phải điều chỉnh liều khi dùng penicillin.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Probenecid : Uống probenecid ngay trước hay cùng lúc với amoxicillin và clavulanic acid sẽ làm chậm tốc độ bài tiết amoxicillin ở ống thận khiến nồng độ amoxicillin trong máu tăng cao và kéo dài. Tuy nhiên việc dùng cùng lúc probenecid với phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium không ảnh hưởng đến diện tích bên dưới đường cong biểu diễn tương quan giữa thời gian và nồng độ thuốc trong máu (AUC), thời gian bán hủy hay nồng độ đỉnh của clavulanic acid trong máu.

- Allopurinol : Tỷ lệ phát ban da tăng lên đã được báo cáo ở bệnh nhân tăng acid uric máu được cho dùng allopurinol cùng lúc với amoxicillin hoặc ampicillin. Vì vậy, các bác sĩ lâm sàng đề nghị nếu có thể thì nên tránh dùng cùng lúc những thuốc này.

### **Thay đổi giá trị cận lâm sàng :**

- Xét nghiệm glucose niệu : Nồng độ penicillin trong nước tiểu cao có thể gây nên kết quả xét nghiệm dương tính giả hoặc các kết quả xét nghiệm tăng sai lệch khi áp dụng xét nghiệm theo phương pháp khử đồng (Benedict's, Clinitest, hoặc Fehling's). Xét nghiệm tìm glucose bằng kỹ thuật men (Clinistix hoặc Testape) thì không bị ảnh hưởng.

- Xét nghiệm antiglobulin trực tiếp (Coombs) : Kết quả dương tính giả có thể xảy ra trong thời gian điều trị với bất kỳ loại penicillin nào.

- Xét nghiệm chức năng gan : Gia tăng vừa phải SGOT, SGPT, phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh được ghi nhận ở một số bệnh nhân dùng phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trên đường tiêu hóa :

Tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, khó chịu, chán ăn, đầy hơi, khó tiêu, viêm dạ dày, viêm miệng, viêm lưỡi, lưỡi đen hoặc có tưa và viêm tiểu kết tràng.

Viêm đại tràng màng giả :

Triệu chứng viêm đại tràng màng giả do dùng kháng sinh có thể xảy ra trong khi và cả sau khi đã ngưng dùng phối hợp amoxicillin và clavulanate potassium.

Phản ứng quá mẫn :



3% bệnh nhân bị nổi mẩn trên da và mề đay khi dùng phối hợp amoxicillin-clavulanate potassium. Các tác dụng ngoại ý khác là phù mạch, phản ứng huyết thanh và viêm da bong vảy hiếm khi xảy ra.

Trên hệ tạo máu :

Thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt có thể xảy ra khi dùng các kháng sinh nhóm penicillin.

Trên hệ thần kinh trung ương :

Có thể xảy ra tăng hoạt động có hồi phục, kích động, lo âu, mất ngủ và chóng mặt hiếm khi xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều thông thường dành cho người lớn :**

Đối với những trường hợp nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp, liều uống thường dùng là 500 mg amoxicillin và 125 mg clavulanic acid mỗi 8 giờ, dùng trong 7-10 ngày.

Các nhiễm khuẩn khác : 250 mg amoxicillin và 62,5 mg clavulanic acid mỗi 8 giờ trong 7-10 ngày.

#### **Liều dùng cho trẻ em :**

Đối với trẻ dưới 40 kg :

6,7 mg amoxicillin và 1,7 mg acid clavulanic/kg thể trọng uống cách mỗi 8 giờ trong 7-10 ngày.

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng : 13,3 mg amoxicillin và 3,3 mg acid clavulanic/kg thể trọng uống mỗi 8 giờ trong 7-10 ngày.

Enhancin dạng hỗn dịch được cung cấp dưới dạng bột khô. Thuốc cần được pha chế theo hướng dẫn ghi trên nhãn chai. Lắc đều trước khi dùng.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều, có thể loại bỏ amoxicillin và acid clavulanic bằng cách thẩm phân máu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C, tránh ẩm.

Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

## **191. ENSURE**

### **ABBOTT**

Sữa bột dinh dưỡng : hộp 400 g.

### **THÀNH PHẦN**

Tinh bột bắp thủy phân, dầu bắp, natri vđ canxi caseinat, sucrose, **khóng chất** : (kali xitrat, natri xitrat, magiâ chlorid, kali chlorid, canxi phosphat tribasic, kẽm sulfat, sắt sulfat, magiâ sulfat, đồng sulfat, natri molybdat, chrom chlorid, natri selenit, kali iodid), protein đậu nđnh tinh chế, hương liệu vani nhân tạo, lecithin đậu nđnh **vitamins** : (cholin chlorid, ascorbic acid, a-tocopheryl acetat, niacinamid, canxi pantothenat, pyridoxin hydrochlorid, thiamin hydrochlorid, riboflavin, vitamin A palmitat, folic acid, biotin, phylloquinon, cyanocobalamin, vitamin D<sub>3</sub>).

#### Phân tích thđnh phần

	Bột (100 g)	Ensure pha chuẩn (250 ml)
Năng lượng		
kcal	450	251
KJ	1891	1055
Phân bố năng lượng		
Chất đạm (%)	14,2	14,2
Chất béo (%)	31,8	31,8
Bột đường (%)	54,0	54,0
Thđnh phần dinh dưỡng		
Chất đạm (g)	15,9	8,9
Chất béo (g)	15,9	8,9
Linoleic Acid (g)	8,7	4,9
Bột đường (g)	60,7	33,9
Khóng chất (g)	2,5	1,4
Độ ẩm (g)	5,0	214
Khóng chất		
Canxi (g)	0,23	0,128

Phốt pho (g)	0,23	0,128
Magiâ (mg)	90,0	50,2
Natri (g)	0,36	0,20
Kali (g)	0,67	0,37
Clo (g)	0,61	0,34
Kẽm (mg)	5,4	3,0
Sắt (mg)	4,37	2,44
Đồng (mg)	0,52	0,29
Mangan (mg)	1,2	0,67
Iốt (mg)	34	19
Selen (mg)	20	11,2
Chrom (mg)	20	11,2
Molybden (mg)	38	21,2
Sinh tố		
Vitamin A (I.U.)	1170	653
Vitamin D (I.U.)	95,0	53,0
Vitamin E (I.U.)	10,7	6,0
Vitamin K <sub>1</sub> (mg)	18,0	10,0
Vitamin C (mg)	68,0	37,9
Vitamin B <sub>1</sub> (mg)	0,72	0,40
Vitamin B <sub>2</sub> (mg)	0,80	0,45
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	1,0	0,56

Vitamin B <sub>12</sub> (mg)	3,1	1,73
Niacinamid (mg)	10,0	5,58
Pantothenic Acid (mg)	5,0	2,79
Folic Acid (mg)	200	112
Biotin (mg)	150	83,7
Cholin (mg)	136	75,9

### **CHỈ ĐỊNH**

Ensure - khi pha với nước, cung cấp dưỡng chất đầy đủ và cân bằng cả thể cho ăn bằng ống thính hay dùng để uống như nguồn dinh dưỡng bổ sung hằng ngày. Khi dùng Ensure theo chỉ định của bác sĩ hay chuyên gia dinh dưỡng, nhớ theo đúng chỉ dẫn.

Ensure cả thể dùng để bổ sung khẩu phần ăn khi cần tăng sự cung cấp năng lượng và dưỡng chất hoặc duy trì tốt tình trạng dinh dưỡng. Ngoài ra, Ensure còn cả thể thay thế hoàn toàn hay một phần bữa ăn để kiểm soát/ cân bằng năng lượng và dưỡng chất dung nạp.

Ensure thích hợp cho người lớn và trẻ trên 4 tuổi, đặc biệt cho bệnh nhân cần hồi phục nhanh và những người ăn uống kém.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ensure không chứa gluten và đường lactose.

Không dùng qua đường tĩnh mạch.

Không dùng cho người bệnh galactosemia.

### **Hướng dẫn sử dụng :**

Để pha 250 ml : cho 210 ml nước chín để nguội vào ly. Vừa từ từ cho vào ly 6 muỗng gạt ngang (muỗng cả sẵn trong hộp) hay 55,8 g bột Ensure, vừa khuấy đều cho tan hết. Khi pha đúng theo hướng dẫn, 1 ml Ensure cung cấp 1 kcal. Một hộp Ensure 400 g pha được khoảng 7 ly, mỗi ly 250 ml. Cả thể thêm vào sữa, trái cây, đậu phộng... để cả hương vị thơm ngon theo ý thích.

### **Ensure nuôi ăn qua ống thính :**

Dùng theo hướng dẫn của bác sĩ / chuyên gia dinh dưỡng. Khi bắt đầu nuôi ăn qua ống thính, lưu lượng, thể tích và độ pha loãng tùy thuộc vào tình trạng và sự dung nạp của người bệnh. Phải cẩn thận nhằm tránh sự nhiễm khuẩn trong quá trình chuẩn bị và cho ăn.

### **BẢO QUẢN**

Hộp đã mở phải được đậy và bảo quản ở nơi khô mát (nhưng không cho vào tủ lạnh) và phải được dùng trong vòng 3 tuần. Ensure đã pha phải được dùng ngay hay đậy kín, cho vào tủ lạnh và dùng trong 24 giờ.

## EPIVIR

### GLAXOWELLCOME

Viên nén 150 mg : hộp 60 viên.

Dung dịch uống 10 mg/ml : chai 240 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lamivudine	150 mg

cho 1 ml	
Lamivudine	10 mg

### DƯỢC LỰC

Lamivudine là chất đồng đẳng nucleoside. Lamivudine chuyển hóa nội bào thành lamivudine 5'-triphosphate, phương thức tác dụng chủ yếu là làm kết thúc chuỗi sao chép ngược của HIV.

Triphosphate có hoạt tính ức chế có chọn lọc quá trình nhân lên của HIV-1 và HIV-2 in vitro, nó cũng có tác dụng đối với những phân lập lâm sàng của HIV kháng zidovudine.

Mối quan hệ giữa sự nhạy cảm của HIV đối với lamivudine in vitro và đáp ứng lâm sàng đối với điều trị vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu. In vitro, những thử nghiệm độ nhạy cảm còn chưa được chuẩn hóa và kết quả có thể khác nhau tùy theo phương pháp.

Từng có báo cáo về giảm độ nhạy cảm in vitro của HIV phân lập từ những bệnh nhân đã điều trị bằng Epivir.

Trong nuôi cấy tế bào, lamivudine cho thấy tính hiệp đồng cao với zidovudine, ức chế sự nhân lên của HIV.

Những nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng những phân lập virus kháng zidovudine có thể trở nên nhạy cảm với zidovudine khi chúng đồng thời kháng với lamivudine. Hơn nữa, in vivo, có những bằng chứng cho thấy rằng lamivudine + zidovudine làm chậm sự xuất hiện những phân lập kháng zidovudine ở những bệnh nhân không điều trị kháng retrovirus trước đó.

In vitro, lamivudine biểu lộ độc tính thấp đối với bạch cầu lymphô trong máu ngoại vi, đối với những dòng tế bào bạch cầu lymphô và bạch cầu đơn nhân-đại thực bào trưởng thành và những tế bào tủy gốc in vitro. Và như vậy lamivudine có chỉ số điều trị cao, in vitro.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

Lamivudine được hấp thu tốt từ ruột, và sinh khả dụng của lamivudine đường uống ở người lớn thông thường là từ 80-85%. Sau khi uống, thời gian trung bình ( $t_{max}$ ) để đạt nồng độ tối đa

( $C_{max}$ ) trong huyết tương vào khoảng 1 giờ. Ở liều điều trị tức là 4 mg/kg/ngày (mỗi 12 giờ),  $C_{max}$  nằm trong khoảng từ 1,5-1,9 mg/ml.

Uống lamivudine cùng với thức ăn làm chậm  $t_{max}$  và giảm  $C_{max}$  (giảm khoảng 47%). Tuy vậy, sinh khả dụng của lamivudine (dựa trên AUC) không bị ảnh hưởng.

Dùng cùng với zidovudine làm tăng 13% tác dụng của zidovudine và nồng độ đỉnh huyết tương tăng 28%. Điều này được xem như không có ảnh hưởng đáng chú ý đối với an toàn sử dụng thuốc của bệnh nhân và vì vậy không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Phân bố :

Theo những nghiên cứu dùng đường tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 1,3 l/kg.

Thời gian bán thải là từ 5 đến 7 giờ. Độ thanh thải trung bình toàn thân của lamivudine xấp xỉ 0,32 l/giờ/kg, thải qua thận là chủ yếu (> 70%) theo hệ thống vận chuyển cation hữu cơ.

Lamivudine biểu lộ được động học dạng đường thẳng khi dùng trong khoảng liều điều trị và kết hợp hạn chế với albumin - protein huyết tương chính (< 16-36% đối với albumin huyết thanh trong những nghiên cứu in vitro).

Những số liệu còn hạn chế cho thấy lamivudine thâm nhập hệ thần kinh trung ương và vào được tới dịch não tủy (CSF). 2- 4 giờ sau khi uống, tỷ lệ trung bình nồng độ lamivudine trong CSF/huyết thanh xấp xỉ 0,12. Mức độ thâm nhập thực sự hoặc sự liên quan với bất cứ hiệu quả lâm sàng nào còn chưa rõ.

Chuyển hóa :

Lamivudine thải trừ chủ yếu bằng bài tiết qua thận ở dạng không thay đổi. Khả năng tương tác thuốc của lamivudine trong chuyển hóa và thấp vì chuyển hóa gan ít (5-10%) và kết hợp protein huyết tương thấp.

Thải trừ :

Những nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy sự thải trừ lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Chế độ liều đề nghị cho những bệnh nhân với độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút được trình bày ở phần liều dùng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Epivir kết hợp với Retrovir được chỉ định để điều trị :

- Người lớn nhiễm HIV với suy giảm miễn dịch tiến triển (số lượng CD4  $\leq$  500 tế bào/mm<sup>3</sup>) mà chưa được điều trị chống retrovirus trước đó.
- Người lớn nhiễm HIV với suy giảm miễn dịch tiến triển mà trước đó đã được điều trị bằng Retrovir.
- Trẻ em nhiễm HIV ( $\geq$  3 tháng) với suy giảm miễn dịch tiến triển mà trước đó chưa được điều trị hoặc đã được điều trị bằng Retrovir.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Epivir chống chỉ định nếu bệnh nhân bị dị ứng với lamivudine hay bất cứ thành phần nào có trong chế phẩm.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không khuyến cáo dùng Epivir như một đơn trị liệu.

Những ca viêm tụy hiếm xảy ra. Tuy nhiên, vẫn còn chưa rõ những ca đó là do thuốc điều trị hay chính do căn bệnh HIV gây ra. Việc điều trị bằng Epivir cần ngừng ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc xét nghiệm bất thường gợi cho thấy viêm tụy có thể xảy ra. Khuyến cáo không nên dùng Epivir trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Bệnh nhân đang sử dụng Epivir hay bất cứ điều trị chống retrovirus nào khác vẫn có thể bị những nhiễm trùng cơ hội và những biến chứng khác của nhiễm HIV, và vì vậy vẫn phải được theo dõi chặt chẽ về lâm sàng bởi những thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân bị bệnh HIV kèm theo.

Bệnh nhân phải được thông báo rằng điều trị chống retrovirus hiện thời, bao gồm cả Epivir, chưa được chứng minh là có thể ngăn ngừa nguy cơ truyền HIV cho người khác qua đường tình dục hoặc truyền máu. Mọi biện pháp đề phòng thích hợp vẫn phải được tiếp tục duy trì.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Đối với những bệnh nhân suy thận vừa - nặng, thời gian bán hủy sau cùng trong huyết tương tăng lên do giảm độ thanh thải. Cần điều chỉnh liều dùng. (Xem phần liều dùng cho suy thận). Những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường cần được thông báo mỗi liều của dung dịch uống (150 mg = 15 ml) chứa 3 g đường.

Bệnh nhân cần được thông báo trong dung dịch uống có chứa alcohol.

## **Lái xe và sử dụng máy móc :**

Không có những nghiên cứu về tác dụng của lamivudine đến khả năng lái xe hay vận hành máy. Hơn nữa, trên cơ sở dược lý của thuốc không thể dự đoán là thuốc tác dụng có hại đối với những hoạt động này. Tuy nhiên, phải nhớ tới tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và những tác dụng phụ của Epivir khi cân nhắc xem bệnh nhân có thể lái xe hoặc vận hành máy được không.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

An toàn sử dụng lamivudine trong thời kỳ thai nghén ở người chưa được chứng minh. Những nghiên cứu về sinh sản ở động vật không cho thấy bằng chứng về tính gây quái thai, cũng không thấy tác dụng đối với khả năng sinh sản ở cả những con đực và con cái. Lamivudine gây chết phôi sớm khi sử dụng cho thỏ đang có thai với liều lượng dùng cho người. Lamivudine qua được nhau thai ở động vật nhưng không có thông tin nào về việc thuốc qua được nhau thai ở người.

Mặc dù những nghiên cứu về sinh sản ở động vật không phải luôn luôn dự đoán được đáp ứng của người, không khuyến cáo dùng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

### **Lúc nuôi con bú :**

Nghiên cứu ở chuột cống đang cho con bú chỉ ra rằng sau khi uống, lamivudine được tập trung gấp 4 lần và tiết vào sữa. Không rõ lamivudine có tiết vào sữa người hay không. Bởi thuốc có

thể vào được sữa, khuyến cáo những bà mẹ đang dùng Epivir không cho con bú sữa của mình. Một số chuyên gia y tế khuyên những bà mẹ nhiễm HIV không nên cho con bú trong bất kỳ tình huống nào để tránh truyền nhiễm cho con.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khả năng tương tác chuyển hóa thấp do chuyển hóa và kết hợp protein huyết tương hạn chế và hầu như thanh thải hoàn toàn qua thận. Người ta nhận xét thấy  $C_{max}$  của zidovudine tăng vừa phải (28%) khi dùng chung với lamivudine. Tuy nhiên, AUC - diện tích vùng dưới đường cong thay đổi không đáng kể. Zidovudine không tác động đến dược động học của lamivudine.

Cần cân nhắc khả năng tương tác với những thuốc khác dùng đồng thời, đặc biệt là khi đường thanh thải chính là bài tiết chủ động qua thận bởi hệ thống vận chuyển cation hữu cơ, ví dụ như trimethoprim. Những thuốc khác (như ranitidine, cimetidine) chỉ thải 1 phần theo cơ chế này, cho thấy là không tương tác với lamivudine. Những chất đồng đẳng nucleoside (như didanosine và zalcitabine) giống zidovudine, không thanh thải theo cơ chế này không chắc có tương tác với lamivudine.

Khi dùng co-trimoxazole với liều dự phòng, tác dụng của lamivudine tăng 40%, do có thành phần trimethoprim ; thành phần sulphamethoxazole không ảnh hưởng. Tuy nhiên, trừ phi bệnh nhân suy thận, không cần chỉnh liều lamivudine (xem phần Liều và cách sử dụng). Khi chắc chắn là phải dùng đồng thời, cần theo dõi lâm sàng cho bệnh nhân. Cần tránh sử dụng đồng thời Epivir và co-trimoxazole liều cao trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (PCP) và bệnh do toxoplasmos. Lamivudine không có tác dụng đối với dược động học của co-trimoxazole. Chuyển hóa lamivudine không cần đến CYP3A, nên không có sự tương tác với những thuốc chuyển hóa theo hệ thống này (tức là ức chế men protease).

Không khuyến cáo dùng đồng thời Epivir với ganciclovir hoặc foscarnet tiêm tĩnh mạch cho đến khi có những thông tin mới về vấn đề này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ được báo cáo trong quá trình điều trị HIV bằng Epivir riêng rẽ và khi kết hợp với zidovudine. Phần lớn những tác dụng này chưa rõ ràng là do thuốc hay đó là hậu quả của chính quá trình tiến triển bệnh.

Những tác dụng thường được báo cáo là đau đầu, mệt mỏi, khó chịu, buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng hoặc co cứng cơ, mất ngủ, sốt, ho, những triệu chứng về mũi, nổi ban và đau cơ vân. Những ca viêm tụy và bệnh thần kinh ngoại biên (dị cảm) từng được ghi nhận, mặc dù không thấy ghi nhận mối liên quan đến liều Epivir.

Giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu (cả hai loại đều có những trường hợp nặng) từng xảy ra khi dùng kết hợp zidovudine. Có báo cáo về giảm tiểu cầu, tăng thoái qua men gan (AST, ALT) và tăng amylase huyết thanh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và thanh niên :



Liều đề nghị là lamivudine 150 mg (15 ml) x hai lần/ngày kết hợp với zidovudine 600 mg/ngày chia làm 2-3 lần.

Bệnh nhân nhi :

Liều đề nghị là lamivudine 4 mg/kg x 2 lần/ngày cho tới tối đa 300 mg (30 ml)/ngày kết hợp với zidovudine 360 - 720 mg/m<sup>2</sup> mỗi ngày chia làm vài lần.

(Liều tối đa của zidovudine không vượt quá 200 mg mỗi 6 giờ).

Không có kinh nghiệm ở trẻ dưới 3 tháng.

Đối với những bệnh nhân dạng viên nén không thích hợp có thể dùng Epivir dung dịch uống. Có thể uống Epivir với thức ăn hoặc không.

Suy thận và gan :

Nồng độ lamivudine huyết tương (AUC) tăng lên ở những bệnh nhân suy thận mức độ vừa - nặng do giảm độ thanh thải. Vì vậy cần phải điều chỉnh liều, sử dụng Epivir dung dịch uống cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine thấp hơn 30 ml/phút (xem bảng)

Liều đề nghị - Người lớn

Chức năng thận (Clcr, ml/phút)	Liều đầu tiên	Liều duy trì
Clcr >= 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) x 2 lần/ngày
50 > Clcr >= 30	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) x 1 lần/ngày
30 > Clcr >= 15	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) x 1 lần/ngày
15 > Clcr >= 5	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) x 1 lần/ngày
5 > Clcr	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) x 1 lần/ngày

Đối với bệnh nhân nhi suy thận liều cũng giảm theo cùng một phần trăm như trên.

Lamivudine thải trừ hầu như hoàn toàn bởi chức năng thận vì vậy không cần thiết phải chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan.

### **QUÁ LIỀU**

Trong những nghiên cứu cấp trên động vật, dùng lamivudine liều rất cao cũng không dẫn đến hậu quả nhiễm độc cơ quan. Những số liệu về hậu quả của quá liều cấp ở người còn hạn chế. Tử vong không xảy ra, các bệnh nhân đều bình phục. Không thấy có những dấu hiệu và triệu chứng đặc trưng cho những ca quá liều này.

Nếu xảy ra quá liều cần theo dõi bệnh nhân, và áp dụng những biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường. Vì có thể thẩm tách lamivudine, có thể sử dụng lọc máu liên tục để điều trị quá liều, mặc dù việc này chưa được nghiên cứu.

### **BẢO QUẢN**

Viên nén : Bảo quản dưới 30°C.

Dung dịch : Bảo quản dưới 25°C.

## 192. EPREX

CILAG

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Dung dịch tiêm dưới da, tính mạch 1000 UI/0,5 ml: hộp 6 bơm tiêm đã chứa sẵn thuốc 0,5 ml -  
Bảng B.

Dung dịch tiêm dưới da, tính mạch 2000 UI/0,5 ml: hộp 6 bơm tiêm đã chứa sẵn thuốc 0,5 ml -  
Bảng B.

Dung dịch tiêm dưới da, tính mạch 3000 UI/0,3 ml: hộp 6 bơm tiêm đã chứa sẵn thuốc 0,3 ml -  
Bảng B.

Dung dịch tiêm dưới da, tính mạch 4000 UI/0,4 ml: hộp 6 bơm tiêm đã chứa sẵn thuốc 0,4 ml -  
Bảng B.

Dung dịch tiêm dưới da, tính mạch 10000 UI/ml: hộp 6 bơm tiêm đã chứa sẵn thuốc 1 ml - Bảng  
B.

THÀNH PHẦN

cho 1 bơm tiêm 1000 UI/0,5 ml	
Epoetine alfa	8,4 mg

cho 1 bơm tiêm 2000 UI/0,5 ml	
Epoetin alfa	16,8 mg

cho 1 bơm tiêm 3000 UI/0,3 ml	
Epoetin alfa	25,2 mg

cho 1 bơm tiêm 4000 UI/0,4 ml	
Epoetin alfa	33,6 mg

cho 1 bơm tiêm 10000 UI/ml	
Epoetin alfa	84,0 mg

## **MÔ TẢ**

Epoetin alfa là một nội tiết tố glycoprotein được tinh chế có tác dụng kích thích sinh hồng cầu. Epoetin alfa được sản xuất từ các tế bào động vật hữu nhũ đã được đưa vào mã gen của erythropoietin người.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị thiếu máu do suy thận mạn ở bệnh nhân người lớn thẩm phân máu, bệnh nhân thẩm phân phúc mạc, bệnh nhân tiền-thẩm phân và ở những bệnh nhân nhi đang thẩm phân máu.
- Điều trị thiếu máu ở bệnh nhân ung thư không phải dạng tủy bào (có hay không có hoá trị liệu) và ngăn ngừa thiếu máu ở các bệnh nhân ung thư không phải dạng tủy bào đang điều trị với một tác nhân hóa trị liệu.
- Điều trị thiếu máu ở các bệnh nhân nhiễm HIV đang được điều trị bằng zidovudine có mức erythropoietin nội sinh  $\leq 500$  mU/ml.
- Làm nhanh việc lấy máu tự thân trong chương trình gửi máu trước và làm giảm nguy cơ của việc truyền máu dị thân ở những bệnh nhân có Hct 33-39% mà đã được lên chương trình cho một cuộc phẫu thuật lớn có chọn lọc và dự kiến cần nhiều máu hơn lượng máu mà họ có thể có được thông qua kỹ thuật lấy máu tự thân không sử dụng Epoetin alfa.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Cao huyết áp không kiểm soát được.
- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nguy cơ tăng huyết áp: Để giảm đến mức tối thiểu nguy cơ tăng huyết áp, nên khống chế tỉ lệ tăng hemoglobin ở mức khoảng 1 g/dl/tháng và không nên vượt quá 2 g/dl/tháng. Nên theo dõi nồng độ hemoglobin ít nhất một lần mỗi tuần cho đến khi đạt tới mức ổn định và sau đó theo dõi định kỳ. Nên kiểm soát huyết áp một cách đầy đủ trước và trong điều trị Eprex, khống chế huyết áp khi cần thiết. Tăng cường điều trị cao huyết áp khi có các triệu chứng báo động như phát sinh nhức đầu không thường xuyên hoặc nhức đầu gia tăng. Nếu không kiểm soát được huyết áp, nên ngưng sử dụng Eprex.

Để có được đáp ứng tối ưu với Eprex, cần đảm bảo lượng dự trữ sắt đầy đủ trước khi bắt đầu

trị liệu. Nên đánh giá lại dự trữ sắt trong suốt quá trình điều trị và bổ sung thêm. Ví dụ : sắt nguyên tố uống 200-300 mg/ngày (100-200 mg/ngày cho bệnh nhân nhi) được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh dưới 100 mg/l.

Trên bệnh nhân suy thận mạn, việc điều trị thiếu máu có thể dẫn đến thèm ăn và làm tăng lượng kali và protein ăn vào. Do đó có thể phải chỉ định thẩm phân chu kỳ để duy trì urea, creatinin và kali trong giới hạn mong muốn. Eprex không làm tăng tỉ lệ tiến triển của suy thận. Do tăng thể tích hồng cầu khối, bệnh nhân điều trị Eprex thường cần tăng liều heparin trong khi thẩm phân.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Hội chứng "giống cúm" : chóng mặt, ngủ gà, sốt, nhức đầu, đau cơ đau khớp và mỏi mệt.
- Tăng huyết áp phụ thuộc vào liều dùng hoặc làm nặng hơn tình trạng cao huyết áp hiện có.
- Huyết khối cầu nối trên những bệnh nhân thẩm phân máu. Nổi ban, chàm, mày đay, ngứa và/hoặc phù mạch : phản ứng da tại nơi tiêm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Bệnh nhân suy thận mạn :

- Nồng độ hemoglobin đích nên là 10-12 g/dl ở người lớn và 9,5-11 g/dl ở trẻ em.
- Có thể dùng Eprex bằng đường tiêm tĩnh mạch (TM) hoặc tiêm dưới da (TDD). Khi thay đổi đường dùng thuốc, lúc đầu nên sử dụng liều như trước rồi sau đó điều chỉnh liều dùng để duy trì nồng độ hemoglobin đích. Trên các nghiên cứu lâm sàng, liều tiêm dưới da thường thấp hơn 20-30% so với liều tiêm tĩnh mạch cần thiết để đạt cùng hiệu quả lâm sàng.
- Trong giai đoạn chữa trị, nên tăng liều Eprex nếu hemoglobin tăng < 1 g/dl/tháng. Thông thường ghi nhận mức gia tăng hemoglobin có ý nghĩa lâm sàng sau 2 tuần và có thể đến 6-10 tuần ở một vài bệnh nhân. Một khi đạt nồng độ hemoglobin đích, nên giảm liều 25 IU/kg/liều để tránh tình trạng hemoglobin vượt quá tầm đích. Nếu nồng độ hemoglobin vượt quá 12 g/dl, nên ngưng dùng Eprex. Có thể giảm liều bằng cách bỏ đi một trong các liều dùng mỗi tuần hoặc bằng cách giảm số lượng thuốc mỗi liều.

	Người lớn thẩm phân máu	Người lớn thẩm phân phúc mạc	Người lớn tiền (chưa) thẩm phân máu	Trẻ em thẩm phân máu
Giai đoạn chữa trị:				
Liều khởi đầu	50 IU/kg	50 IU/kg	50 IU/kg	50 IU/kg
	3 lần/tuần	2 lần/tuần	3 lần/tuần	3 lần/tuần

Tăng liều mỗi 4 tuần (IU/kg/liều)	25	25	25	25
Giai đoạn duy trì:	30-100 IU/kg,	25-50 IU/kg,	17-33 IU/kg,	Xem * ở dưới
Liều thông thường	3 lần/tuần	2 lần/tuần	3 lần/tuần	(*)
Đường tiêm	TM, TDD	TDD	TM, TDD	TM

* Giai đoạn duy trì: ở trẻ em thẩm phân máu:		
	Liều	(IU/kg, 3 lần/tuần)
Trọng lượng (kg)	Trung bình	Liều duy trì thường dùng
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Bệnh nhân ung thư :

Nồng độ hemoglobin đích nên vào khoảng 12 g/dl. Eprex có thể được dùng cho điều trị các bệnh nhân thiếu máu triệu chứng. Eprex có thể cũng được sử dụng để ngừa thiếu máu ở những bệnh nhân bắt đầu hóa trị liệu, có nồng độ hemoglobin trước điều trị thấp (< 11 g/dl) và ở những bệnh nhân có sự giảm rõ ràng hemoglobin trong suốt chu kỳ đầu tiên của hoá trị liệu. (Ví dụ : 1-2 g/dl nếu mức hemoglobin ban đầu là 11-13 g/dl hoặc giảm  $\geq$  2 g/dl nếu mức hemoglobin ban đầu  $\geq$  13 g/dl). Liều khởi đầu của phòng ngừa hoặc điều trị thiếu máu nên là 150 IU/kg, 3 lần mỗi tuần, tiêm dưới da. Nếu sau 4 tuần điều trị, hemoglobin tăng < 1 g/dl, liều điều trị nên được tăng lên đến 300 IU/kg trong 4 tuần. Nếu sau 4 tuần điều trị với liều 300 IU/kg, hemoglobin tăng < 1 g/dl, thì có khả năng bệnh nhân không đáp ứng và không nên tiếp tục điều trị. Nếu hemoglobin tăng > 2 g/dl mỗi tháng, hãy giảm liều Eprex khoảng 25%. Nếu hemoglobin vượt quá 14 g/dl, hãy tạm ngưng điều trị cho đến khi hemoglobin giảm xuống 12 g/dl và rồi lập lại điều trị Eprex với liều thấp hơn 25% so với liều trước đó. Nhu cầu tiếp tục liệu pháp Eprex nên được đánh giá lại một cách định kỳ, ví dụ như sau khi hoàn thành liệu pháp. Tình trạng sắt nên được đánh giá trên tất cả bệnh nhân trước và trong điều trị. Việc bổ sung sắt

nên được thực hiện khi cần thiết. Các nguyên nhân khác của thiếu máu nên được loại trừ trước khi tiến hành điều trị bằng Eprex (xem Thận trọng lúc dùng).

Bệnh nhân nhiễm HIV, được điều trị Zidovudine :

Người ta khuyến cáo nồng độ erythropoietin huyết thanh nội sinh nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị bằng Eprex. Dữ liệu sẵn có cho thấy những bệnh nhân có nồng độ erythropoietin huyết thanh nội sinh > 500 mU/ml thì thường không đáp ứng với liệu pháp Eprex.

- Giai đoạn chữa trị: 100 IU/kg, 3 lần mỗi tuần tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch trong thời gian 8 tuần. Nếu sự đáp ứng không được như ý (nhu cầu truyền máu giảm do hemoglobin tăng) sau 8 tuần điều trị, liều Eprex có thể được tăng lên. Việc tăng liều nên được thực hiện theo từng mức tăng 50-100 IU/kg, tiêm 3 lần mỗi tuần ở các khoảng thời gian ít nhất 4 tuần. Nếu bệnh nhân đã không có được sự đáp ứng đầy đủ với Eprex ở liều 300 IU/kg, 3 tuần mỗi lần, thì thường họ cũng không có được sự đáp ứng ở liều cao hơn.

Giai đoạn duy trì : Sau khi đã đạt được sự đáp ứng như mong muốn, liều dùng nên được điều chỉnh để duy trì hematocrit giữa 30-35%, dựa trên các yếu tố như các liều zidovudine khác nhau, sự hiện diện của nhiễm trùng gian phát hoặc các giai đoạn viêm. Nếu hematocrit vượt quá 40%, nên tạm ngưng điều trị cho tới khi hematocrit giảm đến 36%. Khi việc điều trị có thể bắt đầu lại, liều dùng nên được giảm khoảng 25% và rồi điều chỉnh lại liều để duy trì mức hematocrit mong muốn. Tình trạng sắt nên được đánh giá cho tất cả bệnh nhân trước và trong khi điều trị và việc bổ sung sắt nên được thực hiện khi cần thiết. Các nguyên nhân khác gây thiếu máu nên được loại trừ trước khi bắt đầu liệu pháp Eprex (xem phần Thận trọng lúc dùng).

Bệnh nhân phẫu thuật người lớn trong chương trình tiền hiến máu tự thân :

Tất cả những chống chỉ định trong chương trình hiến máu tự thân nên được tuân thủ ở những bệnh nhân đang được điều trị bổ sung Eprex. Eprex nên được tiêm 2 lần mỗi tuần trong 3 tuần trước khi phẫu thuật nếu khoảng thời gian tiền hiến máu tiền phẫu thuật cho phép. Ở mỗi lần bệnh nhân hiến máu, 1 đơn vị máu được lấy ra và dự trữ cho việc truyền máu tự thân nếu bệnh nhân có hematocrit  $\geq$  33% và/hoặc hemoglobin  $\geq$  11g/dl. Liều điều trị được khuyến cáo là 600 IU/kg, tiêm tĩnh mạch 2 lần mỗi tuần. Đối với những bệnh nhân có nhu cầu kích thích tạo máu ở mức độ ít hơn, liều điều trị 150-300 IU/kg, tiêm tĩnh mạch 2 lần mỗi tuần đã cho thấy làm tăng hiệu quả tiền hiến máu tự thân và làm giảm sự sụt giảm hematocrit sau lấy máu. Tình trạng sắt nên được đánh giá trên tất cả bệnh nhân trước khi điều trị bằng Eprex. Nếu có tình trạng thiếu sắt xảy ra, bệnh nhân nên được điều trị bổ sung sắt trước khi được cho phép tham gia chương trình hiến máu tự thân. Ở những bệnh nhân thiếu máu, nguyên nhân gây ra thiếu máu nên được tìm ra trước khi bắt đầu liệu pháp Eprex. Việc bổ sung sắt đầy đủ (ví dụ : ít nhất 200 mg sắt nguyên tố uống mỗi ngày) được đòi hỏi bắt đầu ngay khi có thể và nên tiếp tục trong suốt quá trình điều trị.

**Hướng dẫn sử dụng :**

Tiêm dưới da : Thể tích thuốc lớn nhất cho mỗi vị trí tiêm nên là 1 ml. Nếu thể tích thuốc lớn hơn, nên dùng nhiều vị trí tiêm. Nên tiêm ở các chi hay ở thành bụng trước.

Tiêm tĩnh mạch : nên tiêm Eprex chậm ít nhất từ 1-5 phút, đặc biệt cho những bệnh nhân có các triệu chứng giống cúm. Ở các bệnh nhân thẩm phân máu, nên tiêm thuốc vào kim fistula lúc hoàn thành lượt thẩm phân. Để tráng rửa đường ống và bảo đảm việc tiêm thuốc vào hệ tuần hoàn được hoàn hảo, sau khi tiêm Eprex, nên tiêm thêm 10 ml dung dịch muối đẳng trương. Không nên dùng Eprex truyền tĩnh mạch hoặc trộn lẫn với các thuốc khác.

**Tính tương kỵ :**

Không được hòa tan hoặc chuyển sang bất cứ vật chứa nào khác. Không được dùng kết hợp với dung dịch thuốc khác.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản ở 2-8°C. Không để đông lạnh hoặc lắc mạnh và phải bảo vệ tránh ánh sáng mặt trời. Vì Eprex không có chất bảo quản nên ống tiêm có sẵn thuốc chỉ nên sử dụng 1 lần.

## 193. EQUAL

**MERISANT**

Viên nén 19 mg : hộp 100 viên, 200 viên.

Cốm uống 38 mg : hộp 10 gói, 25 gói, 50 gói.

Bột uống 40 mg : hộp 1 lọ.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Aspartam	19 mg

cho 1 gói	
Aspartam	38 mg

cho 1 lọ	
Aspartam	40 mg

### DƯỢC LỰC

Aspartam là a-L,-aspartyl-L-3-phenylalanine methyl ester. Đây là một dipeptid cấu tạo từ 2 acid amin thiên nhiên : L-aspartic acid và L-phenylalanine (dưới dạng methyl ester).

Tác động của Equal chỉ được biết là cung cấp vị ngọt tương tự như của đường sucrose nhưng mạnh hơn gấp 200 lần.

	Năng lượng	Số muỗng cà phê đường tương đương
1 viên Equal	< 1/2	1
1 gói Equal	4	2

### CHỈ ĐỊNH

Chất ngọt dành cho người tiểu đường.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Phenylketonuria.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

1 viên thay thế 1 muỗng cà phê đường. 1 gói thay thế 2 muỗng cà phê đường.

### QUÁ LIỀU

Các thử nghiệm trên người cho thấy không tồn tại nguy hiểm tiềm tàng nào ngay cả khi dùng aspartam với lượng lớn.

## 194. ERCÉFURYL

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nang 200 mg : hộp 28 viên.

hỗn dịch uống 4 % : lọ 90 ml (18 muỗng lường 5 ml).

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Nifuroxazide	200 mg



(Saccharose)	(72 mg)
--------------	---------

cho 1 muỗng lường 5 ml	
Nifuroxazide	220 mg
(Saccharose)	(1 g)
(Ethanol 95deg)	

### **DƯỢC LỰC**

Kháng khuẩn đường ruột.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa nếu niêm mạc ruột không bị tổn thương.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tiêu chảy cấp tính do nhiễm khuẩn, không có dấu hiệu xâm lấn (suy giảm tổng trạng, sốt cao, dấu hiệu nhiễm trùng - nhiễm độc...).

Trong điều trị tiêu chảy, việc bù nước luôn cần thiết.

Mức độ bù nước và đường đưa nước vào cơ thể (uống hoặc tiêm truyền) tùy thuộc vào mức độ tiêu chảy và cơ địa của bệnh nhân.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử dị ứng với dẫn xuất của nitrofurane.

Trẻ sinh thiếu tháng và sơ sinh (0 đến 1 tháng tuổi).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp tiêu chảy nhiễm trùng có biểu hiện lâm sàng của hiện tượng xâm lấn phải dùng kháng sinh khuếch tán tốt.

Không điều trị kéo dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây dị ứng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị tối đa trong 7 ngày.

Người lớn : 4 viên/ngày, chia làm 4 lần.

Trẻ em : 3 muỗng lường/ngày, chia làm 3 lần.

**Trẻ nhũ nhi từ 1 đến 30 tháng tuổi** : 1 đến 3 muỗng lường/ngày tùy theo tuổi, chia làm 2 đến 3 lần.

## 195. ERY sachet 125 mg - 250 mg

BOUCHARA

c/o TEDIS

Cốm pha hỗn dịch uống dùng cho nữ nhi 125 mg : hộp 24 gói.

Cốm pha hỗn dịch uống dùng cho trẻ em 250 mg : hộp 24 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Erythromycine éthylsuccinate, tính theo dạng base	125 mg

cho 1 gói	
Erythromycine éthylsuccinate, tính theo dạng base	250 mg

### PHỔ KHÁNG KHUẨN

Erythromycine là kháng sinh thuộc họ macrolide.

- Các loài thường nhạy cảm : Streptocoque, Staphylocoque nhạy với methicilline, Rhodococcus equi, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Moraxella, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella, Chlamydiae, Legionella, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira, Propionibacterium acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus.

- Các loài nhạy cảm trung bình : Haemophilus influenzae và para-influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio, Ureaplasma urealyticum.

- Các loài đề kháng : Staphylocoque đề kháng methicilline, Enterobacteriae, Pseudomonas, Acinetobacter, Mycoplasma hominis, Nocardia, Fusobacterium, Bacteroides fragilis.

- Các loài nhạy cảm không ổn định : Streptococcus pneumoniae, Enterococcus, Campylobacter coli, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens.

Erythromycine có hoạt tính in vitro và in vivo đối với Toxoplasma gondii.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Dạng cốm pha hỗn dịch uống :**

Hấp thu :

- tỷ lệ sinh khả dụng của thuốc : 60-80% ;

- đỉnh hấp thu tối đa trong huyết tương : 1-2,5 mg/ml sau khi uống liều 0,5 g, đạt được sau 1

giờ ;

- thời gian bán hủy trong huyết tương : khoảng 2 giờ ;

- gắn với proteine huyết tương : 65% ;

- khuếch tán đến thể dịch và đến mô tốt : tuyến nước bọt, thận, tuyến tiền liệt, đặc biệt khuếch tán rất tốt đến mô phổi, niêm mạc phế quản, trong amygdale.

- đi vào và tập trung với nồng độ cao trong tế bào thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào phế nang). Do đó, erythromycine tác động hữu hiệu trên vi khuẩn nội bào.

- erythromycine qua được hàng rào nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu não.

Biến đổi sinh học : erythromycine được chuyển hóa một phần ở gan.

Bài tiết :

- bài tiết qua mật : 30% liều dùng ;

- qua thận : 5% được đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ ; nồng độ trung bình trong nước tiểu từ 10 đến 30 mg/ml.

Erythromycine được đào thải tối đa khi nước tiểu có pH kiềm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng do chủng được xác định là nhạy cảm với kháng sinh, chủ yếu trong :

- nhiễm trùng tai mũi họng, phế quản-phổi, da.

- nhiễm trùng răng miệng và tiết niệu sinh dục.

Hóa dự phòng các đợt tái phát của thấp khớp cấp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng với erythromycine.

- Phối hợp với các alkaloid gây co mạch dẫn xuất của nấm cựa gà (ergotamine, dihydroergotamine).

- Phối hợp với terfenadine.

- Phối hợp với astemizole.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thận trọng trong trường hợp suy gan, nếu có thể nên kiểm tra đều đặn chức năng gan và giảm liều.

- Thuốc được đào thải yếu qua thận, do đó không cần thiết phải giảm liều trường hợp bệnh nhân bị suy thận.

- Phối hợp với ciclosporine : nếu có phối hợp, giảm liều ciclosporine và kiểm tra chức năng thận (creatinine huyết). Mặt khác, kiểm tra nồng độ ciclosporine trong máu và điều chỉnh liều trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng phối hợp.

### **LÚC CÓ THAI**

Trên lâm sàng, kết quả nghiên cứu trên một số lượng đủ lớn phụ nữ mang thai cho thấy erythromycine không có tác dụng gây dị dạng hoặc độc tính trên phôi (ngoại trừ dạng estolate).

Do đó, có thể kê toa erythromycine cho phụ nữ mang thai nếu cần.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Erythromycine được bài tiết yếu qua sữa mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- + Các thuốc gây co mạch dẫn xuất của nấm cựa gà (dihydroergotamine, ergotamine) : Chống chỉ định (Ngộ độc ergotine với khả năng gây hoại tử đầu chi)
- + Astémizole, terfénadine : Chống chỉ định (Nguy cơ gây xoắn đĩnh)
- + Cisapride : Erythromycine gây giảm chuyển hóa cisapride ở gan.
- + Bromocriptine : Cần lưu ý khi phối hợp (Tăng nồng độ bromocriptine trong huyết tương kèm theo các dấu hiệu quá liều dopamine)
- + Carbamazepine : Không nên phối hợp (Tăng nồng độ carbamazepine trong huyết tương kèm theo các dấu hiệu quá liều). Tuy nhiên, trong bệnh nhiễm vi khuẩn Legionella, erythromycine vẫn là thuốc được chỉ định đầu tay : trường hợp sử dụng kháng sinh này, nên theo dõi lâm sàng trong bệnh viện chuyên khoa, và nếu có thể, nên kiểm tra nồng độ carbamazepine trong huyết tương.
- + Ciclosporine : Tăng nồng độ ciclosporine trong máu và creatinine huyết do ức chế chuyển hóa ciclosporine ở gan.
- + Theophylline (dạng base và muối) và aminophylline : Quá liều theophylline (giảm đào thải ở gan) có thể gây nguy hiểm đặc biệt là ở trẻ em nên khuyên không nên phối hợp. Tuy nhiên, trong bệnh nhiễm vi khuẩn Legionella, erythromycine vẫn là thuốc được chỉ định đầu tay : trường hợp sử dụng kháng sinh này, nên tăng cường theo dõi lâm sàng với kiểm tra nồng độ theophylline trong huyết tương.
- + Triazolam : Một vài trường hợp làm tăng tác dụng ngoại ý của triazolam (rối loạn tính khí) được ghi nhận.
- + Alfentanil : Giảm thanh thải alfentanil với nguy cơ gây ức chế hô hấp kéo dài. Điều chỉnh liều alfentanil.
- + Digoxine : Thận trọng lúc dùng : theo dõi lâm sàng và nếu có thể, kiểm tra digoxine huyết (Tăng digoxine huyết do tăng hấp thu)
- + Lisuride : Thận trọng lúc dùng (Nguy cơ gây quá liều lisuride) với dấu hiệu quá liều dopamine.
- + Midazolam : Tăng nồng độ midazolam trong huyết tương do giảm chuyển hóa ở gan, với tăng các dấu hiệu an thần, chủ yếu ở trẻ em. Theo dõi lâm sàng và giảm liều trong thời gian điều trị với erythromycine.
- + Warfarine : Nguy cơ xuất huyết. Tăng tác dụng chống đông của warfarine do ức chế chuyển hóa ở gan. Kiểm tra thường hơn nồng độ prothrombine và theo dõi chỉ số INR. Điều chỉnh liều thuốc uống chống đông máu trong thời gian điều trị với nhóm macrolide và 8 ngày sau khi ngưng thuốc.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện tiêu hóa : buồn nôn, ói mửa, đau dạ dày, tiêu chảy.

Dị ứng ngoài da.

Khi dùng liều cao, tăng tạm thời transaminase, hiếm gặp trường hợp gây viêm gan ứ mật.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đa số các chỉ định cần phải được điều trị từ 5 đến 10 ngày.

Dùng thuốc ngay trước bữa ăn, có thể hòa tan trong sữa hoặc các thức ăn lỏng.

-Ery 125 mg dành cho nhũ nhi : 30-50 mg/kg/ngày.

-Ery 250 mg dành cho trẻ em : 30-50 mg/kg/ngày.

## **196. ERYLIK**

BIORGA

c/o TEDIS

Gel bôi ngoài da : tuýp 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Erythromycin	4 g
Tretinoin	25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc trị mụn trứng cá tác động tại chỗ, phối hợp tretinoin và erythromycin :

Tretinoin :

Hoạt tính của tretinoin dựa trên một cơ chế tác động tương ứng với cơ chế sinh bệnh của mụn trứng cá :

- Tretinoin đối kháng và ngăn ngừa sự hình thành các thành phần của mụn trứng cá : do kích thích các biểu mô nang, sự gia tăng các tế bào sừng không liên kết được tăng cường. Các tế bào sừng tự do được thải ra cùng với bã nhờn về phía bề mặt da. Các nốt sừng không thể hình thành được và do đó ngăn không cho hình thành các mụn mới.

- Tretinoin làm cho các thành phần bị ứ đọng được tống ra (nhân trứng cá, nang mụn). Ngoài việc làm bong lớp ngoài của biểu mô, tretinoin còn tác động sâu vào các biểu mô nang : nó kích thích sự gia tăng các tế bào sừng tự do, đồng thời với việc giảm liên kết vào các nốt sừng, dẫn đến việc tống các nang mụn hay nhân trứng cá.

- Tretinoin rút ngắn sự tiến triển của các thành phần viêm (sần, mụn mủ). Được thoa vào đầu giai đoạn viêm, tretinoin làm tăng tính thấm của thành nang mụn với các tác nhân gây kích ứng là nguyên nhân gây hiện tượng viêm (chất sừng, các acid béo tự do...) và làm rút ngắn sự tiến triển của các nốt sần và mụn mủ, cũng như sự đào thải của chúng. Nó cũng làm tránh chuyển các sang thương này thành ra các nang sần.

Erythromycin :

Là kháng sinh thuộc họ macrolides, được sử dụng tại chỗ trong mụn trứng cá nhằm cho tác động :

- Kháng viêm bằng cách làm giảm, tương ứng với việc giảm số lượng vi khuẩn, số lượng protease và acid béo tự do gây kích ứng khởi đầu của viêm.

- Kháng khuẩn do tác động trực tiếp lên *Propionibacterium acnes*, do đó làm giảm số lượng vi khuẩn trong nang mụn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Mụn trứng cá mức độ trung bình.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Do có thể xảy ra hiện tượng không dung nạp kiểu gây phù nề và chàm, nên thăm dò khả năng dung nạp thuốc bằng cách bôi thử lên một vùng da nhỏ khi mới bắt đầu dùng thuốc.

- Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn hay gây kích ứng nặng, phải tạm thời ngưng bôi thuốc, thậm chí có thể ngưng hẳn.

- Nếu lỡ bôi thuốc lên niêm mạc, mắt, miệng, trong mũi hay trên vết thương hở, cần rửa ngay bằng nước ấm.

- Do có thể bị kích ứng khi bôi thuốc, tránh dùng đồng thời với các loại mỹ phẩm làm se da, làm khô da hay có thể gây kích ứng (như dầu thơm hay các loại nước rửa có cồn).

- Tránh phơi nắng hay chiếu đèn UV do có thể gây kích ứng. Tuy nhiên vẫn có thể bôi thuốc nếu việc phơi người ra nắng được giảm tối đa (đội nón, dùng kem chống nắng) và bôi thuốc giảm lại. Nếu bắt buộc dĩ phải phơi nắng (chẳng hạn như đi biển một ngày), không được bôi thuốc trước đó một ngày, ngày hôm đó và sau đó một ngày.

Nếu bị phỏng nắng, cần đợi cho da trở lại ổn định mới tiếp tục bôi thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Ở động vật : tretinoin có thể gây quái thai khi dùng đường uống ; dùng đường tại chỗ liều cao có thể gây dị tật nhẹ ở xương sườn.

Ở người : do thuốc có thể vào máu (dù với lượng rất nhỏ) và do còn thiếu những số liệu dịch tễ học cũng như kinh nghiệm sử dụng trên lâm sàng, không nên dùng retinoid đường tại chỗ cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, theo những dữ liệu lâm sàng chưa được đầy đủ, dường như retinoid

dùng tại chỗ không có tác động gây dị tật.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do đặc tính có thể gây kích ứng của dạng bào chế này, nên tránh dùng chung với tất cả các thuốc có thể gây kích ứng tại chỗ (nhất là các dạng lotion có chứa cồn).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể bị kích ứng, sẽ tự khỏi khi ngưng thuốc hay thời gian bôi thuốc giãn ra. Sau khi bôi thuốc có thể có giảm giác nóng hay cảm giác kim châm nhẹ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Liều khởi đầu là bôi 1 lần vào buổi tối, sau đó điều chỉnh số lần bôi thuốc tùy thuộc vào mức độ dung nạp.

Nếu bị rất nhiều thì nên bôi thuốc cách ngày.

Nếu không xảy ra phản ứng tại chỗ thì có thể tăng lên 2 lần/ngày.

Vào cuối của tuần thứ hai cho đến cuối đợt điều trị tấn công (tuần thứ 12 đến tuần thứ 14), trung bình bôi thuốc mỗi ngày 1 lần, hay thưa hơn nếu vẫn bị kích ứng.

Cần chỉ định khoảng cách giữa các lần bôi thuốc sao cho tránh xảy ra kích ứng khó chịu ; nếu bị ban đỏ nhẹ hay hơi bị tróc da, hay cảm giác nóng rát thì vẫn chấp nhận được. Cần dự kiến các phản ứng nặng hơn có thể xảy ra ở những người có da mỏng, tóc hoe hay đỏ, và chọn các liều thích hợp hơn.

Để đạt được kết quả tốt nhất, bệnh nhân phải được thông báo về các phản ứng thông thường hay xảy ra lúc bắt đầu điều trị : cảm giác rát lúc đầu và ngoại ban thoáng qua ; cần thường xuyên xem xét lại việc điều trị để điều chỉnh liều cho thích hợp và giảm tối thiểu sự kích ứng. Cũng cần cho bệnh nhân biết rằng mụn trứng cá có thể sẽ chậm cải thiện và cần phải duy trì việc điều trị cho đến tháng thứ ba để đạt được kết quả điều trị tối ưu và sau đó cần tiếp tục điều trị duy trì để tránh tái phát.

Sự cải thiện được thấy rõ vào khoảng tuần thứ 6 và cần tiếp tục duy trì việc điều trị để đạt được kết quả điều trị tối đa vào khoảng tuần thứ 12 hay 14.

Vào thời điểm đó, hay sớm hơn, nếu tất cả các thành phần của mụn đã biến mất, có thể chuyển sang điều trị duy trì bằng cách bôi thuốc 2 hay 3 lần mỗi tuần.

#### **Cách sử dụng :**

Sau khi da đã được rửa sạch hay bôi khô, bôi thuốc và thoa nhẹ lên sang thương, tránh bôi lên mắt, mí mắt, môi, trong mũi.

Rửa sạch tay sau khi bôi thuốc.

Trường hợp điều trị bằng nhiều loại thuốc, cách thức sử dụng đối với từng loại thuốc nên được cân nhắc và điều chỉnh để tránh xảy ra tương tác.

## 197. ERYTHROGEL 4% (ERYACNE 4% Gel)

GALDERMA

gel bôi ngoài da : 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g gel	
Erythromycin base	4 g
Tá dược : butylhydroxytoluen, hydroxypropyl- cellulose và ethyl alcohol 95%.	

### DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Erythromycin là một kháng sinh thuộc nhóm macrolide có tác dụng in vitro và in vivo trên hầu hết các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí gram dương cũng như trên một vài trực khuẩn gram âm. Erythromycin thường có tính kìm khuẩn nhưng cũng có thể có tính diệt khuẩn ở nồng độ cao hay trên những vi khuẩn nhạy cảm cao. Erythromycin ức chế sự tổng hợp protein của các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn kết có hồi phục vào tiểu đơn vị ribosom 50S. Khi bôi lên da, thuốc ức chế sự phát triển của các vi khuẩn nhạy cảm (chủ yếu là *Propionibacterium acnes*) trên da và làm giảm nồng độ acid béo tự do trong bã nhờn. Việc giảm thành phần acid béo tự do trong bã nhờn có thể là một hệ quả gián tiếp của tác động ức chế các vi khuẩn tiết lipase chuyển triglyceride thành các acid béo tự do hay có thể là một kết quả trực tiếp của tác động can thiệp vào sự tiết lipase ở những vi khuẩn này. Các acid béo tự do là những chất gây nhân trứng cá và được xem là nguyên nhân gây ra những sang thương viêm (như sẩn, mụn mủ, mụn nốt, mụn bọc) của mụn trứng cá. Tuy nhiên, các cơ chế hoạt động khác như tác động chống viêm trực tiếp của erythromycin có thể tham gia vào sự cải thiện lâm sàng của mụn trứng cá được quan sát khi trị liệu tại chỗ bằng erythromycin. Thuốc này không cho thấy có hấp thu toàn thân khi bôi trên da nguyên vẹn và không biết được là erythromycin có được hấp thu qua da bị trầy xước, vết thương hay qua niêm mạc hay không.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị mụn trứng cá.



## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát : Việc sử dụng các thuốc kháng sinh có thể đi kèm với sự tăng sinh vi khuẩn đề kháng. Nếu xuất hiện tác dụng này, nên ngưng thuốc và áp dụng những biện pháp thích hợp.

Erythrogel 4% (Eryacne 4%) chỉ dùng ngoài da và nên tránh tiếp xúc với mắt, mũi, miệng, vết thương hở và niêm mạc. Nếu vô ý bị tiếp xúc, rửa kỹ bằng nước. Nếu xuất hiện phản ứng nhạy cảm hay kích ứng trầm trọng, nên ngưng thuốc.

Nếu mức độ kích ứng tại chỗ trở nên đáng kể, nên hướng dẫn bệnh nhân kéo dài khoảng cách dùng thuốc, tạm thời ngưng thuốc hay chấm dứt dùng thuốc. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc điều trị mụn trứng cá tại chỗ khác do có thể có tác động kích ứng gộp, đặc biệt với các thuốc có tác dụng bong da, tróc vảy da hay làm mòn da.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tính an toàn của Erythrogel 4% (Eryacne 4%) lúc có thai hay đang cho con bú chưa được xác định. Không biết được rằng erythromycin khi dùng cho người phụ nữ có thai có thể gây nguy hại đến thai nhi hoặc ảnh hưởng đến khả năng sinh đẻ hay không. Chỉ nên dùng thuốc này lúc có thai nếu thật sự cần thiết.

Không biết được erythromycin có tiết qua sữa mẹ khi dùng tại chỗ hay không. Tuy nhiên, tác dụng này đã được quan sát khi dùng theo đường uống và đường tiêm. Do đó, nên cẩn thận khi dùng Erythrogel 4% (Eryacne 4%) cho bà mẹ đang cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nên cẩn thận khi dùng các chế phẩm điều trị tại chỗ mụn trứng cá có chứa chất có tác dụng bong da, làm tróc vảy hay làm mòn da đồng thời với Erythrogel 4% (Eryacne 4%) do có thể xảy ra kích ứng gộp. Sự sử dụng đồng thời với xà phòng có tính làm mòn da hay có chứa được chất hoặc mỹ phẩm chứa alcohol cũng có thể gây kích ứng hay khô da cho bệnh nhân đang điều trị với Erythrogel 4% (Eryacne 4%). Do có thể xảy ra sự gắn kết tương tranh trên tiểu đơn vị ribosom 50S, không nên dùng đồng thời các chế phẩm bôi da có chứa erythromycin và clindamycin.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý được báo cáo xảy ra trong điều trị tại chỗ erythromycin bao gồm khô da, nhạy cảm, ngứa ngáy, da tróc vảy, nổi ban, da nhờn và cảm giác rất bỏng. Kích ứng mắt cũng đã được báo cáo. Một trường hợp phản ứng nổi mào đay lan tỏa, có thể có liên quan đến thuốc, cần phải điều trị bằng steroid toàn thân đã được báo cáo. Hầu hết các phản ứng này có lẽ là do thành phần rượu hay các tá dược khác hơn là erythromycin và đã hồi phục khi ngưng hay kéo dài khoảng cách dùng thuốc.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi một lớp mỏng Erythrogel 4% (Eryacne 4%) lên vùng da bị mụn đã được rửa sạch, hai lần mỗi

ngày. Thông thường, cần điều trị trong 8 tuần nhưng nếu tái phát, đợt điều trị có thể kéo dài lâu hơn.

### QUÁ LIỀU

Erythrogel 4% (Eryacne 4%) được dùng để bôi ngoài da. Nếu dùng quá nhiều thuốc sẽ không thu được kết quả nhanh hay tốt hơn mà có thể bị đỏ da, bong da hay khó chịu. Độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt cao hơn 10 ml/kg. Khi nuốt nhầm, trừ khi chỉ nuốt một lượng nhỏ, nên xem xét đến phương pháp rửa dạ dày thích hợp.

### BẢO QUẢN

Nên bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (15-30°C), tránh tầm tay của trẻ em.

## 198. ESORID

SUN PHARMA

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cisapride	10 mg

### DƯỢC LỰC

Esorid (Cisapride) là một piperidinyl benzamide biến đổi có cấu trúc hóa học liên quan với metoclopramide. Nó là thuốc tăng cường năng lực vận động dùng đường uống, có tác dụng làm dễ dàng và phục hồi sự vận động của đường tiêu hóa.

### Dược lý lâm sàng :

Cisapride tăng cường nhu động đường tiêu hóa.

Cisapride có tác động nhờ gia tăng phóng thích một cách sinh lý acetylcholine từ tận cùng thần kinh hậu hạch của đám rối Auerbach's trong cơ trơn đường tiêu hóa. Cisapride không có hoạt tính kháng dopamin, không kích thích thụ thể cholin và không làm thay đổi đáng kể nồng độ prolactin huyết tương. Ở bệnh nhân bị trào ngược dạ dày - thực quản, Cisapride làm tăng trương lực cơ thắt thực quản dưới và nhu động thực quản lên khoảng 20 đến 50%. Cisapride cải thiện việc làm trống dạ dày và làm ngắn thời gian thức ăn di chuyển từ miệng đến manh tràng. Cisapride cũng kích thích nhu động đẩy tới của kết tràng và làm tăng thời gian thức ăn di

chuyển ở kết tràng.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Cisapride được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ. Sự hấp thu của Cisapride tăng khi được dùng chung với thức ăn, do đó nên uống thuốc trước bữa ăn 15 phút. Cisapride có thời gian bán thải là 7 - 10 giờ.

Cisapride được chuyển hóa mạnh qua 2 đường chính là khử N-alkyl để cho nor cisapride và hydroxyl hóa nhân thơm để cho 3-fluro-4-hydroxy cisapride và 4-fluro-2-hydroxy cisapride. Sự bài tiết Cisapride và các chất chuyển hóa xảy ra bằng nhau ở nước tiểu và phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Suy giảm khả năng làm trống dạ dày, viêm thực quản trào ngược, rối loạn tiêu hóa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Xuất huyết tiêu hóa, tắc nghẽn cơ học hay thủng ruột.

Phụ nữ có thai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân suy gan hay suy thận : khởi đầu nên dùng nửa liều khuyến cáo thông thường.

Thận trọng khi sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sự an toàn của Cisapride chưa được chứng minh trong thời kỳ mang thai, do đó như những thuốc mới khác, không dùng thuốc khi mang thai. Mặc dù Cisapride bài tiết tối thiểu qua sữa mẹ, không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do làm tăng thời gian làm trống dạ dày, Cisapride có thể ảnh hưởng đến tốc độ hấp thu và do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc khác. Sự hấp thu có thể bị giảm ở dạ dày, nhưng có thể tăng ở ruột non. Dùng cùng lúc cisapride với digoxin có thể làm giảm nhẹ nồng độ tối đa của digoxin trong huyết tương và diện tích dưới đường cong. Tuy nhiên sự giảm này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng và thống kê.

Cisapride không làm thay đổi sự gắn kết của những thuốc như propranolol, tolbutamide, imipramine, warfarin và diphenylhydantoin với protein huyết tương. Mặc dù không có bằng chứng trực tiếp là Cisapride ảnh hưởng đến nồng độ của thuốc chống động kinh, vẫn nên kiểm tra nồng độ trong huyết tương của những thuốc này khi dùng cùng lúc với Cisapride. Cisapride làm tăng hấp thu diazepam và ethanol với sự suy giảm kèm theo ở thử nghiệm tâm thần vận động. Cisapride đơn độc không gây buồn ngủ và không làm rối loạn tâm thần vận động. Dùng cùng lúc với thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> làm tăng sinh khả dụng của Cisapride.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thuốc được dung nạp tốt, tác dụng phụ rất ít, thường gặp nhất là co thắt bụng, tiêu chảy. Ít gặp hơn là đau đầu, chóng mặt hay mệt mỏi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường uống.

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 10 mg, 3-4 lần mỗi ngày, 15 đến 30 phút trước bữa ăn. Có thể tăng liều đến 20 mg, 2 đến 4 lần mỗi ngày trong trường hợp bệnh nặng. Thường điều trị trong 4 tuần ở bệnh nhân rối loạn tiêu hóa, nhưng ở bệnh nhân rối loạn năng lực vận động nên điều trị trong ít nhất 6 tuần, thời gian điều trị thông thường cho bệnh trào ngược dạ dày - thực quản là 12 tuần.

Ở bệnh nhân thiếu năng gan hay thận, nên bắt đầu với nửa liều thông thường, sau đó điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng lâm sàng.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát, tránh ánh sáng.

## **199. ETOMIDATE-LIPURO**

B. BRAUN

Nhũ dịch tiêm tĩnh mạch : ống 10 ml, hộp 10 ống - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

cho 10 ml nhũ dịch	
Etomidate	20 mg
Tá dược : dầu đậu tương, triglycerid có mạch carbon cỡ vừa, glycerol, lecithin trứng, natri oleat, nước cất pha tiêm.	

### **DƯỢC LỰC**

Thuộc nhóm thuốc ngủ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dẫn mê và gây mê ngắn hạn.

Chú ý :

Trong gây mê thời gian ngắn, Etomidate-Lipuro phải được phối hợp với một thuốc giảm đau.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được chỉ định Etomidate-Lipuro cho những bệnh nhân đã biết là bị mẫn cảm với etomidate hoặc nhũ dịch dầu.

Trên súc vật thí nghiệm, Etomidate-Lipuro đã được chứng minh là có tiềm năng tạo porphyrin. Do đó không được dùng cho những bệnh nhân bị rối loạn chức năng sinh tổng hợp nhân Hem về mặt di truyền, trừ phi chỉ định dùng etomidate đã được xác định rõ sau khi cân nhắc kỹ lưỡng giữa nguy cơ tiềm tàng với lợi ích mong chờ.

Trẻ mới đẻ và trẻ dưới 6 tháng tuổi không được điều trị bằng Etomidate-Lipuro trừ phi có chỉ định bắt buộc trong thời gian điều trị nội trú.

Phụ nữ có thai : xem mục Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Sau khi dùng kéo dài liên tục etomidate có nguy cơ suy vỏ thượng thận thoáng qua.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Chỉ có bác sĩ có kỹ năng thành thạo đặt ống nội khí quản và có sẵn thiết bị hô hấp nhân tạo mới được phép sử dụng Etomidate-Lipuro.

Etomidate-Lipuro không có tác dụng giảm đau. Nếu dùng trong gây mê thời gian ngắn, phải dùng một thuốc giảm đau mạnh, thí dụ fentanyl, phải được cho trước hoặc cùng lúc với Etomidate-Lipuro ; nên chú ý thêm tới những thông tin trong mục Tương tác thuốc.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Ngay cả khi Etomidate-Lipuro được dùng như đã hướng dẫn, bệnh nhân đã dùng thuốc này sẽ không thể lái xe hay vận hành máy ít nhất là 24 giờ sau khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mức độ an toàn khi sử dụng Etomidate-Lipuro trong thời gian thai nghén chưa được xác minh. Do đó, Etomidate-Lipuro chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai nếu không còn cách lựa chọn nào khác.

Etomidate được bài tiết theo sữa mẹ. Nếu phải dùng Etomidate-Lipuro trong thời gian cho con bú, thì phải tạm ngừng cho bú và không được cho bú lại trước 24 giờ sau khi dùng thuốc ; sữa mẹ tiết ra trong thời gian này phải vất bỏ đi.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng gây ngủ của etomidate được tăng cường bởi các thuốc thuộc nhóm an thần, opiates, giảm đau và rượu.

Không được trộn Etomidate-Lipuro với các thuốc tiêm khác nếu không kiểm tra trước về tính tương hợp của thuốc.

Hơn nữa, Etomidate-Lipuro không được cho đồng thời với các thuốc tiêm khác qua cùng một đường truyền trừ phi tính tương hợp của thuốc đã được chứng minh. Do đó đối với các thuốc cần phải cho đồng thời, thí dụ thuốc giảm đau, phải được cho lần lượt qua cùng một đường truyền hoặc qua một canun tĩnh mạch riêng.

Có thể tiêm Etomidate-Lipuro vào bộ dây truyền dung dịch đẳng trương Natri Clorid nhưng phải tạm ngừng truyền.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Etomidate ức chế sinh tổng hợp các steroid của vỏ thượng thận. Sau khi tiêm một liều duy nhất etomidate, đáp ứng của vỏ thượng thận đối với các tác nhân kích thích bị giảm rõ rệt trong khoảng từ 4-6 giờ.

Sau khi tiêm một liều duy nhất etomidate trên những bệnh nhân không được chuẩn mê, thường quan sát thấy các cơ cử động ngoài ý muốn (chứng giật rung cơ). Chúng tương ứng với sự thoát khỏi sự ức chế các kích thích não trung gian, tương tự như hiện tượng giật rung cơ trong giấc ngủ sinh lý. Có thể tránh được các hiện tượng trên bằng cách cho dùng các thuốc chuẩn mê thuộc nhóm opiates hoặc benzodiazepin trước khi dùng etomidate.

Thỉnh thoảng, sau khi dùng etomidate, có thể xảy ra hiện tượng buồn nôn và ói mửa, tuy nhiên điều đó chủ yếu là do các thuốc thuộc nhóm opiates được dùng đồng thời hoặc được dùng để chuẩn mê gây ra, hơn nữa có thể bị ho, nấc và rét run.

Hiếm khi sau khi dùng etomidate, thấy giải phóng ra histamin. Cho đến nay mới chỉ gặp 3 ca bị tác dụng phụ nghiêm trọng. Tuy nhiên, etomidate vẫn là thuốc được chọn đầu tiên đối với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng.

Lác đác có gặp những báo cáo về hiện tượng co thắt thanh quản sau khi dùng etomidate.

Chú ý :

Đặc biệt sau khi dùng etomidate liều cao và nếu phối hợp với các thuốc an thần kinh trung ương, đôi khi có thể xảy ra hiện tượng ngừng thở thoáng qua.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng được điều chỉnh theo đáp ứng của từng cơ thể và tác dụng lâm sàng.

Nên theo những hướng dẫn về liều lượng sau đây :

Về nguyên tắc, liều có tác dụng gây ngủ nằm trong khoảng 0,15-0,3 mg etomidate/kg thể trọng, tương ứng với 0,075-0,15 ml Etomidate-Lipuro/kg thể trọng.

Trẻ em dưới 15 tuổi và người lớn tuổi dùng liều duy nhất 0,15-0,2 mg etomidate, tương ứng với 0,075-0,1 ml Etomidate-Lipuro/kg thể trọng. Đối với những bệnh nhân thuộc nhóm tuổi này, liều chính xác cũng phải được điều chỉnh theo tác dụng lâm sàng.

Đối với những bệnh nhân bị bệnh xơ gan và những bệnh nhân được chuẩn mê bằng các thuốc thuộc nhóm an thần, nhóm opiates hoặc nhóm giảm đau thì liều dùng phải giảm đi.

Trong trường hợp gây mê đặc biệt để chấm dứt tình trạng động kinh liên tục hoặc động kinh cơn liên tiếp, nên tiêm nhanh, nghĩa là trong vòng 10 giây, đủ một liều etomidate (0,3 mg/kg thể trọng, tương ứng với 0,15 ml Etomidate-Lipuro/kg thể trọng). Có thể tiêm nhắc lại liều này vài lần, nếu cần.

Cách dùng và đường dùng :

Etomidate-Lipuro nhất thiết phải được tiêm bằng đường tĩnh mạch và, theo nguyên tắc, phải thật chậm (một liều thường kéo dài khoảng 30 giây), và ngắt quãng, nếu cần.

Không được tiêm vào động mạch vì Etomidate-Lipuro có nguy cơ gây ra hoại tử nếu tiêm vào

động mạch. Tiêm ngoài tĩnh mạch sẽ rất đau.

Trước khi sử dụng Etomidate-Lipuro nên có sự chuẩn mê thích hợp để tránh xảy ra chứng giật rung cơ. Nên sử dụng các thuốc thuộc nhóm benzodiazepin, ví dụ diazepam bằng đường tiêm bắp khoảng 1 giờ hoặc tiêm tĩnh mạch 10 phút trước khi tiêm Etomidate-Lipuro.

Đối với những bệnh nhân có biểu hiện động kinh hoặc có xu hướng co giật tăng lên, nên tiêm nhanh Etomidate-Lipuro, nghĩa là trong vòng vài giây, để tránh sự khuếch tán quá chậm của etomidate vào não. Etomidate có sinh khả dụng tốt và tốc độ phân bố trong não nhanh sẽ ngăn ngừa được những cơn co giật.

Chú ý :

Etomidate-Lipuro không chứa các chất bảo quản chống vi khuẩn nấm mốc. Sau khi mở ống tiêm, phải rút ngay nhũ dịch vào bơm tiêm trong điều kiện vô trùng và tiêm ngay, vì nhũ dịch dầu là môi trường thuận lợi cho vi khuẩn nấm mốc phát triển. Phần không dùng đến phải hủy bỏ.

Lắc kỹ ống tiêm trước khi dùng để đảm bảo cho hoạt chất được phân bố đều.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp bị quá liều, đặc biệt nếu etomidate lại được phối hợp với các thuốc gây mê bằng đường hô hấp, thì thời gian ngủ có thể bị kéo dài và có thể xảy ra ngừng thở trong thời gian ngắn.

Khi dùng Etomidate-Lipuro, nên có sẵn tất cả các thiết bị máy móc và thuốc men thường phải cần đến trong thủ tục gây mê.

### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 25°C.

## **200. EUMOVATE**

GLAXOWELLCOME

Eumovate kem bôi da : ống 5 g, 15 g.

Eumosone-G kem bôi da : ống 10 g.

Eumosone-M kem bôi da : ống 15 g.

THÀNH PHẦN

Eumovate cream :

cho 100 g	
-----------	--

Clobetasone butyrate	0,05 g
----------------------	--------

Eumosone-G cream :

cho 100 g	
Clobetasone butyrate	0,05 g
Gentamicin	0,1 g

Eumosone-M cream :

cho 100 g	
Clobetasone butyrate	0,05 g
Miconazole nitrate	2,0 g

## DƯỢC LỰC

Clobetasone butyrate là corticoid tác dụng tại chỗ có sự cân bằng độc đáo giữa hoạt tính và an toàn. Dạng bào chế Eumovate/Eumosone điều trị chàm có hiệu quả tốt hơn so với hydrocortisone 1%, hoặc các dạng corticoid tổng hợp hoạt tính yếu thường được sử dụng ; nhưng lại ít có ảnh hưởng lên chức năng hạ đồi-yên-thượng thận, ngay cả khi dùng Eumovate/Eumosone cho người lớn bôi với lượng lớn và băng kín toàn thân. Tất cả các corticoid tại chỗ có thể gây teo da nếu lạm dụng thuốc nghiêm trọng. Tuy nhiên, nghiên cứu trên động vật và trên người chỉ ra rằng Eumovate/Eumosone và hydrocortisone ít gây mỏng biểu bì hơn các corticoid tại chỗ khác.

Gentamicin là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc nhóm aminoglycoside có hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Miconazole nitrate là một chất kháng nấm và kháng khuẩn mạnh, phổ rộng, tác dụng đặc hiệu đối với bệnh nấm do dermatophyte, nấm men gây bệnh (ví dụ : Candida spp.), và nhiều vi khuẩn Gram dương, kể cả phần lớn các chủng Streptococcus và Staphylococcus spp.

## CHỈ ĐỊNH

Eumovate thích hợp cho điều trị chàm (eczema) và viêm da tất cả các dạng, bao gồm :

- chàm thể tạng dị ứng,
- viêm da tiếp xúc với ánh sáng,
- viêm tai ngoài,
- viêm da tiền phát do kích thích và dị ứng (kể cả hăm do quần tã),
- ngứa sẩn cục,



- viêm da tiết bã nhờn,
- phản ứng da do côn trùng đốt.

Eumovate có thể dùng như điều trị duy trì giữa các đợt điều trị bằng corticoid tại chỗ mạnh hơn.

Eumosone-G được chỉ định trong các trường hợp như trên, nhưng khi có, hoặc nghi ngờ có, hoặc dễ xảy ra, nhiễm khuẩn thứ phát.

Eumosone-M được chỉ định trong tất cả các trường hợp được chỉ định cho Eumovate, nhưng khi có, hoặc nghi ngờ có, hoặc dễ xảy ra, nhiễm trùng thứ phát do vi khuẩn hoặc do nấm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng da tiên phát do virus (ví dụ : herpes simplex, thủy đậu), và quá mẫn cảm với các chế phẩm hoặc với bất cứ thành phần nào của nó.

Không được dùng Eumovate trong điều trị những tổn thương da do nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm tiên phát.

Quá mẫn cảm với thành phần của chế phẩm.

Chế phẩm chứa gentamicin không nên dùng cho viêm tai ngoài nếu màng nhĩ đã bị thủng vì nguy cơ nhiễm độc tai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Đối với trẻ nhũ nhi và trẻ em, khi có thể, cần tránh điều trị kéo dài liên tục với corticoid tại chỗ, vì có thể dẫn đến ức chế thượng thận, ngay cả khi không băng kín. Ở trẻ nhũ nhi, tã lót có thể tác dụng như băng kín, dẫn đến tăng hấp thu. Cũng như đối với tất cả các corticoid khác, không nên bôi thuốc kéo dài trên da mặt.

Nếu bôi lên mi mắt, chú ý tránh để thuốc dây vào mắt, vì có thể gây ra glaucoma.

Phải dùng kháng sinh thích hợp để điều trị nếu những tổn thương đang được điều trị có biểu hiện nhiễm trùng. Ngưng dùng ngay corticoid tại chỗ khi có biểu hiện lan rộng nhiễm trùng, và dùng kháng sinh toàn thân thích hợp.

Điều kiện ẩm và ẩm khi băng kín tổn thương tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm khuẩn, vì vậy phải làm sạch da trước khi băng lại bằng băng sạch.

### **LÚC CÓ THAI**

Sử dụng corticoid tại chỗ cho động vật có thai có thể gây nên sự phát triển bất thường của thai. Chưa xác định sự liên quan của phát hiện này trên người ; tuy nhiên, không nên dùng corticoid tại chỗ rộng rãi cho phụ nữ mang thai, có nghĩa là với lượng lớn hoặc thời gian dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong trường hợp ít gặp, khi có dấu hiệu quá mẫn, nên ngưng bôi thuốc ngay.

Khi dùng Eumovate/Eumosone trên diện tích da rộng, một vài bệnh nhân có thể hấp thu lượng corticoid đủ để gây ức chế tuyến thượng thận thoáng qua, mặc dù Eumovate/Eumosone có mức độ hấp thu toàn thân thấp.

Có thể xảy ra teo da cục bộ ở vùng da ẩm do tăng hấp thu clobetasone butyrate, nhưng chỉ sau

đợt dùng kéo dài.

Có vài báo cáo về sự thay đổi sắc tố da và rụng lông khi sử dụng corticoid tại chỗ. Tình trạng nặng thêm các triệu chứng có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi thuốc lên vùng da tổn thương, tối đa là 4 lần mỗi ngày, cho tới khi có tiến triển tốt, khi đó có thể giảm số lần bôi thuốc.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều cấp tính rất hiếm khi xảy ra ; tuy nhiên, trong trường hợp quá liều mãn tính hoặc sử dụng sai, các biểu hiện cường vỏ thượng thận có thể xuất hiện và khi đó phải ngưng corticoid tại chỗ.

## **201. EURAX**

NOVARTIS

kem bôi ngoài da 10 % : ống 10 g và 20 g.

thuốc nước dạng xức 10 % : chai 50 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 g kem	
Crotamiton	10 g

cho 100 g lotion	
Crotamiton	10 g

### **DƯỢC LỰC**

Eurax có tác dụng lên nhiều dạng ngứa khác nhau. Thuốc có tác dụng chống ngứa nhanh và duy trì trong khoảng 6 giờ. Nhờ sử dụng Eurax, sẽ tránh được các sang thương gây ngứa và do đó giảm nguy cơ bị nhiễm trùng thứ phát. Eurax có tác dụng diệt cái ghẻ và tác dụng kìm khuẩn đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn, do đó rất tốt khi được dùng để điều trị bệnh ghẻ ngứa bị bội nhiễm có mủ. Eurax cũng được chứng minh rất có hiệu quả chống lại tác nhân gây bệnh chấy rận (*Pediculus capitis*).

Eurax thấm tốt qua da sau khi được thoa nhẹ ; thuốc không có chất mỡ và không để lại vết bẩn

sau khi sử dụng. Dạng thuốc nước thích hợp cho các sang thương ở vùng có lông hoặc hở, hoặc sang thương có rỉ dịch.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngứa do nhiều nguồn gốc khác nhau như ngứa vô căn, ngứa ở người già, ngứa vùng hậu môn-sinh dục, ngứa do dị ứng, vàng da, tiểu đường và các vết đốt do côn trùng. Trị chấy, rận.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với các thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không để thuốc tiếp xúc với kết mạc. Nếu vô tình để thuốc thuốc dính vào mắt, phải rửa sạch với nước. Dạng kem không được chỉ định trong các bệnh viêm da cấp tính, có dịch rỉ, cũng không được dùng trên các vết thương ngoài da do thuốc có thể vào đường toàn thân.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng Eurax trong thời gian mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ, do kinh nghiệm điều trị còn hạn chế.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không biết được hoạt chất có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dầu sao đi nữa, khi cho con bú bằng sữa mẹ cần tránh bôi thuốc lên đầu vú và vùng da xung quanh.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Eurax được dung nạp tốt. Chỉ một vài trường hợp ngoại lệ gây kích ứng da hoặc dị ứng do tiếp xúc ; ngưng điều trị nếu có thể.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

nNgứa : Thoa kem hoặc lotion 2-3 lần/ngày lên chỗ ngứa cho đến khi hết ngứa. Nếu chứng ngứa vẫn dai dẳng, có thể dùng lâu ngày hơn, do Eurax được dung nạp tốt qua da. Trường hợp tự dùng thuốc, cần tham vấn bác sĩ nếu chứng ngứa vẫn dai dẳng sau 5 ngày điều trị.

nGhẻ ngứa : Sau khi ngâm rửa trong nước nóng và lau khô, thoa nhẹ Eurax trên toàn thân (trừ ở mặt và da đầu) cho đến khi thuốc thấm hoàn toàn. Thoa thuốc mỗi ngày một lần, nên vào buổi tối, trong 3 đến 5 ngày tùy theo kết quả điều trị, cần lưu ý quan sát những nơi mà cái ghẻ đặc biệt ưa thích như ở kẽ ngón tay, kẽ ngón chân, cổ tay, nách, cơ quan sinh dục. Ở vùng da có mụn, có thể đắp một lớp băng có thoa Eurax. Trong thời gian điều trị, có thể tắm trước mỗi lần dùng thuốc. Sau khi ngưng điều trị, cần tắm thật kỹ và thay toàn bộ mùng màn và quần áo.

Ở trẻ nhỏ, không bao giờ được dùng quá 1 lần/ngày.

nBệnh chấy rận ở da đầu : Ngày đầu tiên, gội đầu thật kỹ bằng nước nóng và dầu gội đầu, sau đó lau khô. Tiếp theo, thoa Eurax dạng lotion với lượng vừa đủ, thoa nhẹ lên da đầu và lên tóc, đặc biệt ở vùng gáy và xung quanh tai. Khi thoa thuốc nên nhắm mắt hoặc che mắt lại để tránh tiếp xúc với thuốc. Sau đó, không rửa, để khô tóc tự nhiên và không gội đầu trước 24 giờ. Ở trẻ em, che đầu bằng một miếng khăn sau khi đã thoa thuốc để tránh cho thuốc tiếp xúc với ngón tay, qua đó sẽ vào mắt và gây kích ứng.

Từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 7, gội đầu thật kỹ mỗi ngày bằng nước nóng và dầu gội đầu. Chải trứng chấy rận khi tóc còn ướt bằng lược thật khít.

Ngày thứ 8, kiểm tra thật kỹ tóc và da đầu. Chỉ điều trị tiếp tục một đợt nữa khi phát hiện còn chấy, rận hoặc trứng chấy rận. Sau khi điều trị, chỉ dùng chăn màn và quần áo thật sạch.

## 202. EXOMUC

BOUCHARA

c/o TEDIS

Cốm pha hỗn dịch uống 200 mg : hộp 30 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Acétylcystéine	200 mg
(Aspartam)	

### DƯỢC LỰC

1. Acétylcystéine có tác dụng điều hòa sự tiết đàm kiểu làm tiêu đàm, tác động lên pha gel của đàm bằng cách cắt đứt cầu disulfure của các glycoprotéine.
2. Acétylcystéine chống sự oxy hóa của các gốc tự do sinh ra do viêm nhiễm, tổn thương hay từ ngoài vào bằng cách trung hòa hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp qua chất chuyển hóa của nó là glutathion, giúp tăng cường cơ chế bảo vệ tự nhiên đường hô hấp và kháng viêm.
3. Acétylcystéine có tác động hiệp lực với các kháng sinh (amoxicilline, doxycycline, macrolide, pénicilline, cephalosporine...), giúp diệt khuẩn hữu hiệu và nhanh chóng.
4. Acétylcystéine ngăn tích tụ  $Ca^{++}$  nội bào, chống kích thích co thắt phế quản.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống thuốc, acétylcystéine được hấp thu nhanh. Mô phổi và các dịch tiết phế quản có ái lực đặc biệt đối với acétylcystéine, nồng độ có hiệu lực của thuốc đạt được khoảng 3 giờ sau khi uống thuốc.

Acétylcystéine và các chất chuyển hóa chủ yếu được bài tiết qua thận.

### CHỈ ĐỊNH

- Bệnh phổi : viêm phế quản-phổi, viêm khí phế quản cấp và mãn, phòng ngừa các biến chứng hô hấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn, đa tiết phế quản, khí phế thũng.

- Bệnh tai mũi họng : viêm xoang, viêm mũi, viêm họng, viêm tai thanh dịch,...

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Phénylcétone niệu (do có aspartam trong thành phần của thuốc).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị loét dạ dày-tá tràng.

### **LÚC CÓ THAI**

Các kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không có tác dụng gây quái thai. Tuy nhiên không thể áp dụng các số liệu này cho người, do đó cần thận trọng khi kê toa cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Tránh dùng do thiếu số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở liều cao, có thể bị hiện tượng không dung nạp thuốc : đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy. Nên giảm liều trong trường hợp này.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Hòa tan thuốc trong 1/2 ly nước.

**Người lớn/Trẻ em trên 7 tuổi** :1 gói, 3 lần/ngày.

**Trẻ em 2-7 tuổi** :1 gói, 2 lần/ngày.

**Trẻ em < 2 tuổi** :1/2 gói, 2 lần/ngày.

## **THUỐC VẦN F**

### **203. EXTRA DEEP HEAT**

CT TNHH ROHTO - MENTHOLATUM (VIỆT NAM)

Kem bôi ngoài da : tuýp 30 g.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 g kem	
Methyl Salicylat	300 mg
Menthol	80 mg

## DƯỢC LỰC

Kem Extra Deep Heat với công thức chứa hàm lượng cao Methyl Salicylat và Menthol cho sức nóng mạnh, làm giãn các mạch gần kề mặt da, nhờ vậy các hoạt chất dễ dàng thấm qua da làm giảm ngay các cơn đau liên quan tới các bệnh thấp khớp, viêm khớp, viêm mô xơ, đau lưng, đau cơ, đau khớp, cứng vai, mỏi cơ, bong gân.

Kem không nhờn, không dây vết, mùi thơm dễ chịu.

Methyl salicylat có tính chất điển hình của các salicylate, được hấp thu nhanh chóng qua da và có tác dụng giảm đau tại chỗ.

## CHỈ ĐỊNH

- Thấp khớp, viêm khớp.
- Đau lưng hay đau cứng vai trong công việc.
- Đau khớp ở khuỷu tay, đầu gối và mắt cá chân.
- Đau và mỏi cơ sau các hoạt động thể dục thể thao hoặc ở người già.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Chỉ dùng ngoài, tránh tiếp xúc với mắt hay niêm mạc.
- Không thoa lên vùng da bị trầy xước, kích ứng hay mẫn cảm như mắt, nếu có tác dụng phụ, ngưng sử dụng.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

- Xoa kem nhẹ nhàng lên vùng đau cho tới khi kem được hấp thu hết qua da.
- Tùy nhu cầu, có thể bôi kem Extra Deep Heat nhiều lần trong ngày.

## BẢO QUẢN

Đậy chặt nắp tuýp thuốc sau khi sử dụng và để nơi mát, tránh ánh nắng trực tiếp.

## 204. FASIGYNE

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nén 500 mg : hộp 4 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tinidazole	500 mg

Tá dược : alginic acid, cellulose, tinh bột ngô, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.	
Lớp bao film : hydroxymethylcellulose, propylene glycol, titanium dioxide.	

## DƯỢC LỰC

Fasigyne có thành phần hoạt chất tinidazole là một dẫn xuất thay thế của hợp chất imidazole có tác động kháng nguyên sinh động vật và kháng vi khuẩn kỵ khí. Cơ chế tác động của Fasigyne chống lại vi khuẩn kỵ khí và động vật đơn bào là do thuốc xâm nhập vào tế bào vi sinh vật và gây tổn hại trên các chuỗi ADN hay ức chế sự tổng hợp của chúng.

Tinidazole có hoạt tính trên cả nguyên sinh động vật và vi khuẩn kỵ khí bắt buộc. Tác động kháng động vật nguyên sinh bao gồm *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* và *Giardia lamblia*.

Tinidazole có hoạt tính chống lại *Gardnerella vaginalis* và hầu hết các vi khuẩn kỵ khí bao gồm: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., và *Veillonella* spp.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Fasigyne được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Trong nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh được cho uống 2 g tinidazole, nồng độ đỉnh trong huyết thanh trong khoảng 40-51 mg/ml đạt được trong vòng 2 giờ và giảm dần cho đến 11-19 mg/ml sau 24 giờ.

Khi tiêm tĩnh mạch cho người tình nguyện khỏe mạnh dùng 800 mg và 1,6 g tinidazole trong vòng 10-15 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương từ 14-21 mg/ml với liều 800 mg và trung bình 32 mg/ml với liều 1,6 g. 24 giờ sau khi tiêm truyền, nồng độ tinidazole trong huyết tương giảm lần lượt là 4-5 mg/ml và 8,6 mg/ml cho thấy thuốc có thể sử dụng một lần duy nhất trong ngày. Nồng độ trong huyết tương giảm chậm và tinidazole có thể được tìm thấy trong huyết tương vào giờ thứ 72 sau khi tiêm truyền và uống với nồng độ lần lượt là 0,05 mg/ml và đến 1 mg/ml. Thời gian bán thải trong huyết tương của tinidazole khoảng 12-14 giờ.

Tinidazole được phân phối rộng rãi trong tất cả các mô cơ thể, đi qua được hàng rào máu não và đạt tới nồng độ hữu hiệu trên lâm sàng ở tất cả các mô. Thể tích phân bố đo được vào khoảng 50 lít. Khoảng 12% tinidazole trong huyết tương gắn kết với proteine huyết tương.

Tinidazole được đào thải qua gan và thận. Các nghiên cứu trên bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy rằng trong vòng 5 ngày, 60-65% liều sử dụng được đào thải qua thận với 25% dưới dạng không đổi. Khoảng 12% liều dùng được đào thải qua phân.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận (thanh thải creatinine < 22 ml/phút) cho thấy rằng không có sự thay đổi đáng kể có ý nghĩa thống kê trên những thông số dược động học của tinidazole. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng cho các bệnh nhân suy thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng :

Ngăn ngừa nhiễm khuẩn sau phẫu thuật do vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là những nhiễm khuẩn sau phẫu thuật đại tràng, tiêu hóa và phụ khoa.

Điều trị những nhiễm khuẩn sau :

Nhiễm khuẩn kỵ khí như :

- nhiễm khuẩn trong phúc mạc : viêm phúc mạc, áp-xe.
- nhiễm khuẩn phụ khoa : viêm nội mạc tử cung, viêm cơ tử cung, áp-xe tử cung-buồng trứng.
- nhiễm khuẩn huyết.
- nhiễm khuẩn sau phẫu thuật.
- nhiễm khuẩn da và mô mềm.
- nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới : viêm phổi, viêm mủ màng phổi, áp-xe phổi.

Viêm âm đạo không đặc hiệu.

Viêm loét lợi cấp tính.

Bệnh Trichomonas đường niệu dục ở cả nam lẫn nữ.

Bệnh Giardia.

Bệnh amip ruột.

Bệnh amip gan.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Fasigyne chống chỉ định trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ, bà mẹ đang cho con bú, những bệnh nhân có rối loạn thần kinh thực thể và những bệnh nhân có quá mẫn đã biết với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Giống như các thuốc có cấu trúc tương tự khác, Fasigyne cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử hay có rối loạn tạo máu, mặc dù không ghi nhận được bất thường về huyết học kéo dài nào trên lâm sàng cũng như trong nghiên cứu trên thú vật với tinidazole.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giống như những thuốc cùng nhóm, nên tránh dùng rượu trong khi điều trị với Fasigyne do có khả năng phản ứng dạng disulfiram (bùng mặt, co thắt bụng, nôn ói, nhịp tim nhanh).

Các thuốc có cùng cấu trúc hóa học với Fasigyne thường đi kèm với các rối loạn thần kinh khác nhau như chóng mặt, choáng váng, mất điều hòa, bệnh thần kinh ngoại biên và hiếm khi gây co giật. Nên ngưng thuốc nếu có bất kỳ dấu hiệu thần kinh bất thường nào trong quá trình trị liệu với Fasigyne.

**Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Chưa có nghiên cứu tác động của tinidazole lên khả năng lái xe hay vận hành máy móc phức tạp



tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy thuốc có thể ảnh hưởng lên các khả năng này.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Rượu có thể gây phản ứng dạng disulfiram và nên tránh dùng cho đến 72 giờ sau khi ngưng Fasigyne (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở chuột được cho dùng tinidazole 100 hay 300 mg/kg không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản, trọng lượng chuột mẹ và chuột con, quá trình sinh nở, sức sống cũng như việc cho con bú. Có một sự gia tăng nhẹ nhưng không đáng kể trong tỷ lệ sảy thai với liều 300 mg/kg.

Tinidazole đi qua hàng rào nhau thai. Do không biết được tác động của các hoạt chất thuộc nhóm này, chống chỉ định sử dụng tinidazole trong ba tháng đầu thai kỳ. Không có bằng chứng gây hại của Fasigyne trong các giai đoạn sau của thai kỳ, tuy nhiên cần cân nhắc lợi ích trị liệu và nguy hại có thể xảy ra cho bà mẹ và thai nhi khi sử dụng thuốc trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Tinidazole tiết qua sữa mẹ, hoạt chất có thể tiếp tục tiết ra trong sữa hơn 72 giờ sau khi dùng thuốc. Các bà mẹ không nên cho trẻ bú sữa tối thiểu ba ngày sau khi ngưng Fasigyne.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý được báo cáo nói chung là không xảy ra thường xuyên, nhẹ và tự khỏi. Các tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa bao gồm buồn nôn, nôn mửa, chán ăn, tiêu chảy, lưỡi có vị kim loại và đau bụng.

Các phản ứng quá mẫn, đôi khi trầm trọng có thể xuất hiện trong những trường hợp hiếm dưới dạng nổi ban da, ngứa ngáy, mề đay và phù mạch thần kinh.

Các rối loạn thần kinh đi kèm với sự sử dụng Fasigyne bao gồm chóng mặt, choáng váng, mất điều hòa, bệnh thần kinh ngoại vi (dị cảm, rối loạn giác quan, giảm cảm giác) và hiếm khi có co giật.

Giống như các thuốc tương tự, Fasigyne có thể gây giảm bạch cầu thoáng qua. Các tác dụng phụ hiếm được báo cáo khác là nhức đầu, mệt mỏi, rêu lưỡi và nước tiểu có màu sẫm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Ngăn ngừa nhiễm khuẩn hậu phẫu :

- Người lớn :

Đường uống : Uống một liều duy nhất 2 g khoảng 12 giờ trước khi phẫu thuật.

- Trẻ em dưới 12 tuổi :

Không có dữ liệu cho phép dùng liều dự phòng nhiễm khuẩn kỵ khí ở trẻ dưới 12 tuổi.

Nhiễm khuẩn vi khuẩn kỵ khí :

- Người lớn :

Đường uống : liều khởi đầu 2 g trong ngày đầu tiên sau đó 1g mỗi ngày, dùng một lần duy nhất hay 500 mg hai lần mỗi ngày.

Điều trị trong 5 hay 6 ngày nói chung là đủ, nhưng cần phải xác định thời gian điều trị qua thăm khám lâm sàng, đặc biệt ở một vài nơi khó loại bỏ nhiễm khuẩn.

Nên thăm khám lâm sàng cũng như cận lâm sàng thường xuyên nếu thấy cần thiết phải tiếp tục điều trị hơn 7 ngày.

- Trẻ em dưới 12 tuổi :

Không có dữ liệu cho phép dùng liều điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí ở trẻ dưới 12 tuổi.

Viêm âm đạo không đặc hiệu :

- Người lớn :

Viêm âm đạo không đặc hiệu đã được điều trị thành công với một liều uống duy nhất 2 g. Tỷ lệ lành bệnh cao hơn cũng đã đạt được với liều 2 g uống một lần mỗi ngày trong hai ngày liên tiếp (tổng liều là 4 g).

Viêm loét lợi cấp :

- Người lớn :

Uống liều duy nhất 2 g.

Bệnh trichomonas đường tiết niệu :

Khi đã xác định nhiễm khuẩn *Trichomonas vaginalis*, nên điều trị cùng lúc với người phối ngẫu.

- Phác đồ được lựa chọn dành cho người lớn :

Uống một liều duy nhất 2 g.

- Trẻ em :

Dùng liều duy nhất 50 đến 75 mg/kg thể trọng. Đôi khi có thể cần phải lặp lại liều này một lần nữa.

Bệnh Giardia :

- Người lớn :

Uống liều duy nhất 2 g mỗi ngày hay một viên 150 mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày.

- Trẻ em :

Uống liều duy nhất 50 đến 75 mg/kg thể trọng. Đôi khi có thể cần phải lặp lại liều này một lần nữa.

Amip ruột :

- Người lớn :

Dùng liều duy nhất 2 g trong 2 hay 3 ngày hay 600 mg hai lần mỗi ngày trong 5 ngày. Trong một vài trường hợp, khi liều dùng duy nhất mỗi ngày trong 3 ngày không hữu hiệu, có thể tiếp tục điều trị đến sáu ngày. Khi điều trị hai lần mỗi ngày trong 5 ngày không hữu hiệu, có thể tiếp tục điều trị cho đến 10 ngày.

- Trẻ em :

Uống một liều đơn 50 đến 60 mg/kg thể trọng mỗi ngày trong ba ngày liên tiếp.

Amip gan :

Trong việc điều trị amip gan, cùng với điều trị bằng Fasigyne có thể cần phải hút mủ.

- Người lớn :

Đường uống : Tổng liều thay đổi từ 4,5 đến 12 g, tùy theo mức độ tác hại của Entamoeba histolytica.

Điều trị khởi đầu theo đường uống với liều đơn 1,5 đến 2 g mỗi ngày trong 3 ngày.

Trong một vài trường hợp, khi điều trị ba ngày không có hiệu lực, có thể tiếp tục điều trị cho đến 6 ngày.

Có thể dùng theo cách khác là uống 600 mg hai lần mỗi ngày trong 5 ngày. Đôi khi, nếu điều trị ba ngày không có hiệu lực, có thể tiếp tục điều trị cho đến 10 ngày.

- Trẻ em :

Uống liều duy nhất 50 đến 60 mg/kg thể trọng mỗi ngày trong 5 ngày liên tiếp.

**Cách dùng :**

Nên uống Fasigyne trong hay sau bữa ăn.

**QUÁ LIỀU**

Trong các nghiên cứu ngắn hạn trên chuột nhắt và chuột cống, LD<sub>50</sub> lần lượt > 3600 mg/kg và > 2300 mg/kg theo đường uống.

Dấu hiệu và triệu chứng quá liều :

Không có báo cáo về quá liều trên người được ghi nhận với Fasygine.

Điều trị quá liều :

Không có chất đối kháng đặc hiệu để điều trị quá liều với tinidazole mà chỉ có điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể cần phải rửa dạ dày. Tinidazole có thể được thẩm phân dễ dàng.

## 205. FELDENE

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nang 10 mg : hộp 30 viên.

viên nang 20 mg : hộp 15 viên.

viên nén phân tán 20 mg : hộp 15 viên.

tọa dược 20 mg : hộp 15 viên.

dung dịch tiêm bắp 2 mg/ml : ống 1 ml và 2 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Piroxicam	10 mg
Tá dược : tinh bột ngô, nang gelatin cứng, lactose, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.	

cho 1 viên nang	
Piroxicam	20 mg
Tá dược : tinh bột ngô, nang gelatin cứng, lactose, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.	

cho 1 viên nén phân tán	
Piroxicam	20 mg
Tá dược : hydroxypropyl cellulose, lactose, cellulose vi tinh thể, sodium lauryl fumarate.	

cho 1 tọa dược	
Piroxicam	20 mg
Tá dược : glyceride bán tổng hợp, sáp vi tinh thể, propyl gallate.	

cho 1 ml thuốc tiêm	
Piroxicam	20 mg
Tá dược : rượu benzyl, ethanol, acid hydrochloric, nicotinamide, propylene glycol, sodium dihydrogen phosphate, sodium hydroxide, nước.	

### **DƯỢC LỰC**

Feldene là một thuốc chống viêm không steroid có tác dụng giảm đau và hạ sốt. Feldene có thể ức chế phù nề, ban đỏ, tăng sản mô, sốt và đau nhức trên thú vật thí nghiệm. Là thuốc có hiệu quả chống viêm do tất cả các nguyên nhân. Trong khi cơ chế tác động của thuốc chưa được hiểu đầy đủ, các nghiên cứu độc lập in vitro cũng như in vivo đã cho thấy rằng piroxicam tác động trên một số giai đoạn trong ứng miễn dịch và đáp ứng viêm như sau :

Ức chế tổng hợp prostanoid, gồm cả prostaglandin, qua sự ức chế có hồi phục enzyme cyclo-oxygenase.

Ức chế kết tập bạch cầu trung tính.

Ức chế tế bào bạch cầu đa nhân và đơn nhân di chuyển đến vùng viêm.

Ức chế enzyme do lysosome phóng thích từ bạch cầu bị kích thích.

Ức chế sự sản xuất anion superoxide của bạch cầu trung tính.

Giảm sản xuất yếu tố dạng thấp toàn thân và trong hoạt dịch ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có huyết thanh dương tính.

Người ta đã xác lập được rằng piroxicam không tác động bằng cách kích thích trực tuyến yên-hạ đồi. Các nghiên cứu in vitro không cho thấy piroxicam có tác động âm tính nào trên chuyển hóa sụn.

Trong các nghiên cứu trên sàng, Feldene hiệu quả khi dùng như một thuốc giảm đau trong các cơn đau do những nguyên nhân khác nhau (đau sau chấn thương, phẫu thuật cắt âm hộ và sau phẫu thuật). Tác động giảm đau được khởi phát nhanh chóng.

Trong chứng thống kinh nguyên phát, sự gia tăng nồng độ prostaglandin nội mạc tử cung gây co thắt quá độ tử cung làm thiếu máu cục bộ tử cung và đau. Feldene tác động như một chất ức chế tổng hợp prostaglandin, đã cho thấy có thể làm giảm co thắt tử cung quá độ và hiệu quả trong điều trị thống kinh nguyên phát.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Feldene được hấp thu tốt sau khi uống hay nhét hậu môn. Khi có thức ăn, tốc độ hấp thu giảm nhẹ nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu khi dùng theo đường uống. Nồng độ ổn định

trong huyết tương được duy trì suốt ngày khi dùng liều duy nhất mỗi ngày. Khi điều trị liên tục với liều 20 mg/ngày trong vòng 1 năm, nồng độ trong máu cũng tương tự như nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định.

Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ tương ứng với liều 10 và 20 mg và nói chung đạt đến mức tối đa trong vòng ba đến năm giờ sau khi dùng thuốc. Một cách tổng quát, một liều đơn 20 mg cho nồng độ piroxicam tối đa trong huyết tương là 1,5 đến 2 mg/ml trong khi nồng độ tối đa trong huyết tương sau nhiều liều lặp lại 20 mg piroxicam mỗi ngày thường ổn định ở mức 3 đến 8 mg/ml. Hầu hết các bệnh nhân đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương sau 7 đến 12 ngày. Điều trị với phác đồ liều tấn công 40 mg mỗi ngày trong hai ngày đầu sau đó 20 mg mỗi ngày cho một tỷ lệ cao (khoảng 76%) nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được ngay sau liều thứ nhì. Nồng độ ở trạng thái ổn định, diện tích dưới đường cong và thời gian bán hủy đào thải cũng tương tự như khi dùng phác đồ 20 mg mỗi ngày.

Một nghiên cứu so sánh dùng đa liều về sinh khả dụng của dạng tiêm với dạng viên nang uống cho thấy rằng sau khi tiêm Feldene vào bắp thịt, nồng độ trong huyết tương cao hơn đáng kể so với nồng độ đạt được 45 phút sau khi uống viên nang vào ngày thứ nhất, trong 30 phút sau khi dùng thuốc vào ngày thứ hai và 15 phút sau khi dùng thuốc vào ngày thứ bảy. Hai dạng thuốc đều tương đương sinh học.

Đào thải/Chuyển hóa sinh học :

Feldene được chuyển hóa rộng rãi và dưới 5% liều hàng ngày được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu và phân. Đường chuyển hóa quan trọng là hydroxyl hóa nhân pyridyl của nhánh bên, sau đó là liên hợp với acid glucuronic và đào thải qua nước tiểu. Thời gian bán hủy trong huyết tương vào khoảng 50 giờ ở nam giới.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Nghiên cứu độc tính cấp và bán cấp đã được thực hiện ở chuột cống, chuột nhắt, chó và khỉ với liều trong khoảng từ 0,3 mg/kg/ngày đến 25 mg/kg/ngày. Liều 25 mg/kg/ngày cao hơn khoảng 90 lần liều khuyến cáo dùng cho người. Chứng bệnh duy nhất quan sát được là chứng bệnh tiêu biểu đi kèm với độc tính trên thú vật của chống viêm không steroid; nghĩa là, hoại tử nhú thận và sang thương dạ dày ruột. Về dạng độc tính sau cùng, khỉ cho thấy đề kháng hoàn toàn hơn với tác động này và chó thì miễn cảm một cách bất thường.

### **CHỈ ĐỊNH**

Feldene là một thuốc chống viêm không steroid được chỉ định cho nhiều trường hợp khác nhau cần tác động chống viêm và/hoặc giảm đau, như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp (bệnh khớp, bệnh khớp thoái hóa), viêm dính đốt sống, bệnh cơ xương cấp tính, gút cấp, đau sau can thiệp phẫu thuật và chấn thương cấp, thống kinh nguyên phát ở bệnh nhân lớn hơn 15 tuổi, làm hạ sốt và giảm đau gập trong viêm cấp đường hô hấp trên.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

Không nên dùng Feldene cho những bệnh nhân quá mẫn với thuốc. Có khả năng xảy ra mẫn cảm chéo với aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác. Không nên dùng Feldene cho bệnh nhân bị những triệu chứng như hen phế quản, polyp mũi, phù mạch hay nổi mào đay do dùng aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác.

Không nên dùng Feldene dạng tọa dược cho những bệnh nhân bị các sang thương viêm ở trực tràng hay hậu môn, hay cho những bệnh nhân có tiền sử vừa mới chảy máu trực tràng hay hậu môn.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Các biến cố không thường xuyên như loét dạ dày tá tràng, thủng và xuất huyết tiêu hóa, gây tử vong trong những trường hợp hiếm, đã được báo cáo với Feldene. Nên theo dõi chặt chẽ khi cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa trên dùng thuốc.

Trong những trường hợp hiếm, các thuốc chống viêm không steroid có thể gây viêm thận mô kẽ, viêm cầu thận, hoại tử gai thận và hội chứng thận hư. Các thuốc chống viêm không steroid ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, là chất giữ vai trò hỗ trợ trong việc duy trì tưới máu thận ở những bệnh nhân có lưu lượng máu đến thận và thể tích máu toàn bộ giảm. Ở những bệnh nhân này, sự sử dụng các thuốc chống viêm không steroid có thể làm suy thận mất bù, là phản ứng tiêu biểu theo sau việc hồi phục tình trạng trước điều trị khi ngưng thuốc chống viêm không steroid. Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị phản ứng này là những người suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư và bệnh thận mất bù. Nên theo dõi những bệnh nhân này cẩn thận khi trị liệu với các thuốc chống viêm không steroid.

Do báo cáo về các ảnh hưởng xấu trên mắt của các thuốc chống viêm không steroid, nên đi khám mắt ở những bệnh nhân có biểu hiện các bệnh về thị lực trong quá trình điều trị với Feldene.

Đối với bệnh nhân bị phenylketon niệu : do trong thành phần có aspartam, Feldene FDDF chứa 0,070 mg và 0,140 mg phenylalanine cho mỗi liều 10 mg và 20 mg tương ứng.

Khi sử dụng với mục đích giảm đau và chống viêm trong viêm đường hô hấp trên, nên nhớ rằng thuốc chống viêm không steroid chỉ là thuốc điều trị triệu chứng. Khi dùng ở bệnh nhân bị những bệnh này, nên xem xét đến việc dùng thêm một kháng sinh thích hợp.

### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Thuốc không gây ảnh hưởng xấu khi sử dụng trong các trường hợp này.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù không quan sát được tác dụng gây quái thai trên thử nghiệm ở thú vật, không khuyến cáo sử dụng Feldene trong thai kỳ. Feldene ức chế tổng hợp prostaglandin và giải phóng qua một sự ức chế có hồi phục men cyclooxygenase. Tác dụng này, cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ đẻ khó và kéo dài thời gian đẻ ở thú vật có thai khi dùng thuốc vào cuối thai kỳ. Các thuốc chống viêm không steroid cũng được biết là gây đóng sớm ống động mạch ở trẻ sơ sinh.

Sự hiện diện của piroxicam trong sữa mẹ đã được xác định khi bắt đầu dùng thuốc và qua một thời gian sử dụng lâu dài (52 ngày). Piroxicam xuất hiện trong sữa với tỷ lệ khoảng 1-3% nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Không có sự tích tụ piroxicam trong sữa có liên quan đến sự tích tụ trong huyết tương trong quá trình điều trị. Không khuyến cáo dùng Feldene cho bà mẹ đang nuôi con bú do tính an toàn trên lâm sàng chưa được xác định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc chống viêm không steroid có thể gây giữ natri, kali và nước, và có thể can thiệp vào hoạt tính thải natri qua nước tiểu của các thuốc lợi tiểu. Nên lưu ý tính chất này khi điều trị những bệnh nhân suy tim hay cao huyết áp do các chứng bệnh này có thể góp phần làm xấu hơn tình trạng bệnh.

Xuất huyết đã được báo cáo hiếm khi gặp khi dùng Feldene cho những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu loại coumarin. Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận khi dùng đồng thời Feldene và thuốc chống đông máu uống.

Feldene, giống như các thuốc chống viêm không steroid khác làm giảm sự kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Nên lưu ý đến tác dụng này khi xác định thời gian chảy máu.

Tương tự các thuốc chống viêm không steroid khác, không nên kết hợp Feldene với acetylsalicylic acid hay dùng đồng thời hai thuốc chống viêm không steroid do các số liệu không đủ để chứng minh rằng sự kết hợp các thuốc chống viêm là tốt hơn so với khi dùng một loại thuốc trong khi lại gia tăng khả năng xảy ra tác dụng ngoại ý.

Các nghiên cứu trên nam giới đã cho thấy rằng sự sử dụng đồng thời Feldene với acetylsalicylic acid làm giảm nồng độ trong huyết tương của piroxicam đến 80% giá trị bình thường. Dùng đồng thời các thuốc kháng acid không có tác dụng trên nồng độ piroxicam trong huyết tương. Trị liệu đồng thời Feldene và digoxin, hay Feldene và digitoxin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

Feldene gắn kết chặt với protein, và do đó có thể thế chỗ các thuốc gắn kết protein khác. Bác sĩ nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân để thay đổi nhu cầu về liều lượng khi dùng Feldene cho bệnh nhân đang điều trị với các thuốc có tính gắn kết cao với protein. Các thuốc chống viêm không steroid bao gồm cả Feldene được báo cáo là làm tăng nồng độ ổn định trong huyết tương của lithium. Nên kiểm tra nồng độ này khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh liều và khi ngưng dùng Feldene.

Các kết quả từ hai nghiên cứu độc lập cho thấy có sự gia tăng nhẹ hấp thu piroxicam khi dùng cimetidine nhưng không có thay đổi đáng kể trên những thông số thanh thải. Cimetidine làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC 0-120 giờ) và Cmax của piroxicam khoảng 13 đến 15%. Hằng số tốc độ đào thải và thời gian bán hủy không cho thấy sự khác biệt đáng kể. Sự gia tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa trong hấp thu hầu như không chắc chắn là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Feldene nói chung được dung nạp tốt. Các triệu chứng trên đường tiêu hóa là tác dụng ngoại ý



thường gặp nhất nhưng trong hầu hết các trường hợp thì không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Các tác dụng ngoại ý này bao gồm viêm miệng, chán ăn, đau thượng vị, buồn nôn, táo bón, bụng khó chịu, trướng bụng, tiêu chảy, đau bụng và khó tiêu. Xuất huyết tiêu hóa, thủng và loét (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) đã được báo cáo xuất hiện với Feldene. Đánh giá khách quan về niêm mạc dạ dày và mất máu ở ruột cho thấy rằng liều Feldene 20 mg/ngày dùng một lần hay chia làm nhiều lần ít gây kích ứng hơn một cách đáng kể trên đường tiêu hóa so với acetylsalicylic acid.

Dùng dài ngày với liều 30 mg hay hơn làm gia tăng nguy cơ tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa.

Ngoại trừ các triệu chứng trên đường tiêu hóa, phù nề, chủ yếu là ở cổ chân, đã được báo cáo xuất hiện trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân.

Các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, như chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, mất ngủ, trầm cảm, lo lắng, ảo giác, thay đổi tính tình, giấc mơ bất thường, lú lẫn tâm thần, dị cảm, và choáng váng được báo cáo hiếm khi xuất hiện.

Sưng mắt, nhìn mờ và kích ứng mắt đã được báo cáo. Soi đáy mắt thường quy và khám đèn khe không cho thấy bằng chứng thay đổi trên mắt. Có thể ù tai và khó ở.

Các phản ứng quá mẫn trên da, thường dưới dạng nổi ban da và ngứa ngứa đã được báo cáo.

Hiếm khi có báo cáo về chứng tróc móng và rụng tóc. Phản ứng dị ứng với ánh sáng ít khi đi kèm với trị liệu. Cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác, hoại tử nhiễm độc biểu bì (bệnh Lyell), và hội chứng Stevens-Johnson hiếm khi xảy ra. Phản ứng mụn nước-bóng nước cũng hiếm khi được báo cáo.

Phản ứng quá mẫn như phản vệ, co thắt phế quản, nổi mề đay/phù mạch, viêm mạch và "bệnh huyết thanh" hiếm khi được báo cáo.

Phản ứng hậu môn-trực tràng với tọa được biểu hiện ra chứng đau tại chỗ, rát bỏng, ngứa ngứa và cảm giác buốt mót. Đã xuất hiện những trường hợp hiếm xuất huyết hậu môn.

Gia tăng BUN và creatinine có hồi phục đã được báo cáo.

Giảm hemoglobin và hematocrit, không đi kèm với chứng xuất huyết tiêu hóa rõ rệt, đã xảy ra.

Đã có báo cáo về chứng thiếu máu. Giảm tiểu cầu và ban xuất huyết không giảm tiểu cầu (Henoch-Schoenlein), giảm bạch cầu và tăng bạch cầu ái toan đã được báo cáo. Có một số trường hợp hiếm thiếu máu bất sản và thiếu máu huyết tán. Chảy máu cam cũng được báo cáo dù rất hiếm.

Đã quan sát được các thay đổi thông số chức năng gan. Giống như hầu hết các thuốc chống viêm không steroid khác, một vài bệnh nhân có thể tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh trong quá trình điều trị với Feldene. Một vài phản ứng gan, bao gồm vàng da và các trường hợp viêm gan gây tử vong đã được báo cáo. Mặc dù những phản ứng này hiếm gặp nhưng nếu các bất thường chức năng gan vẫn kéo dài hay tồi tệ hơn, nếu phát triển các dấu hiệu và triệu chứng cho bệnh gan, hay nếu biểu hiện toàn thân (như tăng bạch cầu ái toan, nổi

ban, vv), nên ngưng dùng Feldene. Các trường hợp viêm tụy dù hiếm đã được báo cáo. Đánh trống ngực và khó thở cũng được báo cáo dù ít khi xảy ra.

Một số trường hợp hãn hữu bị ANA dương tính hay giảm thính giác đã được báo cáo hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân dùng Feldene.

Các bất thường về chuyển hóa như hạ đường huyết, tăng đường huyết, tăng hay giảm cân đã được báo cáo dù hiếm khi xảy ra

Đau thoáng qua khi tiêm tĩnh mạch đã được báo cáo khi sử dụng dạng tiêm bắp. Các tác dụng ngoại ý tại chỗ (cảm giác nóng bỏng) hay tổn thương mô (tạo áp xe vô khuẩn, hoại tử mô mỡ) có thể thỉnh thoảng xảy ra ở vị trí tiêm.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp (bệnh khớp, bệnh khớp thoái hóa), viêm dính đốt sống :

Liều bắt đầu khuyến cáo là 20 mg dùng một lần duy nhất mỗi ngày. Đa số bệnh nhân được điều trị duy trì với liều 20 mg mỗi ngày. Một số tương đối nhỏ bệnh nhân có thể cần 10 mg mỗi ngày. Một vài bệnh nhân có thể cần cho đến 30 mg dùng một lần duy nhất hay chia làm nhiều lần. Dùng liều 30 mg hay hơn trong một thời gian dài có thể dẫn đến nguy cơ gia tăng về tác dụng ngoại ý trên hệ tiêu hóa.

### **Gút cấp :**

Nên bắt đầu điều trị với liều duy nhất 40 mg , sau đó dùng 40 mg mỗi ngày, một lần duy nhất hay chia làm nhiều lần trong 4-6 ngày. Feldene không chỉ định cho điều trị bệnh gút lâu dài.

### **Rối loạn cơ xương cấp :**

Nên bắt đầu điều trị với liều 40 mg mỗi ngày trong hai ngày đầu, dùng một lần duy nhất hay chia làm nhiều lần. Nên giảm liều đến 20 mg mỗi ngày cho 7-14 ngày kế tiếp của đợt điều trị.

### **Đau sau phẫu thuật hay chấn thương :**

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày, dùng một lần trong ngày. Trong trường hợp cần khởi phát tác động nhanh, nên bắt đầu với liều 40 mg mỗi ngày trong hai ngày đầu, dùng một lần duy nhất hay chia thành nhiều liều. Đối với giai đoạn điều trị còn lại, nên giảm liều xuống 20 mg mỗi ngày.

### **Thống kinh :**

Điều trị thống kinh nguyên phát khởi đầu sớm ngay khi có triệu chứng với liều 40 mg mỗi ngày dùng một lần duy nhất trong hai ngày đầu. Có thể tiếp tục điều trị sau đó với liều đơn hàng ngày là 20 mg từ một đến ba ngày kế tiếp nếu cần thiết.

### **Viêm đường hô hấp trên :**

Liều thông thường dành cho người lớn là 10 hay 20 mg uống mỗi ngày một lần. Trong trường hợp cần phải phát tác động nhanh, nên bắt đầu với liều 40 mg mỗi ngày một lần trong hai ngày đầu, sau đó là 10 hay 20 mg mỗi ngày trong ba đến năm ngày.

**Sử dụng cho trẻ em :**

Chưa xác định được liều Feldene khuyến cáo cho trẻ em.

**Cách dùng :**

Theo đường uống (viên nang, viên nén phân tán) : Có thể nuốt nguyên viên nén hòa tan với nước, hay hòa trong một ít nước (50 ml) và uống.

Tiêm bắp : Feldene tiêm bắp thích hợp cho điều trị khởi đầu các bệnh cấp tính và cơn cấp của các bệnh mãn tính. Để điều trị tiếp tục, nên dùng dạng thuốc uống (viên nang, viên nén hay các dạng phân tán được) hay tọa dược. Liều lượng Feldene dùng theo đường tiêm tĩnh mạch cũng tương tự như liều uống.

Nên áp dụng kỹ thuật vô khuẩn khi tiêm bắp Feldene và tiêm vào khối cơ tương đối lớn. Tốt nhất nên tiêm vào phần tư trên ngoài của mông. Cũng giống như các thuốc tiêm bắp khác, cần phải rút ống bơm tiêm trước khi tiêm vào để tránh tiêm nhầm vào mạch máu.

Tọa dược : Cho mỗi chỉ định, liều lượng Feldene tọa dược khi sử dụng riêng rẽ cũng tương tự như liều lượng cho viên nang Feldene. Tọa dược Feldene đưa ra một phương cách sử dụng mới cho các bác sĩ khi cần kê toa cho một số bệnh nhân hay cho một số bệnh nhân thích dùng dạng thuốc này hơn.

**Phương pháp dùng kết hợp**

Liều Feldene tổng cộng hàng ngày được sử dụng dưới dạng viên nang, viên nén dễ phân tán, tọa dược và thuốc tiêm bắp không được vượt quá liều tối đa mỗi ngày như đã chỉ định ở phần trên.

**QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều Feldene, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng được chỉ định. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng việc dùng than hoạt tính có thể làm giảm hấp thu thuốc và tái thu hồi lại piroxicam, do đó làm giảm lượng thuốc trong cơ thể.

**TƯƠNG Kỵ**

Không nên trộn dung dịch tiêm bắp với các thuốc khác.

## 206. FEMARA

NOVARTIS

viên bao 2,5 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Letrozole	2,5 mg

## DƯỢC LỰC

Việc loại bỏ các tác dụng kích thích gián tiếp của estrogen là đòi hỏi đầu tiên phải giải quyết trong các trường hợp mà sự phát triển của các mô khối u phụ thuộc vào sự có mặt của các estrogen. Ở phụ nữ mãn kinh, estrogen chủ yếu do hoạt động của các men aromatase sinh ra, men này chuyển các hormon nam tính - trước hết là androstenedione và testosterone thành estrone (E<sub>1</sub>) và estradiol (E<sub>2</sub>). Việc ức chế sinh tổng hợp estrogen trong các mô ngoại vi và bản thân mô ung thư vú, do đó, có thể được thực hiện bằng cách ức chế men aromatase.

Letrozole là chất ức chế men aromatase không có cấu trúc steroid. Nó ức chế men aromatase bằng cách gắn với men sắc tố tế bào P450 của men, dẫn đến sự giảm sinh tổng hợp estrogen trong mọi mô.

Với phụ nữ mãn kinh khỏe mạnh, các liều duy nhất 0,1 ; 0,5 và 2,5 mg letrozole giảm estradiol trong huyết thanh tới 75-78%. Sự giảm tối đa đạt được trong 48-78 giờ.

Với bệnh nhân mãn kinh bị ung thư vú, liều hàng ngày từ 0,1 đến 5 mg làm giảm nồng độ estradiol, estrone và estrone sulfate trong huyết tương tới 75-95% ở mọi bệnh nhân được điều trị. Với liều 0,5 mg và cao hơn, nhiều giá trị estrone và estrone sulfate giảm tới dưới giới hạn có thể phát hiện được, cho thấy các liều này ức chế estrogen cao hơn. Việc giảm estrogen này được duy trì trong suốt thời kỳ điều trị.

Letrozole ức chế đặc biệt hoạt động của men aromatase. Không nhận thấy thuốc làm phương hại gì đến tuyến thượng thận sinh steroid. Cũng không thấy có sự thay đổi nồng độ nào của cortisol, aldosterone, 11-desoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone và ACTH trong huyết tương hoặc hoạt động của rêsine huyết tương trong số các bệnh nhân sau kỳ mãn kinh được điều trị bằng letrozole với liều hàng ngày là 0,1 đến 5 mg. Việc kiểm tra sự kích thích của ACTH được thực hiện sau 6 và 12 tuần điều trị với các liều hàng ngày là 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 và 5 mg cho thấy thuốc không làm bất sản aldosterone hoặc cortisol. Do đó không cần bổ sung glucocorticoid và mineralocorticoid.

Không nhận thấy có sự thay đổi gì của nồng độ hormon nam tính trong huyết tương (androstenedione và testosterone) trong phụ nữ mãn kinh khỏe mạnh. sau khi dùng các liều duy nhất 0,1 ; 0,5 và 2,5 mg letrozole hoặc thay đổi nồng độ androstenedione ở bệnh nhân mãn kinh được điều trị với các liều hàng ngày từ 0,1 đến 5 mg, chứng tỏ việc phong bế sinh tổng hợp estrogen không dẫn tới sự tích tụ các androgens.

Nồng độ trong huyết tương của LH và FSH không bị ảnh hưởng bởi letrozole, chức năng tuyến giáp cũng vậy.

Trong một thử nghiệm lâm sàng được theo dõi kỹ càng, người ta thấy các bệnh nhân được điều

trị bằng Femara, khối u giảm đi 23,6% so với 16,4% khi dùng megestrol acetate. So sánh các kết quả điều trị ta thấy liều 2,5 mg letrozole cho kết quả tốt nhất ( $p = 0,04$ ).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Letrozole được hấp thu nhanh chóng từ đường dạ dày ruột (tỷ lệ hấp thu tuyệt đối trung bình là 99,9%). Thức ăn có làm giảm nhẹ tỷ lệ hấp thu theo thời gian, nhưng tỷ lệ hấp thu cuối cùng không bị thay đổi. Do đó, letrozole có thể được uống bất kỳ lúc nào trong ngày.

Phân phối :

Letrozole được gắn với protein huyết tương với tỷ lệ xấp xỉ 60%, chủ yếu với albumin (55%). Nồng độ letrozole trong hồng cầu bằng khoảng 80% nồng độ trong huyết tương. Sau khi uống 2,5 mg letrozole có đồng vị  $^{14}\text{C}$ , xấp xỉ 82% của tính phóng xạ trong huyết tương, tương đương với hợp chất không thay đổi. Do đó, sự tiếp xúc toàn thân với các sản phẩm chuyển hóa là thấp. Letrozole được phân bố nhanh chóng và rộng rãi tới các mô. Thể tích phân phối ở trạng thái bền vững là khoảng  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

Chuyển hóa và thải trừ :

Việc thải trừ bằng cách chuyển hóa thành một sản phẩm chuyển hóa không còn hoạt tính dược lực là cách thải trừ chính của letrozole ( $\text{CLm} = 2,1$  l/giờ) nhưng tương đối chậm so với lượng máu chảy qua gan (khoảng 90 l/giờ). Các isoenzymes  $3\text{A}_4$  và  $2\text{A}_6$  của sắc tố tế bào P450 có khả năng chuyển letrozole thành sản phẩm chuyển hóa này. Sự hình thành ít ỏi các sản phẩm chuyển hóa không xác định được và việc thải trừ thuốc trực tiếp theo đường thận và phân chỉ đóng vai trò nhỏ trong việc thải trừ letrozole.

Sau khi uống hàng ngày 2,5 mg, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 2-6 tuần và nồng độ này được giữ nguyên trong một thời gian tương đối dài nên có thể kết luận được là không xảy ra sự tích lũy thuốc.

Tuổi tác không ảnh hưởng tới dược động học của letrozole.

Nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh gan, thận và ung thư vú. Với bệnh nhân bị kém chức năng thận khác nhau, sau khi uống một liều duy nhất 2,5 mg thuốc, không thấy có ảnh hưởng gì tới dược động học của letrozole.

Với bệnh nhân kém chức năng gan, mức độ hấp thu thuốc vẫn ở trong phạm vi hấp thu của những người bình thường.

Với bệnh nhân bị ung thư vú, nồng độ của letrozole không thấy bị ảnh hưởng.

**Độ an toàn :**

Nghiên cứu trên các loại động vật chuẩn, không thấy có độc tính toàn thân hay cơ quan đích. Đối với loài gặm nhấm, letrozole gây độc tính cấp với liều 2.000 mg/kg. Với chó, ta thấy các dấu hiệu của độc tính vừa phải khi dùng liều 100 mg/kg.

Dùng liều 0,3 mg/kg với cả hai loài, thuốc không có tác dụng phụ.

Trong một nghiên cứu 104 tuần về khả năng gây ung thư của thuốc, người ta không thấy có u

nào có liên quan tới việc điều trị ở chuột đực cả.

Với chuột cái, người ta thấy letrozole làm giảm tỷ lệ u lành và độc tính của thuốc đối với sinh sản chưa được nghiên cứu đầy đủ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ mãn kinh tự nhiên hay nhân tạo, trước đã được điều trị bằng các thuốc kháng estrogen.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hay với tá dược của thuốc.

Thời kỳ nội tiết trước khi tắt kinh.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Người ta chưa nghiên cứu Femara ở các bệnh nhân có thanh thải creatinine < 10 ml/phút. Do letrozole gắn yếu với protein huyết tương, người ta cho rằng thuốc có thể bị loại trừ khỏi hệ thống tuần hoàn bằng thẩm phân. Do đó, phải xem xét kỹ lợi, hại đối với các bệnh nhân này trước khi dùng Femara.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Femara không ảnh hưởng rõ tới những người lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi dùng Femara có thể thấy mệt mỏi và chóng mặt. Do đó, bệnh nhân dùng Femara cần được thông báo là khả năng thể lực và tinh thần đòi hỏi cho việc vận hành máy móc hoặc lái xe có thể bị ảnh hưởng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có đầy đủ các dữ liệu về tái sinh sản trên động vật đối với letrozole, không được chỉ định Femara cho phụ nữ có thai và cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các nghiên cứu về tác dụng tương hỗ trên lâm sàng với cimetidine và warfarin cho thấy dùng Femara cùng các thuốc này không có tác dụng tương hỗ gì đáng kể. Bên cạnh đó, trong một thử nghiệm rộng hơn đối với các bệnh nhân dùng các thuốc khác (như benzodiazepine, barbiturate, furosemide, omeprazole) cũng không có tác dụng tương hỗ nào về lâm sàng. Hiện chưa có thử nghiệm lâm sàng về dùng Femara với các thuốc chống ung thư khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng phụ thường nhẹ đến trung bình và hiếm có trường hợp nghiêm trọng để phải ngừng điều trị. Nhiều tác dụng phụ có thể có liên quan đến bản thân bệnh tật hoặc các hậu quả dược lý bình thường của việc thiếu estrogen (như đỏ nóng, thưa tóc).

Bảng dưới đây cho thấy theo trình tự giảm dần, tần số của các tác dụng phụ có thể liên quan tới thuốc, theo các nghiên cứu, đã được báo cáo là trên 2% (của Femara hoặc megestrol acetate)

trong một thử nghiệm có kiểm soát với Femara (2,5 mg/ngày) và megestrol acetate (160 mg/ngày) trong 33 tháng.

Tác dụng phụ	Femara (n = 174%)	Megestrol acetate (n = 189%)
Nhức đầu	6,9	4,8
Buồn nôn	6,3	4,2
Phù ngoại vi	6,3	3,7
Mệt mỏi	5,2	6,3
Đỏ bừng	5,2	3,7
Thưa tóc	3,4	1,1
Ban <sup>(1)</sup>	3,4	0,5
Nôn	2,9	1,6
Khó tiêu	2,9	1,6
Tăng trọng	2,3	8,5
Đau cơ xương <sup>(2)</sup>	2,3	1,1
Chán ăn	2,3	1,1
Chảy máu âm đạo	1,7	3,2
Khí hư	1,7	2,6
Táo bón	1,7	2,1
Chóng mặt	1,1	3,7
Tăng ngon miệng	1,1	3,7
Tăng mồ hôi	1,1	2,1
Khản tiếng	0,6	5,8
Viêm tĩnh mạch huyết khối <sup>(3)</sup>	0,6	3,7
Có vết ở âm đạo	0,6	2,1
Cao huyết áp	0	2,6
Ngứa	0	2,6

(1) Gồm : ban đỏ, rất sần.

(2) Gồm : đau cánh tay, lưng, chân, xương.

(3) Gồm : viêm tĩnh mạch huyết bề mặt và sâu.

Các tác dụng phụ khác được coi là có thể có liên quan tới thuốc và được báo cáo ít nhất ở 3 bệnh nhân được điều trị bằng Femara, với tần số dưới 2% gồm sút cân và phù.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Chỉ dùng cho người lớn.

Bệnh nhân lớn và có tuổi :

Liều gợi ý là 2,5 mg một lần mỗi ngày. Không cần điều chỉnh liều lượng gì cho bệnh nhân lớn tuổi.

Bệnh nhân yếu gan hay thận :

Không cần điều chỉnh liều lượng gì nếu thanh thải creatinine  $\geq 10$  ml/phút (xem phần Dược

động học).

## QUÁ LIỀU

Không có kinh nghiệm gì khi dùng quá liều Femara. Hiện chưa có điều trị đặc hiệu nào khi dùng quá liều ; chỉ áp dụng điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

## 207. FENISTIL 24

NOVARTIS

Viên nang tác dụng kéo dài 4 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dimethindene maleate	4 mg

## DƯỢC LỰC

Dimethindene maleate là một dẫn chất của phenindene, là chất kháng histamin H<sub>1</sub>.

Dimethindene maleate cũng có tác dụng kháng kinin, kháng cholinergic nhẹ và an thần, nhưng không có tác dụng chống nôn.

Vì vậy, nó làm giảm sự tăng tính thấm mao mạch trong các phản ứng quá mẫn tức thời.

Khi được dùng kết hợp với thuốc kháng histamin H<sub>2</sub> nó sẽ phong bế tác dụng của histamin tuần hoàn.

Nếu dùng dimethindene để phòng ngừa, các phản ứng gây bởi phấn hoa sẽ giảm.

Một nghiên cứu về sự ức chế sự nổi mẩn và hồng ban ở da gây bởi histamin cho thấy tác dụng của một liều duy nhất Fenistil 24 kéo dài ít nhất 24 tiếng.

Trắc nghiệm về sự tỉnh táo và khả năng làm việc chưa khẳng định được sự khác nhau đáng kể nào giữa việc dùng giả dược và Fenistil 24 ở liều khuyến cáo. Thuốc có tác dụng an thần nhẹ nếu dùng vào buổi sáng và không có tác dụng này nếu dùng vào buổi tối.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ thuốc tối đa trong huyết thanh sau khi dùng một liều duy nhất Fenistil 24 sẽ đạt được trong khoảng 7 đến 12 giờ. Thời gian bán hủy khoảng 11 giờ.

Không có sự tích tụ thuốc và dược động học có dạng tuyến tính khi dùng Fenistil 24 nhắc lại mỗi



ngày 1 lần.

Ở các nồng độ khoảng 0,09-2 mg/ml, tỷ lệ dimethindene maleate gắn với protein huyết tương là khoảng 90%. Các phản ứng chuyển hóa gồm sự hydroxy hóa và sự metoxy hóa.

Dimethindene và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua mật và nước tiểu.

Thể tích phân phối ( $V_D$ ) là 293 lít. Hệ số thanh thải toàn phần ( $Cl_{tot}$ ) là 311 ml/phút hoặc 19 l/giờ.

Phần thuốc không đào thải qua nước tiểu là 90% hay 0,90.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng những rối loạn có tính chất dị ứng ở da và đường hô hấp như mày đay, ngứa kèm theo các bệnh da phát ban (eczema và các trường hợp có liên quan), viêm mũi theo mùa và viêm mũi kéo dài.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng đối với bệnh nhân tăng nhãn áp, bí tiểu do rối loạn niệu đạo-tiền liệt tuyến hoặc hen mãn tính.

Tuy nhiên, các thử nghiệm về khả năng thực hiện công việc chỉ ra rằng Fenistil 24 ở liều khuyến cáo, nói chung không làm ảnh hưởng tới độ tập trung, chú ý. Fenistil 24 có thể làm giảm sự tỉnh táo hoặc gây mệt, đặc biệt khi thuốc được dùng vào buổi sáng. Do đó, cần lưu ý khi dùng thuốc cho các lái xe hay người làm công việc đòi hỏi sự tập trung chú ý (như người vận hành máy móc).

Không dùng dạng bào chế này cho trẻ dưới 12 tuổi mà nên dùng dạng giọt.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật cho thấy Fenistil 24 không gây nguy cơ đối với bào thai nhưng chưa có nghiên cứu kiểm chứng nào được thực hiện với phụ nữ có thai. Chỉ dùng Fenistil 24 trong thời kỳ mang thai nếu thấy việc điều trị thực sự là cần thiết và những lợi ích mong đợi vượt trội hơn những nguy cơ có thể xảy ra.

Một nghiên cứu tiến hành trên động vật cho thấy một lượng nhỏ dimethindene và/hay các chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa mẹ. Vì vậy, không nên dùng Fenistil 24 trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng an thần của các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương như thuốc an thần, thuốc ngủ và rượu có thể được tăng cường khi dùng với Fenistil 24. Dùng cùng lúc với các chất ức chế MAO có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương của các thuốc kháng histamin. Vì vậy, không nên dùng cùng lúc các loại thuốc này.

Các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và kháng cholinergic có thể tạo ra tác dụng kháng histamin và từ đó làm nặng hơn bệnh glaucom và chứng bí tiểu tiện.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trong các thử nghiệm kiểm chứng trên lâm sàng với Fenistil 24, đôi khi tình trạng mệt mỏi, buồn ngủ thoáng qua đã được ghi nhận với tỷ lệ tương đương với khi dùng giả dược.

Hiếm khi đau đầu, kích thích, buồn nôn và các triệu chứng khác về tiêu hóa, khô miệng và chóng mặt cũng có xảy ra. Sau khi các dạng Fenistil 24 khác được lưu hành trên thị trường đã thấy trong rất hiếm trường hợp xảy ra phù, phát ban, co cơ và rối loạn hô hấp.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :

Liều thông thường hàng ngày là 1 viên và dùng vào buổi tối. Nên nuốt cả viên thuốc chứ không nhai.

Với những bệnh nhân làm việc vào ban đêm thì nên dùng thuốc trước khi đi ngủ. Không dùng dạng bào chế này cho trẻ em dưới 12 tuổi mà nên dùng dạng giọt. Thời gian điều trị không quá 25 ngày.

## BẢO QUẢN

Tránh ánh sáng nóng và ẩm, không dùng thuốc quá thời hạn ghi trên bao bì.

## 208. FITOVIT

J.B. CHEMICALS PHARMACEUTICALS LTD.

c/o CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM TIẾN PHÚC

Viên nang : vỉ 10 viên.

Syrô : chai 120 ml, 240 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Withania somnifera	760 mg
Emblica officinalis	360 mg
Asparagus racemosus	200 mg
Tinospora cordifolia	140 mg
Tribulus terrestris	100 mg

Picrorhiza kurroa	40 mg
Cyperus scariosus	60 mg
Bacopa monniera	200 mg
Terminalia chebula	80 mg
Piper longum	100 mg
Myristica fragrans	40 mg

cho 10 ml syrô	
Withania somnifera	380 mg
Emblica officinalis	180 mg
Asparagus racemosus	100 mg
Tinospora cordifolia	70 mg
Tribulus terrestris	50 mg
Picrorhiza kurroa	20 mg
Cyperus scariosus	30 mg
Bacopa monniera	100 mg
Terminalia chebula	40 mg
Piper longum	50 mg
Myristica fragrans	20 mg

## MÔ TẢ

Fitovit, thuốc tăng lực phối hợp các thành phần tinh chiết từ dược thảo thiên nhiên mà hệ thống thuốc cổ đại Ấn Độ (Ayurveda) đã chắt lọc và sử dụng từ khoảng 5000 năm trước công nguyên. Thuốc có tác dụng tái đạt và cân bằng sức khỏe đã bị mất do rối loạn các bộ phận chức năng của cơ thể. Các thành phần thảo dược này đã được nghiên cứu và sử dụng lâu dài với

những kết quả tốt mà không gây tác dụng phụ.

## **DƯỢC LỰC**

Dạng phối hợp các thảo dược có tác động :

- Chống stress.
- Bồi bổ cơ thể, chống suy nhược.
- Tăng cường trí nhớ.
- Kích thích ăn ngon, giúp tiêu hóa.
- Kích thích hệ thống miễn dịch.
- Giúp phát triển cơ thể ở trẻ em.
- Tăng cường thị lực.
- Cải thiện chức năng gan.
- Chống xơ vữa động mạch giai đoạn đầu.
- Tăng cường khả năng sinh dục.

Tác dụng của từng thành phần :

*Withania somnifera* :

Kích thích hệ thống bảo vệ cơ thể, chống stress, chống viêm nhiễm và kích thích hệ thống miễn dịch, tăng cường sinh dục.

*Emblica officinalis* :

Kích thích tiêu hóa, giảm chứng khó tiêu, tạo sự ngon miệng, thèm ăn ; giảm cholesterol máu ; tăng cường sức đề kháng của cơ thể với vi sinh vật gây bệnh.

*Asparagus racemosus* :

Kích thích tiêu hóa, bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống loét do stress ; kích thích hệ thống miễn dịch; tăng cường sinh dục.

*Tinospora cordifolia* :

Tăng cường sinh lực, kích thích miễn dịch, cải thiện chức năng gan ; tác dụng giảm đau, kháng viêm.

*Tribulus terrestris* :

Chống xơ vữa động mạch, giảm cholesterol và lipid toàn phần trong máu ; tác dụng tăng lực.

*Picrorhiza kurroa* :

Có tính kháng viêm, điều hòa vận động đường tiêu hóa.

*Cyperus scariosus* :

Kích thích sự ngon miệng, thèm ăn, kích thích tiêu hóa.

*Bacopa monniera* :

Cải thiện quá trình trao đổi chất ở não, tăng trí nhớ.

*Terminalia chebula* :

Cải thiện quá trình trao đổi chất ở não, tăng trí nhớ, tăng thị lực, bảo vệ gan.

*Piper longum* :

Tăng lực, kích thích hệ thống bảo vệ cơ thể, cải thiện quá trình trao đổi chất ở não, kích thích hệ thống tạo máu ; có tính kháng viêm, kháng dị ứng, long đàm.

*Myristica fragrans* :

Kích thích tiêu hóa, tăng lực, tăng cường sinh dục.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Suy nhược toàn thân, suy giảm hệ thống bảo vệ cơ thể, hội chứng suy nhược do những nguồn gốc khác nhau.
- Trạng thái căng thẳng tâm lý kéo dài, trầm trọng về thể xác và tâm thần, thời kỳ dưỡng bệnh, hồi phục sau đợt bệnh nặng.
- Các rối loạn ở não, sa sút trí nhớ, giảm khả năng chú ý tập trung.
- Giúp phát triển cơ thể ở trẻ em.
- Giai đoạn đầu của xơ vữa động mạch có tăng lượng cholesterol và lipid toàn phần trong huyết tương.
- Rối loạn đường tiêu hóa (ăn không ngon, sụt cân, chứng khó tiêu), giảm khả năng sinh dục.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không có.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Quá mẫn cảm ở một vài cá thể.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nang : 1 hoặc 2 viên mỗi ngày.

Syrô : 1-3 muỗng/ngày.

## **209. FLAGENTYL**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên bao phim dễ bẻ 500 mg : hộp 4 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Secnidazole	500 mg

## **DƯỢC LỰC**

Chất dẫn xuất tổng hợp nhóm nitro-imidazol.

Có hoạt tính diệt ký sinh trùng : Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis, Hoạt tính diệt vi khuẩn kỵ khí : Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, Peptostreptococcus, Veillonella...

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ huyết thanh tối đa đạt 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 2 g secnidazol (dưới dạng viên 500 mg). Thời gian bán hủy huyết thanh khoảng 25 giờ. Thải trừ chậm, chủ yếu qua nước tiểu (50% liều dùng được thải trừ trong 120 giờ). Xuyên qua nhau thai và đi vào sữa mẹ.

## **CHỈ ĐỊNH**

Bệnh amib ở ruột và ở gan.

Bệnh giardia.

Viêm âm đạo và niệu đạo do trichomonas vaginalis.

Viêm âm đạo không đặc hiệu (nhiễm khuẩn âm đạo).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá nhạy cảm đối với dẫn xuất imidazol.

Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Những nghiên cứu ở động vật cho thấy secnidazole không gây quái thai. Tuy nhiên tính gây dị dạng ở người chưa khẳng định.

Về mặt lâm sàng, chưa có những bằng chứng xác đáng đánh giá tính gây dị dạng hoặc độc với phôi thai khi sử dụng secnidazole trong thời kỳ mang thai.

Để thận trọng, không nên sử dụng secnidazole ở phụ nữ có thai.

### **Lúc nuôi con bú :**

Không thấy secnidazole đi qua sữa mẹ.

Tuy nhiên những dẫn chất imidazole khác qua sữa mẹ, người ta đã mô tả những trường hợp nấm candida miệng và tiêu chảy gặp ở những trẻ bú sữa mà người mẹ đang điều trị với dẫn xuất imidazole.

Do đó, nên ngưng cho con bú trong thời gian điều trị.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Tránh uống rượu trong thời gian điều trị với secnidazole.

- Không dùng ở người có tiền sử rối loạn thể tạng máu.

## **Người lái xe và vận hành máy móc :**

Hiếm trường hợp chóng mặt khi điều trị với secnidazole.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Disulfiram : vì gây cơn hoang tưởng, lú lẫn.
- Alcool : hiệu ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn mửa, tim đập nhanh).

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc chống đông máu đường uống (như warfarine) : gia tăng tác dụng thuốc chống đông máu và tăng nguy cơ xuất huyết, vì giảm sự dị hóa ở gan.

Kiểm tra thường xuyên hàm lượng prothrombine và theo dõi INR. Điều chỉnh liều dùng thuốc chống đông trong khi điều trị với secnidazol đến 8 ngày sau khi ngưng điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng dẫn xuất imidazol gồm :

- Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, đau dạ dày, miệng có vị kim loại, viêm lưỡi, viêm miệng.
- Nổi mề đay.
- Giảm bạch cầu nhẹ, hồi phục khi ngưng thuốc.
- Hiếm khi : chóng mặt, hiện tượng mất phối hợp và mất điều hòa, dị cảm, viêm đa dây thần kinh cảm giác-vận động.

Đối với Flagentyl, cho đến nay chỉ thấy có các rối loạn tiêu hóa (nôn, mửa, đau dạ dày).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Bệnh amib cấp tính, có triệu chứng (dạng histolytica) và bệnh giardia :

Người lớn : 2 g, một liều duy nhất vào đầu bữa ăn.

Trẻ em : 30 mg/kg một liều duy nhất.

- Bệnh amib không triệu chứng (dạng minuta và dạng bào nang) : uống cùng liều như trên trong 3 ngày.

- Amib gan :

Người lớn : 1,5 g/ngày, uống 1 lần hoặc nhiều lần vào đầu các bữa ăn, trong 5 ngày.

Trẻ em : 30 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc nhiều lần vào đầu các bữa ăn trong 5 ngày.

Trong giai đoạn mưng mủ, cần dẫn lưu mủ song song với điều trị bằng Flagentyl.

- Viêm âm đạo và niệu đạo do Trichomonas vaginalis và nhiễm khuẩn âm đạo : 2 g, một liều duy nhất. Điều trị đồng thời người có quan hệ giới tính : 2 g, một liều duy nhất.

## **210. FLAGYL oral**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

viên bao phim 250 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Métronidazole	250 mg

### **DƯỢC LỰC**

Métronidazole là thuốc kháng khuẩn thuộc họ nitro-5 imidazole.

### **PHỔ KHÁNG KHUẨN**

- Các loài thường nhạy cảm : Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp, Bacteroides sp, Bacteroides fragilis, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella ;
- Các loài nhạy cảm không thường xuyên : Bifidobacterium, Eubacterium ;
- Các loài đề kháng : Propionibacterium, Actinomyces, Mobilincus.
- Hoạt tính diệt ký sinh trùng : Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Sau khi uống, métronidazole được hấp thu nhanh, ít nhất 80% sau 1 giờ. Với liều tương đương, nồng độ huyết thanh đạt được sau khi uống và tiêm truyền như nhau. Độ khả dụng sinh học khi uống là 100% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố :

Khoảng 1 giờ sau khi uống 500 mg, nồng độ huyết thanh tối đa đạt trung bình 10 mg/ml.

Thời gian bán hủy huyết thanh : 8-10 giờ.

Ít liên kết với protéine huyết tương : < 20%.

Thể tích phân bố cao, khoảng 40 lít (hoặc 0,65 lít/kg).

Khuếch tán nhanh, mạnh, với nồng độ ở phổi, thận, gan, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo gần bằng nồng độ huyết thanh.

Métronidazole qua được hàng rào nhau thai và qua sữa mẹ.

Chuyển hóa sinh học :

Métronidazole được chuyển hóa chủ yếu ở gan, bị oxyde hóa cho ra 2 chất chuyển hóa chính :

- chất chuyển hóa alcool, là chất chuyển hóa chính, có tác dụng diệt vi khuẩn kỵ khí (khoảng 30% so với métronidazole), thời gian bán hủy : 11 giờ.
- chất chuyển hóa acide, có tác dụng diệt khuẩn khoảng 5% so với métronidazole.

Bài tiết :

Nồng độ cao ở gan và mật, thấp ở kết tràng. Ít bài tiết qua phân. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu do métronidazole và các chất chuyển hóa oxyde hóa hiện diện trong nước tiểu từ 35 đến 65% liều dùng.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh do amib.



- Bệnh đường niệu-sinh dục do trichomonas.
- Viêm âm đạo không đặc hiệu.
- Bệnh do Giardia intestinalis.
- Điều trị các nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí trong phẫu thuật.
- Điều trị dự phòng nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí trong các trường hợp phẫu thuật có nguy cơ cao.
- Dùng liên tục với đường tiêm truyền để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với imidazole.

### **CHÚ Ý DÙNG**

- Ngưng trị liệu khi bị mất điều hòa, chóng mặt hoặc rối loạn tâm thần.
- Có thể làm nặng thêm trạng thái thần kinh ở những người bị bệnh về thần kinh trung ương hoặc ngoại biên nặng, ổn định hoặc tiến triển.
- Không uống rượu (hiệu ứng antabuse).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Theo dõi công thức bạch cầu khi có tiền sử rối loạn thể tạng máu hay khi điều trị liều cao và/hoặc kéo dài. Trường hợp bị giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị tùy thuộc vào mức độ nặng của nhiễm trùng.

### **LÚC CÓ THAI**

Những nghiên cứu ở động vật cho thấy métronidazole không gây quái thai và không độc đối với phôi thai.

Nghiên cứu trên hàng trăm phụ nữ có thai sử dụng métronidazole trong 3 tháng đầu thai kỳ, không có trường hợp gây dị dạng nào ; và nghiên cứu sử dụng sau 3 tháng này không thấy độc đối với phôi. Do đó, métronidazole không chống chỉ định ở phụ nữ có thai trong trường hợp cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Tránh dùng métronidazole khi nuôi con bú bằng sữa mẹ do thuốc được bài tiết qua sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Disulfiram : vì có thể gây cơn hoang tưởng và rối loạn tâm thần.
- Alcohol : hiệu ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn mửa, tim đập nhanh).

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc chống đông máu dùng uống (như warfarine) : tăng tác dụng thuốc chống đông máu và tăng nguy cơ xuất huyết (do giảm chuyển hóa ở gan). Kiểm tra thường xuyên hàm lượng prothrombine. Điều chỉnh liều dùng của thuốc chống đông trong thời gian điều trị với métronidazole đến 8 ngày sau khi ngưng điều trị.

Các phối hợp cũng nên lưu ý :

- 5 Fluoro-uracil : làm tăng độc tính của 5 Fluoro-uracil do giảm sự thanh thải.

#### **Xét nghiệm cận lâm sàng :**

Métronidazole có thể làm bất động xoắn khuẩn, do đó làm sai kết quả xét nghiệm Nelson.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm, tuy nhiên đôi khi cũng được ghi nhận :

rối loạn nhẹ đường tiêu hóa : buồn nôn, biếng ăn, miệng có vị kim loại, đau thượng vị, ói mửa, tiêu chảy.

Ngoại lệ :

- những phản ứng ở da-niêm mạc : nổi mề đay, cơn bùng vậ mạch, ngứa, viêm lưỡi với cảm giác khô miệng ;

- những dấu hiệu thần kinh-tâm thần : nhức đầu. chóng mặt, lẫn, co giật ;

- viêm tụy, hồi phục khi ngưng điều trị.

Khi dùng liều cao hay điều trị dài ngày, có thể thấy :

- giảm bạch cầu.

- bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, các triệu chứng này luôn luôn giảm rồi hết hẳn khi ngưng điều trị.

Ngoài ra, nước tiểu có thể nhuộm màu nâu đỏ do các sắc tố hình thành do chuyển hóa của thuốc.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bệnh amib :

Người lớn : 1,5 g/ngày, chia làm 3 lần.

Trẻ em : 30-40 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần.

Trong bệnh amib ở gan, ở giai đoạn mưng mủ, cần dẫn lưu mủ song song với điều trị bằng métronidazole.

Điều trị liên tục trong 7 ngày.

Bệnh do trichomonas :

- Ở phụ nữ (viêm âm đạo và niệu đạo do trichomonas) : liều duy nhất 2 g hoặc điều trị phối hợp trong 10 ngày : 500 mg/ngày, chia làm 2 lần, và đặt thêm 1 viên trứng vào buổi tối. Cần điều trị đồng thời cho cả người có quan hệ tình dục, ngay cả khi không có triệu chứng bệnh.

- Ở nam giới (viêm niệu đạo do trichomonas) : liều duy nhất 2 g hoặc 500 mg/ngày chia làm 2 lần, uống trong 10 ngày.

Rất hiếm khi cần phải tăng liều đến 750 mg hoặc 1 g/ngày.

Bệnh do Giardia intestinalis : điều trị liên tục trong 5 ngày.

- Người lớn : 750 mg - 1 g/ngày.

- Trẻ em

- từ 10 đến 15 tuổi : 500 mg/ngày ;

- từ 5 đến 10 tuổi : 375mg/ngày ;

- từ 2 đến 5 tuổi : 250 mg/ngày.

Viêm âm đạo không đặc hiệu :

- 500 mg, 2 lần/ngày, uống trong 7 ngày. Điều trị đồng thời cho cả người có quan hệ tình dục.

- Trong một số trường hợp viêm âm đạo, có thể kết hợp uống và đặt tại chỗ 1 viên trứng/ngày.

Nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí :

(điều trị đầu tay hoặc chuyển tiếp)

- Người lớn : 1-1,5 g/ngày.

- Trẻ em : 20-30 mg/kg/ngày.

Dự phòng nhiễm vi khuẩn kỵ khí trong phẫu thuật :

Métronidazole được dùng phối hợp với một thuốc có tác động trên vi khuẩn đường ruột.

- Người lớn : 500 mg mỗi 8 giờ, bắt đầu dùng thuốc 48 giờ trước khi phẫu thuật, liều cuối cùng 12 giờ sau phẫu thuật.

- Trẻ em : 20 đến 30 mg/kg/ngày, cùng phác đồ như người lớn.

## 211. FLIXONASE

GLAXOWELLCOME

thuốc xịt mũi dạng phun mù 0,05% : bình xịt 60 liều.

THÀNH PHẦN

cho 1 liều	
Fluticasone propionate	50 mg

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, 87-100% liều uống được đào thải qua phân, tối đa 75% dưới dạng ban đầu tùy theo liều lượng. Rất ít chất chuyển hóa chủ yếu có tác dụng.

Nếu dùng đường tiêm tĩnh mạch, sự thanh thải hoạt chất xảy ra nhanh chóng, có thể do đào thải quá mức ở gan. Tốc độ bán hủy của quá trình đào thải trong huyết tương vào khoảng 3 giờ.

Thể tích phân phối khoảng 260 lít.

Fluticasone propionate không có hoặc gây ảnh hưởng rất ít lên trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận khi dùng tại chỗ (trên da) hay trong mũi.

### CHỈ ĐỊNH

Dùng dự phòng và điều trị chứng viêm mũi dị ứng theo mùa bao gồm dị ứng bụi hay phấn hoa

(sốt cỏ khô) và viêm mũi quanh năm. Polyp mũi. Thuốc có khả năng kháng viêm nhưng khi dùng tại chỗ ở niêm mạc mũi không thấy có tác dụng toàn thân.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nhiễm trùng tại chỗ : Cần điều trị thích hợp các nhiễm trùng đường hô hấp nhưng không tạo ra chống chỉ định đặc hiệu trong việc điều trị bằng Flixonase.

Tác dụng hoàn toàn của Flixonase chỉ có thể đạt được sau vài ngày. Cần theo dõi bệnh nhân khi chuyển từ điều trị stéroide toàn thân sang sử dụng Flixonase nếu có những bằng chứng cho thấy có sự suy yếu về chức năng thận.

Mặc dù trong hầu hết các trường hợp, Flixonase có thể kiểm soát chứng viêm mũi dị ứng theo mùa, của những tác nhân gây dị ứng ở mùa hè, nhưng có thể trong một vài trường hợp nhất định, cũng cần có những trị liệu bổ sung thích hợp, đặc biệt khi kiểm soát các triệu chứng ở mắt.

### **LÚC CÓ THAI**

Chưa có đầy đủ bằng chứng về tính an toàn của thuốc khi dùng cho phụ nữ mang thai. Trong nghiên cứu trên súc vật, tác dụng ngoại ý về khả năng sinh sản đặc trưng cho corticostéroide tác động mạnh chỉ được ghi nhận khi dùng đường toàn thân ở liều cao ; dùng tại chỗ bên trong mũi không gây ảnh hưởng toàn thân. Tuy nhiên, giống như các thuốc khác, sự sử dụng Flixonase trong thai kỳ ở người cần được cân nhắc giữa lợi ích trị liệu và các nguy cơ có thể xảy ra.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Người ta không biết được khả năng fluticasone propionate tiết qua sữa mẹ cũng như không có các số liệu thu được từ nghiên cứu trên súc vật. Tuy nhiên, khi dùng bên trong mũi ở động vật linh trưởng, thuốc không được tìm thấy trong huyết tương và do đó, hầu như không có khả năng tìm thấy trong sữa.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có tác dụng ngoại ý chính nào được báo cáo xuất hiện do dùng Flixonase. Như đối với các thuốc xịt mũi khác, các kích thích và khô mũi họng, giảm khẩu vị và khả năng nhận biết mùi, chảy máu mũi được báo cáo xuất hiện rất hiếm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Flixonase chỉ được dùng xịt bên trong mũi.

#### **Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :**

n Phòng ngừa và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi quanh năm : xịt hai lần vào mỗi lỗ mũi, mỗi ngày một liều, tốt nhất vào buổi sáng. Trong một vài trường hợp có thể cần xịt hai liều, mỗi liều hai lần xịt vào mỗi lỗ mũi. Liều tối đa mỗi ngày không nên vượt quá 4 lần xịt vào mỗi lỗ mũi.

**Người già :** có thể dùng liều bình thường cho người lớn.

**Trẻ em dưới 12 tuổi :**

n Phòng ngừa và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi quanh năm : liều khuyến cáo là một lần xịt vào mỗi lỗ mũi mỗi ngày. Liều tối đa mỗi ngày không nên vượt quá 2 lần xịt vào mỗi lỗ mũi.

Để có đầy đủ lợi ích trị liệu, cần dùng thuốc đều đặn. Nên giải thích cho bệnh nhân rằng thuốc không có tác dụng ngay lập tức vì tác dụng làm giảm bệnh tối đa chỉ đạt được sau 3-4 ngày điều trị.

**QUÁ LIỀU**

Không có số liệu về tác động của quá liều cấp hay mãn tính với Flixonase. Thí nghiệm với những người tình nguyện hít vào bên trong mũi 2 mg fluticasone propionate hai lần mỗi ngày trong vòng 7 ngày không gây ảnh hưởng nào lên chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận.

**BẢO QUẢN**

Trong 2 năm, dưới 30°C.

## 212. FLIXOTIDE

**GLAXOWELLCOME**

**khí dung 25 mg/liều :** ống xịt 60 liều và 120 liều.

**khí dung 50 mg/liều :** ống xịt 60 liều và 120 liều.

**khí dung 125 mg/liều :** ống xịt 60 liều và 120 liều.

**khí dung 250 mg/liều :** ống xịt 60 liều và 120 liều.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 liều	
Fluticasone propionate	25 mg

cho 1 liều	
Fluticasone propionate	50 mg

cho 1 liều	
Fluticasone propionate	125 mg

cho 1 liều	
Fluticasone propionate	250 mg

## **DƯỢC LỰC**

### **Cơ chế tác dụng :**

Fluticasone propionate dùng qua ống hít với liều khuyến cáo có tác động kháng viêm glucocorticoid mạnh tại phổi, làm giảm các triệu chứng và cơn hen phế quản, mà không có các tác dụng ngoại ý như khi dùng corticosteroid theo đường toàn thân.

### **Chức năng thượng thận :**

Lượng hormone thượng thận tiết ra hàng ngày vẫn duy trì trong giới hạn bình thường trong quá trình điều trị dài hạn với fluticasone propionate hít ngay cả khi dùng với liều cao nhất được khuyến cáo cho trẻ em và người lớn. Sau khi chuyển từ các steroid hít khác sang fluticasone propionate hít, lượng hormone tiết hàng ngày dần dần được cải thiện mặc dù trước kia hay hiện tại có dùng gián đoạn các steroid đường uống, do đó chức năng thượng thận trở về hoạt động bình thường khi dùng fluticasone propionate hít. Dự trữ thượng thận vẫn duy trì bình thường trong quá trình điều trị dài hạn fluticasone propionate hít khi đo bằng sự tăng bình thường trong một test kích thích. Tuy nhiên, sự suy yếu dự trữ thượng thận tồn tại sau các điều trị trước đó có thể kéo dài đáng kể và yếu tố này cũng cần được lưu ý (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **Số liệu an toàn tiền lâm sàng :**

Độc tính cho thấy chỉ là những loại ảnh hưởng tiêu biểu của các corticosteroid mạnh và chỉ xảy ra khi dùng với liều cao hơn rất nhiều so với liều được đề nghị cho điều trị. Không tìm thấy được ảnh hưởng nào mới qua các test về độc tính với liều lặp lại, các nghiên cứu về sinh sản hay nghiên cứu về tính sinh quái thai. Fluticasone propionate không gây đột biến in vitro và in vivo và không cho thấy khả năng sinh khối u ở loài gặm nhấm. Thuốc không gây kích ứng và không gây nhạy cảm trên mẫu thú vật.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi dùng theo đường uống 87 - 100% liều dùng được đào thải qua phân với 75% hợp chất dưới dạng không được hấp thu ban đầu tùy theo liều dùng. Có một chất chuyển hóa chủ yếu không có hoạt tính. Sau khi tiêm tĩnh mạch có một sự thanh thải nhanh chóng trong huyết tương gợi ý cho sự đào thải mạnh ở gan. Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương vào

khoảng 3 giờ. Thể tích phân bố khoảng 250 lít.

## **CHỈ ĐỊNH**

### **Người lớn :**

Điều trị dự phòng trong :

Hen phế quản nhẹ (giá trị PEF cao hơn 80% so với bình thường với thay đổi sáng chiều dưới 20%).

Bệnh nhân cần dùng thuốc giãn phế quản không đều đặn nay sử dụng nhiều hơn bình thường.

Hen phế quản vừa (giá trị PEF 60-80% so với bình thường với thay đổi sáng chiều 20-30%).

Bệnh nhân cần dùng thuốc trị hen phế quản thường xuyên. Bệnh nhân bị hen phế quản không ổn định hay nặng hơn khi sử dụng thuốc dự phòng hiện có hay chỉ đơn thuần dùng một loại thuốc giãn phế quản.

Hen phế quản nặng (giá trị PEF dưới 60% so với bình thường với thay đổi sáng chiều 30%).

Bệnh nhân bị hen phế quản nặng mãn tính. Khi dùng fluticasone propionate hít, nhiều bệnh nhân bị lệ thuộc corticosteroid đường toàn thân để kiểm soát đầy đủ các triệu chứng có thể được giảm đáng kể hay không còn cần phải dùng corticosteroid đường uống.

### **Trẻ em :**

Bất kỳ trẻ em nào cần dùng thuốc hen phế quản dự phòng, bao gồm những bệnh nhi không được kiểm soát với các thuốc dự phòng hiện có.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Flixotide Inhaler và Accuhaler chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc kiểm soát hen phế quản nên theo chương trình điều trị bậc thang và đáp ứng của bệnh nhân nên được kiểm soát trên lâm sàng và bằng các xét nghiệm chức năng phổi. Hiện tượng gia tăng sử dụng các chất chủ vận b-2 tác động ngắn hạn dùng theo đường hít để kiểm soát các triệu chứng cho thấy có sự suy giảm kiểm soát hen phế quản. Trong những trường hợp này, nên đánh giá lại phác đồ điều trị. Giảm kiểm soát hen phế quản đột ngột và tăng dần có khả năng đe dọa đến tính mạng và nên cân nhắc đến việc tăng liều corticosteroid. Ở những bệnh nhân được xem là có nguy cơ, nên kiểm tra lưu lượng đỉnh ký hàng ngày.

Flixotide Inhaler và Accuhaler không dùng cho cơn hen phế quản cấp mà dùng để kiểm soát thường quy dài hạn. Bệnh nhân sẽ cần một thuốc giãn phế quản theo đường hít tác động nhanh và ngắn hạn để làm giảm triệu chứng hen phế quản cấp.

Nên kiểm tra kỹ thuật sử dụng ống hít của bệnh nhân để bảo đảm sự đồng bộ giữa nhát xịt với động tác hít vào để đưa thuốc vào phổi một cách tối ưu.

Chức năng thượng thận và dự trữ thượng thận thường ở trong khoảng giới hạn bình thường khi dùng fluticasone propionate hít. Tuy nhiên, một vài ảnh hưởng toàn thân có thể xuất hiện với một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân người lớn sau khi điều trị kéo dài với liều hàng ngày tối đa được

khuyến cáo. Bệnh nhân chuyển từ các steroid khác dùng theo đường hít hay uống sang fluticasone propionate hít vẫn còn có nguy cơ suy giảm dự trữ thượng thận trong một thời gian đáng kể.

Bệnh nhân được cấp cứu nội khoa hay ngoại khoa mà trong quá khứ đã cần phải dùng liều cao các steroid hít khác và/hoặc được điều trị gián đoạn với các steroid uống vẫn còn có nguy cơ suy dự trữ thượng thận trong một thời gian đáng kể sau khi chuyển sang fluticasone propionate hít. Mức độ suy thượng thận có thể đảo hồi phải có ý kiến các chuyên gia trước khi lựa chọn biện pháp điều trị. Nên luôn luôn lưu ý đến khả năng suy giảm đáp ứng thượng thận còn tồn tại lại trong các trường hợp cấp cứu, và cần phải cân nhắc đến các trường hợp chọn lọc có khả năng gây stress và khi đó điều trị corticosteroid thích hợp cần được quan tâm.

Ở trẻ em dùng các liều khuyến cáo fluticasone propionate hít, chức năng thượng thận và dự trữ thượng thận thường vẫn trong giới hạn bình thường. Không quan sát được tác dụng ngoại ý toàn thân và đặc biệt là không làm chậm sự phát triển ở trẻ em được cho dùng fluticasone propionate hít. Tuy nhiên, không nên xem nhẹ các ảnh hưởng có thể có của các điều trị trước đó hoặc điều trị cách quãng với corticoid đường uống.. Tuy nhiên, dùng fluticasone propionate hít có thể sẽ làm giảm đến mức tối thiểu nhu cầu steroid uống.

Việc thiếu đáp ứng hay tăng nặng hơn tình trạng hen phế quản nên được điều trị bằng cách gia tăng liều fluticasone propionate hít và nếu cần thiết, cho dùng một steroid toàn thân và/hoặc kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn.

Đối với việc chuyển bệnh nhân đang sử dụng corticosteroid uống sang Flixotide đường hít :

- Việc chuyển bệnh nhân bị lệ thuộc steroid uống sang Flixotide Inhaler và Accuhaler và việc kiểm soát sau đó cần đặc biệt thận trọng, do việc hồi phục chức năng suy vỏ thượng thận do điều trị steroid toàn thân kéo dài có thể cần một thời gian đáng kể.
- Những bệnh nhân đã được điều trị với steroid toàn thân trong một thời gian dài hay với liều cao có thể suy vỏ thượng thận. Nên kiểm tra đều đặn chức năng vỏ thượng thận ở những người này và thận trọng giảm dần liều dùng steroid toàn thân của họ.
- Sau khoảng một tuần, bắt đầu giảm dần dần lượng steroid toàn thân. Nên giảm liều thích hợp với mức độ steroid toàn thân duy trì và giảm trong khoảng thời gian không dưới một tuần. Đối với liều duy trì prednisolone (hay thuốc tương đương) 10 mg hay ít hơn, nên giảm liều không quá 1 mg cho mỗi ngày và giảm trong khoảng thời gian không dưới một tuần. Đối với liều duy trì prednisolone cao hơn 10 mg, có thể giảm một cách thận trọng với mức giảm cao hơn với giảm cách quãng một tuần.
- Một vài bệnh nhân cảm thấy khó chịu một cách không đặc hiệu trong quá trình ngưng giảm thuốc mặc dù đã có sự duy trì hay thậm chí cải thiện hô hấp. Họ nên được khuyến khích tiếp tục sử dụng fluticasone propionate hít và ngưng dần steroid toàn thân, trừ phi có những dấu hiệu khách quan của thiếu năng thượng thận.
- Bệnh nhân đã bỏ không dùng steroid uống nhưng vẫn còn bị suy chức năng vỏ thượng thận



nên mang theo trong người một thẻ lưu ý rằng họ có thể cần dùng thêm steroid toàn thân trong các giai đoạn stress như cơn hen phế quản kịch phát nặng lên, nhiễm trùng hô hấp, bệnh chính tái phát, phẫu thuật, chấn thương, vv.

- Sự thay thế điều trị steroid toàn thân bằng điều trị theo đường hít đôi khi làm lộ ra các dị ứng như viêm mũi dị ứng hay eczema đã được kiểm soát trước đó bằng thuốc dùng toàn thân. Các dị ứng này nên được điều trị triệu chứng với các thuốc kháng histamine và/hoặc thuốc dùng tại chỗ, bao gồm các steroid dùng tại chỗ.

Không nên ngưng điều trị với Flixotide Inhaler và Accuhaler một cách đột ngột.

Cũng giống như các corticosteroid hít khác, cần đặc biệt thận trọng đối với bệnh nhân bị lao phổi tiến triển hay tiềm ẩn.

### **Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Fluticasone propionate hầu như không có ảnh hưởng nào đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Bằng chứng về tính an toàn của fluticasone propionate trong thai kỳ ở người là chưa đầy đủ. Các nghiên cứu về sự sinh sản ở thú vật chỉ cho thấy các tác dụng đặc trưng cho các glucocorticoid khi tiếp xúc toàn thân với liều cao hơn rất nhiều so với liều điều trị theo đường hít được khuyến cáo. Các xét nghiệm về khả năng gây tổn hại lên sự di truyền đã cho thấy không có khả năng đột biến. Tuy nhiên, cũng giống như các thuốc khác, chỉ nên xem xét sử dụng fluticasone propionate trong thai kỳ nếu lợi ích mong đợi cho người mẹ cao hơn mọi nguy cơ có thể gây ra cho thai nhi.

Không biết được là fluticasone propionate có tiết ra trong sữa mẹ hay không cũng như không có số liệu nào từ các nghiên cứu trên thú vật. Tuy nhiên, xét về đặc tính dược động học, việc fluticasone propionate tiết vào sữa hầu như không thể xảy ra.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu nào đã được thực hiện. Tuy nhiên, do nồng độ đạt được trong huyết tương qua đường hít rất thấp, hầu như không có khả năng xảy ra tương tác thuốc.

Không có báo cáo về tương tác thuốc được nghi ngờ nào trong chương trình triển khai trên lâm sàng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bệnh candida miệng và họng (bệnh tưa miệng) xảy ra ở một vài bệnh nhân. Các bệnh nhân này có thể cần phải súc miệng bằng nước sau khi dùng ống hít. Bệnh candida triệu chứng có thể được điều trị với thuốc kháng nấm tại chỗ trong khi vẫn tiếp tục dùng Flixotide Inhaler và Accuhaler.

Ở một vài bệnh nhân fluticasone propionate hít có thể khàn giọng. Súc miệng bằng nước ngay sau khi hít thuốc có thể có ích.

Cũng giống như các trị liệu theo đường hít khác, co thắt phế quản kịch phát có thể xuất hiện cùng với gia tăng thở khò khè ngay sau khi dùng thuốc. Nên điều trị ngay lập tức với thuốc giãn phế quản đường hít tác dụng nhanh. Ngưng thuốc ngay lập tức và đánh giá tình trạng bệnh nhân, và nếu có thể, nên áp dụng điều trị thay thế.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Flixotide Inhaler và Accuhaler chỉ đường dùng theo đường hít.

Bệnh nhân nên được cho biết về bản chất dự phòng của điều trị với fluticasone propionate hít và nên dùng thuốc này đều đặn ngay cả khi không có biểu hiện triệu chứng. Tác dụng điều trị khởi phát trong vòng 4 đến 7 ngày.

Nên điều chỉnh liều lượng fluticasone propionate tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân.

Nếu bệnh nhân cảm thấy việc điều trị với thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn hạn trở nên kém hiệu quả hay họ cần hít thuốc nhiều hơn bình thường, nên hỏi ý kiến của bác sĩ.

Thuốc được thiết kế sao cho mỗi liều kê toa tối thiểu là 2 lần hít.

#### **Liều lượng :**

**Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi :** 100 đến 1000 mg hai lần mỗi ngày.

Nên dùng liều bắt đầu cho bệnh nhân tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh :

Hen phế quản nhẹ : 100 đến 250 mg hai lần mỗi ngày

Hen phế quản vừa : 250 đến 500 mg hai lần mỗi ngày

Hen phế quản nặng : 500 đến 1000 mg hai lần mỗi ngày

Sau đó có thể điều chỉnh liều để đạt đến tình trạng kiểm soát hay giảm đến liều thấp nhất có hiệu quả tùy theo đáp ứng của từng người.

Một cách khác, liều fluticasone propionate bắt đầu có thể được xác định bằng nửa tổng liều hàng ngày beclomethasone dipropionate hay tương đương được dùng qua ống hít định liều.

**Trẻ em trên 4 tuổi :** 50 đến 100 mg hai lần mỗi ngày.

Nên dùng liều fluticasone propionate bắt đầu cho trẻ em tùy theo mức độ của bệnh, có thể là 50 hay 100 mg hai lần mỗi ngày.

Sau đó có thể điều chỉnh liều để đạt đến tình trạng kiểm soát hay giảm đến liều thấp nhất có hiệu quả tùy theo đáp ứng của từng người.

#### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt :**

Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân lớn tuổi hay những người bị suy gan hay suy thận.

### **QUÁ LIỀU**

#### **Cấp tính :**

Việc hít phải thuốc với liều cao vượt quá liều khuyến cáo có thể dẫn đến suy chức năng thượng thận tạm thời. Trường hợp này không cần phải cấp cứu. Ở những bệnh nhân này có thể tiếp tục điều trị fluticasone propionate theo đường hít với liều vừa đủ để kiểm soát hen phế quản ; chức năng thượng thận sẽ phục hồi vài ngày sau đó và có thể kiểm tra bằng cách đo lượng cortisol

huyết tương.

Mẫn tính :

Sử dụng fluticasone propionate với liều hàng ngày cao quá 2 mg trong một thời gian dài có thể dẫn đến một mức độ suy thượng thận nào đó. Có thể chỉ định kiểm tra dự trữ thượng thận.

Nên tiếp tục điều trị với fluticasone propionate với liều vừa đủ để kiểm soát hen phế quản.

### **BẢO QUẢN**

Flixotide Inhaler và Accuhaler nên được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ từ 2 đến 30°C, tránh đông lạnh và ánh nắng trực tiếp.

Flixotide Inhaler : Cũng giống như hầu hết các thuốc hít trong ống xịt áp lực, tác dụng trị liệu của thuốc này có thể bị giảm bớt khi ống bị lạnh. Ống xịt không được đâm thủng, làm vỡ hay đốt ngay cả khi trống rỗng.

## **213. FLUDITEC**

INNOTECH

c/o ZUELLIG

Sirô dùng cho trẻ em và nữ nhi 2% : chai 125 ml.

Sirô dùng cho người lớn 5% : chai 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 muỗng café Fluditec 2%	
Carbocistéine	100 mg
(Saccharose)	(3,5 g)

cho 1 chai Fluditec 2%	
Carbocistéine	2,5 g
(Saccharose)	(87,5 g)

cho 1 muỗng canh Fluditec 5%	
Carbocistéine	0,75 g
(Saccharose)	(5,25 g)

cho 1 chai Fluditec 5%	
Carbocistéine	6,25 g
(Saccharose)	(43,75 g)

### **DƯỢC LỰC**

Chất tan đàm (R : hệ hô hấp).

Carbocistéine có tác dụng điều hòa sự tiết đàm kiểu làm tan đàm. Thuốc tác động trên giai đoạn gel của chất nhầy có lẽ bằng cách cắt đứt cầu nối disulfures của các glycoprotéine, và do đó tạo thuận lợi cho sự khạc đàm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, carbocistéine được hấp thu nhanh : nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 giờ. Độ khả dụng sinh học yếu, dưới 10% liều sử dụng, có thể do sự chuyển hóa trong lòng ruột và tác dụng quan trọng của lần đầu tiên qua gan. Thời gian bán hủy để thải trừ thuốc là khoảng 2 giờ. Thuốc và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị những rối loạn của sự tiết phế quản, nhất là trong các bệnh phế quản cấp tính : viêm phế quản cấp, giai đoạn cấp tính của các bệnh phổi-phế quản mạn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử quá mẫn cảm với một trong những thành phần của thuốc (nhất là với parahydroxybenzoate de méthyle và các muối khác của parahydroxybenzoate).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

- Sự kết hợp thuốc làm tan đàm với thuốc chống ho và/hoặc thuốc làm khô sự tiết đàm (tác dụng giống atropine) là không hợp lý.
- Ho khạc đàm là yếu tố cơ bản để bảo vệ phế quản-phổi nên cần được tôn trọng.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

- Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng.
- Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hoặc đang có chế độ ăn giảm đường, cần tính toán

lượng saccharose đưa vào.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy rõ thuốc không gây quái thai.

Trong trường hợp thuốc không gây quái thai ở động vật thí nghiệm thì có lẽ tác dụng gây dị dạng ở người cũng không xảy ra.

Thật vậy, ngày nay, những chất gây dị dạng ở người đều được phát hiện là những chất gây quái thai ở động vật thí nghiệm trong các nghiên cứu được theo dõi kỹ ở loài vật và loài người.

Trên lâm sàng, hiện nay không thấy xuất hiện bất kỳ tác dụng gây dị dạng hoặc độc cho thai nào.

Tuy nhiên, việc theo dõi các phụ nữ có thai có dùng carbocistéine trong thai kỳ không đầy đủ để loại trừ tất cả các nguy cơ.

Do vậy, chỉ dùng carbocistéine cho phụ nữ có thai khi cần thiết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khả năng có hiện tượng không dung nạp thuốc về tiêu hóa (đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy).

Trong trường hợp này, cần giảm liều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thời gian điều trị không quá 8 đến 10 ngày mà không có ý kiến của bác sĩ.

#### **Fluditec 2% :**

- Trẻ em trên 5 tuổi : 300 mg/ngày, chia làm 3 lần, hoặc mỗi lần 1 muỗng café x 3 lần/ngày.

- Trẻ em từ 2 tuổi đến 5 tuổi : 200 mg/ngày, chia làm 2 lần, hoặc mỗi lần 1 muỗng café x 2 lần/ngày.

- Trẻ nhũ nhi và trẻ em từ 1 tháng đến 2 tuổi : 20-30 mg/kg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần, hoặc mỗi lần 1 muỗng café x 1 lần/ngày.

#### **Fluditec 5% :**

Dùng cho người lớn.

Mỗi lần dùng 750 mg x 3 lần/ngày, hoặc mỗi lần uống 1 muỗng canh x 3 lần/ngày.

## **214. FML-NEO**

ALLERGAN

Hỗn dịch tra mắt : lọ 5 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Fluorométholone	1 mg
Néomycine sulfate tính theo néomycine base	3,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Fluorométholone là một corticoide, có tác dụng ức chế đáp ứng viêm gây ra do các tác nhân kích thích.

Nhóm corticoide nói chung có tác dụng ức chế phù nề, ứ đọng fibrine, giãn nở mao mạch, sự vận chuyển bạch cầu, hoạt động thực bào, tăng sinh mao mạch, tăng sinh nguyên bào sợi, ứ đọng collagène và sự hình thành sẹo đi kèm với quá trình viêm. Corticoide tác động bằng cách cảm ứng sinh tổng hợp phospholipase của những chất trung gian chính của phản ứng viêm như prostaglandine và leucotriène bằng cách ức chế sự phóng thích tiền chất của những chất này là acide arachidonique. Acide arachidonique được phóng thích từ các phospholipide bởi men phospholipase A<sub>2</sub>. Corticoide và các dẫn xuất của nó có thể tạo một sự tăng vọt áp lực nội nhãn. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở mắt của bệnh nhân được điều trị bằng dexaméthasone 0,1% và fluorométholone 0,1%, fluorometholone đã cho thấy có xu hướng gây tăng nhãn áp ít hơn so với dexaméthasone.

Néomycine là một kháng sinh diệt khuẩn phổ rộng tác động lên nhiều loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương khác nhau như Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella/Enterobacter spp., Neisseria sp, Proteus và Corynebacterium. Mủ, chất tiết và các sản phẩm trong quá trình tăng trưởng của vi khuẩn không làm kháng sinh mất hoạt tính.

### **CHỈ ĐỊNH**

- FML-Neo hữu hiệu trong việc điều trị viêm kết mạc nhiễm trùng do các mầm bệnh nhạy cảm với néomycine.
- FML-Neo có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh viêm bán phần trước của mắt có nguy cơ hay có thể có biến chứng do các vi khuẩn nhạy cảm với néomycine.
- FML-Neo được dùng sau khi lấy dị vật ở mắt, cũng như được dùng trước và sau phẫu thuật mắt có khả năng nhiễm trùng bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng mắt cấp tính có sinh mủ không được điều trị do các mầm bệnh không nhạy cảm với néomycine. Các bệnh của giác mạc và kết mạc do virus như herpes simplex nông cấp (viêm giác mạc dạng đui gai), vaccinia, varicella và hầu hết các bệnh có nguồn gốc virus khác. Lao mắt. Nấm mắt. Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Trong các bệnh do vi khuẩn đề kháng với néomycine, dùng corticoide có thể che lấp dấu hiệu

niễm trùng hoặc làm cho nhiễm trùng nặng thêm. Việc sử dụng kéo dài có thể đưa đến sự phát triển tăng vọt của các vi khuẩn không nhạy cảm.

- Một số báo cáo trong y văn hiện nay cho thấy có sự gia tăng phổ biến người nhạy cảm với néomycine. Do đó nên chú ý đến khả năng xảy ra phản ứng nhạy cảm này.
- Nếu có dấu hiệu xuất hiện phản ứng có hại khác, ngưng dùng thuốc.
- Nhiễm trùng kết mạc do vi nấm đã được báo cáo xuất hiện trong một số trường hợp dùng corticoide tại chỗ kéo dài, do đó nên lưu ý đến nguy cơ xâm nhiễm vi nấm nếu có dấu hiệu loét giác mạc kéo dài khi đã hoặc đang dùng corticoide trong một thời gian dài.
- Một số bệnh khác nhau về mắt và việc sử dụng corticoide lâu dài được biết như là một nguyên nhân gây nên mỏng giác mạc và cứng mạc. Sử dụng corticoide tại chỗ khi đang bị mỏng mô kết mạc hay cứng mạc có thể gây thủng.
- Các nhiễm trùng sinh mủ cấp tính không được điều trị ở mắt có thể bị che khuất, tăng cường hay hoạt hóa khi có sự hiện diện của corticoide. Nhiễm trùng mắt thứ phát có thể xuất hiện từ các mầm bệnh được phóng thích từ các mô mắt.
- Dùng corticoide để điều trị cho bệnh nhân có tiền sử herpes simplex cần phải đặc biệt thận trọng và nên thực hiện khám bằng kính hiển vi đèn khe (slit-lamp microscopy).
- Các báo cáo trong y văn đã chứng minh rằng chứng đục bao sau thể thủy tinh đã xảy ra sau khi dùng nhiều hay dùng kéo dài corticoide tại chỗ ở mắt.
- Dùng kéo dài corticoide tại chỗ có thể làm tăng nhãn áp. Mặc dù các số liệu hiện nay đã chứng minh rằng sự gia tăng áp lực nội nhãn nói chung không là vấn đề với những bệnh nhân được điều trị với fluorométholone 0,1%, cũng nên thường xuyên kiểm tra nhãn áp của những bệnh nhân này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng kéo dài corticoide tại chỗ có thể làm tăng nhãn áp. Nên kiểm tra định kỳ nhãn áp và thủy tinh thể khi sử dụng FML-Neo kéo dài.

**Trẻ em** : chưa xác định được tính an toàn và hữu hiệu khi dùng cho trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI**

Chưa xác định được tính an toàn của việc sử dụng corticoide tại chỗ lúc có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng thông thường xuất hiện bao gồm tăng nhãn áp với khả năng gây glaucome và đục thủy tinh thể dưới bao sau.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ mỗi lần 1 giọt vào túi kết mạc phía trước, 2-4 lần/ngày. Trong 24 đến 48 giờ đầu tiên, có thể gia tăng liều một cách an toàn đến 1 giọt dùng trong mỗi giờ. Cần thận không nên ngưng thuốc sớm.

Lắc kỹ trước khi sử dụng.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 15-25° C ; tránh đông lạnh.

## 215. FONZYLANE

LAFON

c/o GALIEN

viên bao 150 mg : hộp 20 viên.

viên bao 300 mg : hộp 10 viên.

dung dịch tiêm 50 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 2 ống.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Buflomédil chlorhydrate	150 mg
(Saccharose)	

cho 1 viên	
Buflomédil chlorhydrate	300 mg
(Saccharose)	

cho 1 ống	
Buflomédil chlorhydrate	50 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc gây giãn mạch trực tiếp tác động hướng cơ.

Tác động trên mạch máu của buflomédil có liên quan đến hai thành phần dược lý : tác động ức chế adrénaline a-1 và a-2 và một tác động trực tiếp trên cấu trúc của tế bào cơ của hệ vi tuần hoàn :

- Do tác động ức chế adrénaline a-1 không chuyên biệt, buflomédil đối kháng tại chỗ với tác



động gây co mạch của adrénaline, của chứng stress và thời tiết lạnh. Tác động này chủ yếu được tìm thấy ở các động mạch giàu thụ thể  $\alpha$  trên các động mạch ngoại biên của các cơ trên đường tuần hoàn phân phối máu.

- Do tác động chuyên biệt trên hệ vi tuần hoàn có liên quan đến tác dụng trên sự chuyển động của dòng calci ở các tế bào cơ xung quanh mạch máu, buflomédil mở các cơ thắt trước mao quản đã bị co thắt trước đó và do đó hồi phục lại hoạt động chức năng của hệ vi tuần hoàn ở cơ và ở da.

- Tác động điều hòa vận mạch :

Ngoài tác động giãn mạch ngoại biên, hoạt hóa não bộ, buflomédil còn có tác động điều hòa huyết lưu, bao gồm :

cải thiện khả năng biến dạng hồng cầu và độ nhớt của máu, ức chế sự ngưng kết tiểu cầu.

- Tóm lại : với các đặc tính được lược học nêu trên, buflomédil được ưa dùng và thích hợp nhất trong điều trị các bệnh mạch máu ngoại biên và não. Buflomédil cũng ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng của máu trong việc nuôi dưỡng các vùng bị thiếu máu (do nghẽn mạch hoặc do hiện tượng bị cướp máu bởi dùng các thuốc giãn mạch quá mạnh) nhưng lại không gây ảnh hưởng có tính cách hệ thống.

Ở động vật :

- Nghiên cứu quay phim khảo sát vi thể định lượng (microcinématographie quantitative) trực tiếp trên gò má của chuột lang đã cho thấy có tăng đường kính của các vi mạch từ 16 đến 20% sau khi sử dụng tại chỗ buflomédil.

- Tiêm trong động mạch, trong tĩnh mạch và trong tá tràng ở chó tỉnh táo hoặc bị gây mê, buflomédil làm tăng lưu lượng máu ở động mạch đùi nhưng cũng làm tăng lưu lượng máu đến da và cơ với giảm tổng kháng ngoại vi. Sự tăng này cao hơn đáng kể so với các thuốc cùng nhóm được sử dụng để đối chứng.

Ở người :

- Thực hiện các xét nghiệm soi mao mạch sau khi điều trị bằng buflomédil đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch cho thấy rằng có tăng về số lượng và kích thước của các quai mao quản và làm giãn các cơ thắt trước mao quản, đồng thời tăng vận tốc tuần hoàn của hồng cầu.

- Buflomédil không gây chuyển động khối lượng quan trọng của máu, do đó không làm thay đổi đáng kể động lực máu ở tim (huyết áp động mạch tâm thu và tâm trương, tần số tim, áp lực phụt máu ở tâm thất, lưu lượng tim toàn phần và tâm thu, chỉ số tim, làm việc của thất trái).

Điều này đã được kiểm chứng ở động vật và ở người bằng phương pháp thông tim.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sự chuyển hóa của buflomédil đã được nghiên cứu ở chuột cống và ở chó bằng phương pháp phân tích lý hóa và bằng cách đánh dấu bằng C14, ở người bằng phương pháp kiểm định lý hóa, buflomédil được hấp thu nhanh ở ruột, lưu lại chủ yếu trong huyết tương (ở chuột cống và chó,

50% sản phẩm còn ở tình trạng tự do).

- Thời gian bán hủy đào thải ở huyết tương tương đối ngắn : từ 1,47 đến 2,60 giờ.
- Vận tốc đào thải và mức độ gắn kết không tùy thuộc vào đường sử dụng.
- Thể tích phân phối trong toàn cơ thể cho thấy thuốc được phân phối rộng và đến mô nhiều.
- Đào thải nhanh qua thận (6-18%), nhưng nhất là qua các đường chuyển hóa khác (mật, vv ).
- Ở người suy thận nặng, thời gian bán hủy đào thải ở huyết tương là 5,38 giờ +/- 3,41.

## **CHỈ ĐỊNH**

### **Chỉ định chính :**

Các rối loạn tuần hoàn não :

- Suy giảm trí nhớ ở người có tuổi.
- Suy tuần hoàn não thất là thứ phát do xơ hóa động mạch hoặc tăng huyết áp.
- Sau tai biến mạch máu não : nhằm cải thiện vi tuần hoàn.
- Rối loạn tiền đình : hoa mắt, chóng mặt, ù tai.

Tắc động mạch ngoại vi :

- Viêm tắc động mạch : như tắc động mạch chi dưới mãn tính gây chứng đi khập khiễng cách hồi.
- Các trường hợp suy động mạch ngoại biên trong đái tháo đường.

Bệnh Raynaud .

### **Các chỉ định khác :**

- Các đau do loạn dưỡng.
- Bệnh thận do đái tháo đường.
- Phẫu thuật vá, chuyển, ghép các vạt da.
- Dự phòng sau thiếu máu cơ tim.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Ở bệnh nhân suy thận được thẩm tách, buflomédil được thanh thải rất thấp, khoảng 5 đến 10%. Kiểm tra trong vòng 4 tuần với 3 lần thẩm tách/tuần cho thấy buflomédil không bị tích tụ.

Dùng nạp trên lâm sàng và sinh học được xác nhận là tốt.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ của buflomédil rất hiếm gặp và chỉ tạm thời : rối loạn nhu động dạ dày-ruột, buồn nôn, nhức đầu, chóng mặt, cảm giác kim châm ở đầu chi và nóng da.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm : tiêm mỗi lần 1 ống, ngày 2 lần vào buổi sáng và buổi tối.

Đường truyền tĩnh mạch trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc glucose 5% : 2-8 ống/ngày.

Đường uống :

2 đến 4 viên/ngày.

Suy thận : giảm nửa liều, hay 1 đến 2 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Không có hiện tượng ngộ độc nào được phát hiện khi dùng liều cao trong những điều kiện thông thường.

Trường hợp cố tình uống một lượng thuốc rất lớn, có thể gây kích động hoặc kích thích não với cơn co giật. Xử lý bằng cách dùng benzodiazépine.

## **216. FORANE**

ABBOTT

Dung dịch bay hơi 100% : chai 100 ml, chai 250 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

Isoflurane	100%
------------	------

### **MÔ TẢ**

Isoflurane.

Forane là một thuốc mê bay hơi không có khả năng bốc cháy.

Forane có tên hóa học là 1-chloro-2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethyl ether.

### **TÍNH CHẤT**

#### **Tính chất vật lý :**

- Trọng lượng phân tử 184,5.
- Nhiệt độ sôi ở 760 mmHg là 48,5°C.
- Chỉ số khúc xạ  $n_D$  1,2990-1,3005.
- Tỷ trọng ở 25°C là 1,496.

#### **Áp suất hơi bão hòa (mmHg) :**

- Ở nhiệt độ 20°C là 238.
- Ở nhiệt độ 25°C là 295
- Ở nhiệt độ 30°C là 367
- Ở nhiệt độ 35°C là 450

#### **Hệ số hòa tan ở 37°C :**

- Nước / Khí : 0,61.
- Máu / Khí : 1,43
- Dầu / Khí : 90,8.

#### **Hệ số hòa tan ở 25°C đối với cao su và nhựa tổng hợp :**

- Cao su ống dẫn / Khí : 62,0.
- Cao su butyl / Khí : 75,0.
- Nhựa PVC / Khí : 110,0.
- Nhựa PE / Khí : ca 2,0.
- Nhựa Polyurethane / Khí : ca 1,4.
- Nhựa Polyolefin / Khí : ca 1,1.
- Nhựa Butyl acetate / Khí : ca 2,5.

**Độ tinh khiết đo bằng phép sắc ký khí : trên 99,9%.**

**Khả năng bốc cháy trong O<sub>2</sub> và N<sub>2</sub>O :**

Ở 9J/giây và 23°C : Không thể bốc cháy.

Ở 900J/giây và 23°C : Không thể bốc cháy ở những nồng độ thường dùng để gây mê.

**Nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) :**

Tuổi	100% O <sub>2</sub>	70% N <sub>2</sub> O
26 +/- 1 4	1,28	0,56
44 +/- 7	1,15	0,50
64 +/- 5	1,05	0,37

Forane là một dung dịch không màu, bền vững mà không phải thêm vào chất ổn định. Forane có mùi hơi cay giống ether. Bằng phép sắc ký khí người ta không thấy sự thay đổi thành phần của những mẫu đựng trong những chai trong suốt đem phơi gián tiếp dưới ánh sáng mặt trời trong 5 năm hay chiếu tia cực tím trong 30 giờ.

Không làm tiêu hao chất kiềm khi cho Forane tiếp xúc trên 6 tháng với sodium methoxide nồng độ 1N trong rượu methanol, điều này chứng minh rằng Forane có độ bền cao đối với chất kiềm mạnh. Forane không bị phân hủy khi dùng chung với vôi hút thán khí và không làm ăn mòn nhôm, thiếc, thau, đồng, sắt.

### **DƯỢC LỰC**

Khởi mê nhanh và đặc biệt là hồi tỉnh sớm. Mặc dù mùi hơi cay có thể giới hạn tốc độ khởi mê, nhưng thuốc không kích thích tăng tiết nước bọt và dịch phế quản quá mức. Phản xạ hầu, thanh quản được làm giảm một cách nhanh chóng. Độ mê thay đổi nhanh khi gây mê với Forane. Nhịp tim được duy trì ổn định. Hô hấp sẽ suy giảm khi gây mê sâu và nên được theo dõi một cách chặt chẽ.

Trong lúc khởi mê, huyết áp có chiều suy giảm nhưng sẽ trở về bình thường khi phẫu thuật. Sự suy giảm trong khi duy trì mê có liên quan trực tiếp với độ sâu khi gây mê, nhưng nhịp tim vẫn được duy trì ổn định. Khi áp dụng phương pháp hô hấp chỉ huy và duy trì PaCO<sub>2</sub> bình thường,

cung lượng tim được duy trì ổn định không phụ thuộc vào việc tăng độ mê, đó là nhờ cơ chế tăng nhịp tim bù trừ. Khi để bệnh nhân tự thở, sự ứ đọng CO<sub>2</sub> có thể làm tăng nhịp tim và xuất lượng tim quá mức.

Sự tưới máu được duy trì không đổi trong khi gây mê nhẹ với Forane, nhưng có khuynh hướng tăng khi gây mê ở mức độ sâu hơn. Sự gia tăng áp lực dịch não tủy có thể được ngăn chặn hoặc làm giảm bớt bằng cách tăng thông khí trước và trong khi gây mê.

Những thay đổi trên điện não đồ và hiện tượng co giật cực kỳ hiếm xảy ra khi gây mê với Forane.

Forane làm xuất hiện sự nhạy cảm của cơ tim đối với adrenaline trong một phạm vi nhỏ hơn so với Enflurane. Mức giới hạn khi tiêm dưới da được đề nghị lên đến 50 ml dung dịch adrenaline 1/200.000 vẫn không khởi phát những cơn loạn nhịp thất khi bệnh nhân được gây mê với Forane.

Tình trạng dẫn cơ vừa đủ trong phẫu thuật bụng ở độ mê bình thường, nhưng sẽ dẫn cơ nhiều hơn khi dùng phối hợp với những liều nhỏ thuốc dẫn cơ tiêm tĩnh mạch. Tất cả những thuốc dẫn cơ thường dùng đều được phát huy tác dụng bởi Forane, hiệu quả rõ ràng nhất đối với thuốc giãn cơ không khử cực.

Neostigmine tác dụng ngược lại với thuốc dẫn cơ không khử cực nhưng không làm ảnh hưởng đến tính chất dẫn cơ của Forane. Tất cả những thuốc dẫn cơ thường dùng đều tương hợp với Forane.

Forane có thể được dùng để dẫn đầu và duy trì trong gây mê toàn diện. Chưa có dữ liệu đầy đủ có giá trị để xác định vai trò của Forane trong thai kỳ, gây mê sản khoa hơn là trong gây mê mổ lấy thai.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Forane được chuyển hóa ít trong cơ thể người. Ở giai đoạn hậu phẫu, chỉ có 0,17% Forane được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.

Giá trị Fluor vô cơ / huyết thanh cao nhất thường dưới 5 mmol/l, xảy ra khoảng 4 giờ khi gây mê và trở về giá trị bình thường trong vòng 24 giờ. Không có báo cáo nào cho thấy có dấu hiệu tổn thương thận sau khi dùng Forane.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng trong gây mê đường hô hấp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng khi đã biết bệnh nhân nhạy cảm với Forane hoặc có tiền căn sốt cao ác tính khi gây mê với Forane.

Vì độ mê có thể thay đổi nhanh chóng và dễ dàng với Forane, chỉ nên dùng những bình bay hơi mà có thể dự đoán chính xác và hợp lý lượng thuốc mê gây ra, hoặc áp dụng những kỹ thuật để có thể theo dõi sát nồng độ khí hít vào, thở ra trong suốt cuộc gây mê.

Có thể áp dụng sự suy giảm huyết áp và hô hấp khi gây mê sâu trong một vài chỉ định. Kinh

nghiệm lâm sàng khi dùng Forane không ghi nhận được bằng chứng gây độc cho gan, ngay cả sau khi dùng kéo dài. Tuy nhiên kinh nghiệm trong việc gây mê lặp lại nhiều lần bằng Forane bị giới hạn và chưa chứng minh được ảnh hưởng của vấn đề này lên chức năng gan.

Cũng như với những thuốc gây mê họ Halogen khác, Forane phải được chú ý khi dùng cho những bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ. Trong những trường hợp này nên tăng thông khí cho bệnh nhân.

Forane phát huy tác dụng của thuốc dẫn cơ không khử cực.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Những nghiên cứu về sinh sản ở loài vật đã được đưa ra sau khi lặp lại nhiều lần việc gây mê với Forane.

Nghiên cứu trên chuột đã chứng minh rằng thuốc không ảnh hưởng lên khả năng thụ thai, thai kỳ, lúc chuyển dạ và khả năng sống sót của chuột con.

Chưa có bằng chứng phát hiện thuốc gây nên dị tật bẩm sinh.

Kết quả thu được cũng tương tự khi thí nghiệm trên thỏ.

Sự tương quan của những nghiên cứu này trên con người thì chưa được biết rõ. An toàn trong thai kỳ chưa được xác định. So sánh sự mất máu ở những bệnh nhân sinh non được gây mê với Forane và những thuốc mê dạng hơi khác cho kết quả tương tự. Chưa có những dữ liệu đầy đủ để xác định rõ việc sử dụng Forane trong gây mê sản khoa ngoại trừ việc gây mê để mổ bắt thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Loạn nhịp tim.

Tăng số lượng bạch cầu, ngay cả khi không có những stress phẫu thuật.

Nồng độ fluor vô cơ / huyết thanh tăng ít trong và sau khi gây mê với Forane do thuốc bị phân hủy trong cơ thể. Với nồng độ thấp như vậy (trung bình 4,4 mmol/lít như trong một nghiên cứu) khó có thể gây độc cho thận khi mà nó còn thấp dưới ngưỡng cho phép.

Như những thuốc gây mê họ Halogen khác, sự suy giảm hô hấp và tuần hoàn đã được ghi nhận. Cần theo dõi sát huyết áp và hô hấp.

Cần có những phương tiện máy móc để chẩn đoán và điều trị sự suy giảm hô hấp và huyết áp gây ra bởi gây mê sâu. Những tác dụng ngoại ý trong giai đoạn hồi tỉnh (run, buồn nôn, ói mửa) ít gặp hơn các thuốc mê khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên dùng bình bốc hơi đặc hiệu có chia độ dành riêng cho Forane để kiểm soát nồng độ thuốc mê một cách chính xác.

Nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) thay đổi theo tuổi. Bảng sau đây cho thấy giá trị MAC trung bình tương ứng với từng nhóm tuổi khác nhau :

Tuổi	MAC trung bình trong oxy
------	--------------------------

0-1 tháng	1,6%
1-6 tháng	1,87%
6-12 tháng	1,8%
1-5 tuổi	1,6%
Độ tuổi 20	1,28%
Độ tuổi 40	1,15%
Độ tuổi 60	1,05%

#### **Tiền mê :**

Nên chọn lựa thuốc tiền mê tùy theo từng trường hợp cụ thể, lưu ý đến tác dụng làm suy giảm hô hấp của Forane. Dùng những thuốc anti-cholinergic là một vấn đề cân nhắc. Nhưng trong gây mê trẻ em lại được khuyến nên dùng.

#### **Khởi mê :**

Đầu tiên sử dụng một loại thuốc ngủ tác dụng ngắn hoặc một loại thuốc dẫn đầu gây mê tiêm đường tĩnh mạch và tiếp theo sau bằng hỗn hợp hơi mê Forane.

Forane có thể được hòa lẫn với oxy hoặc hỗn hợp  $O_2 / N_2O$ .

Nên bắt đầu khởi mê với Forane ở nồng độ 0,5%. Nồng độ 1,5-3% thường chỉ nên kéo dài từ 7-10 phút trong gây mê.

#### **Duy trì :**

Để đạt độ mê cần thiết trong phẫu thuật có thể duy trì ở nồng độ 1-2,5% Forane trong hỗn hợp  $O_2 / N_2O$ . Có thể tăng thêm 0,5-1% Forane khi chỉ dùng với  $O_2$ .

Để mổ lấy thai, 0,5-0,7% trong hỗn hợp  $O_2 / N_2O$  là thích hợp để duy trì độ mê cần thiết.

Trong điều kiện bình thường huyết áp động mạch trong suốt giai đoạn duy trì mê có khuynh hướng nghịch đảo với nồng độ Forane trong phế nang. Huyết áp hạ thấp có thể gây ra bởi gây mê sâu và trong tình huống này nên điều chỉnh bằng cách giảm bớt nồng độ Forane trong khi hít vào.

Đối với bệnh nhân lớn tuổi :

Cũng như những thuốc mê khác, cần giảm nồng độ Forane khi duy trì mê cho bệnh nhân lớn tuổi.

Xem liên quan giữa MAC và tuổi ở bảng bên trên.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát. Đậy kín nút khi sử dụng xong.

## 217. FORLAX

BEAUFOUR IPSEN

Bột pha dung dịch uống : hộp 10 gói và 20 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Macrogol 4 000	10 g
(Tá dược Saccharin sodium, hương vị cam bưởi)	

### DƯỢC LỰC

Các chất macrogol cao phân tử là những polymer dài thẳng trên đó các phân tử nước được gắn vào bằng những cầu nối hydro. Chúng làm tăng lượng nước trong ruột khi uống vào.

Thể tích nước trong ruột không được hấp thu nên dung dịch có tính nhuận tràng.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Do trọng lượng phân tử lớn, nên Macrogol không bị hấp thu và cũng không bị chuyển hóa tại ống tiêu hóa.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng táo bón ở người lớn.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh viêm ruột thực thể (viêm loét đại-trực tràng, bệnh Crohn ...), hội chứng tắc hay bán tắc, hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Nói chung, thuốc táo bón không khuyến dùng lâu dài. Thuốc điều trị bón chỉ để phụ trợ cho việc điều trị bằng chế độ ăn uống vệ sinh thích hợp :

- Thêm nhiều chất xơ của rau quả vào thức ăn và uống nhiều nước,
- Hoạt động thân thể và tập thói quen đi cầu.

Forlax có thể được kê toa cho bệnh nhân tiểu đường hay bệnh nhân theo chế độ ăn không có galactose vì không chứa đường hay polyol.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Forlax có thể làm giảm hấp thu của các thuốc uống cùng lúc.

Thông thường, nên dùng Forlax cách xa những thuốc khác ít nhất 2 giờ.



### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Trong trường hợp quá liều, tiêu chảy xuất hiện và ngưng trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi chấm dứt điều trị, việc điều trị có thể được tiếp tục với liều thấp hơn.
- Đau bụng có thể có, nhất là ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng ruột (hội chứng ruột dễ bị kích thích).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 đến 2 gói mỗi ngày.

Mỗi gói pha vào trong 1 ly nước.

Forlax có hiệu quả trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi uống.

### **BẢO QUẢN**

Không cần điều kiện bảo quản đặc biệt.

Để xa tầm tay trẻ em.

Không dùng quá thời hạn sử dụng được ghi rõ trên gói thuốc.

## **218. FORTEC**

DONGKWANG

c/o IC VIET NAM

viên nén 25 mg : vỉ 10 viên, hộp 5 vỉ.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1 viên</b>	
<b>PMC (Biphenyl-dimethyl-dicarboxylate)</b>	25 mg

### **DƯỢC LỰC**

- Ức chế sự hủy hoại tế bào gan, cải thiện đáng kể sự suy giảm chức năng gan và các triệu chứng viêm gan : giảm nhanh SGPT và các triệu chứng lâm sàng.

Fortec làm bền vững màng tế bào gan nhờ ức chế sự peroxyd hóa lipid bằng cách hủy các gốc tự do và mối liên kết cộng hóa trị giữa các chất gây độc cho gan và lipid của microsom gan.

- Tăng cường chức năng khử độc của gan.

Tăng tạo ra các cytochrome P<sub>450</sub> trong lưới nội bào (có vai trò quan trọng trong cơ chế khử độc của gan).

- Kích thích hoạt động tái tạo tế bào gan.

Làm gia tăng khối lượng gan và protein của microsom.

- Tăng cường đáp ứng sinh miễn dịch.

Có hiệu quả đáng kể với các tổn thương gan do các chất gây độc miễn dịch như :  $\text{CCl}_4$ , ketoconazol.

- Bảo vệ tế bào gan khỏi thương tổn do các chất độc như rượu, các thuốc độc với gan (acetaminophen, kháng sinh, kháng nấm, kháng ung thư, thuốc ngừa thai...).

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Hiệu quả trên nồng độ SGPT :

Sau điều trị với Fortec trong vòng 1, 2 và 3 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có SGPT bất thường trở về giới hạn bình thường tương ứng với thời gian nêu trên là : 79,8%, 81,8% và 85%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 17%, 18% và 15%. Sự khác nhau giữa nhóm dùng Fortec và nhóm chứng có ý nghĩa rất lớn về thống kê ( $p < 0,01$ ).

Hiệu quả trên nồng độ bilirubin huyết và a-fetal protein (a-FP).

Nghiên cứu trên bệnh nhân có bilirubin huyết tăng và nồng độ a-fetal protein cao cộng với có tăng SGPT trước lúc dùng Fortec. Kết quả cho thấy :

- 80% bệnh nhân có nồng độ bilirubin cao đã trở về giới hạn bình thường ( $< 1 \text{ mg/dl}$ ) , 5% có cải thiện và 15% không đáp ứng sau điều trị bằng Fortec.

- Trong số các bệnh nhân có a-fetal protein cao, 87,5% đã có a-FP trở lại mức bình thường ( $< 25 \text{ ng/ml}$ ), 6,25% có cải thiện và 6,25% không đáp ứng điều trị.

Hiệu quả trên xét nghiệm làm đục thymol (TTT - thymol turbidity test) và xét nghiệm lên bông thymol (TFT - thymol flocculation test) :

Nghiên cứu trên 382 bệnh nhân, người ta thấy trong 61 bệnh nhân có bất thường về TFT trước lúc điều trị thì 24 bệnh nhân (39,3%) trở về bình thường, 14 bệnh nhân (25%) có cải thiện và 23 bệnh nhân (46,7%) không đáp ứng.

Trong số 156 bệnh nhân có bất thường về TTT, 45 bệnh nhân (28,8%) trở về bình thường, 25 bệnh nhân (16%) có cải thiện và 86 bệnh nhân (55,2%) không đáp ứng.

Hiệu quả trên albumin huyết thanh và g-globulin :

Đối tượng nghiên cứu gồm những bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh thấp, trong đó số bệnh nhân được điều trị với Fortec là 30 bệnh nhân và nhóm chứng 32 bệnh nhân. Sau điều trị, tỷ lệ albumin tăng và g-globulin giảm đáng kể trong nhóm dùng Fortec trong khi không có những thay đổi đáng kể nào về albumin và g-globulin ở nhóm chứng.

Hiệu quả trên các tổn thương gan :

Những sinh thiết gan bằng kim nhỏ đã được tiến hành trên bệnh nhân viêm gan mạn hoạt động trước và sau 8 tháng điều trị với Fortec viên nén. Nhìn chung, sau điều trị với Fortec, những tổn thương như sự thoái hóa ưa acid và các thể ưa acid cũng như sự hoại tử tập trung rải rác trong gan đã giảm bớt.

So sánh giữa Fortec với Glycyrrhizin (SNMC) và Silymarin (Legalon) :

Trong một nghiên cứu song song về hiệu quả lâm sàng của Fortec và SNMC, người ta đã chọn những bệnh nhân có các triệu chứng suy giảm chức năng gan, các biểu hiện bệnh lý bất thường

trong sinh thiết gan và đã bị bệnh hơn 6 tháng. Kết quả cho thấy số bệnh nhân có cải thiện và cải thiện đáng kể ở nhóm dùng Fortec chiếm 87,5%, nhiều hơn đáng kể so với nhóm dùng SNMC (68%).

Hiệu quả điều trị của Fortec và Silymarin trong viêm gan virus B cũng đã được so sánh. 90% số bệnh nhân dùng Fortec có nồng độ SGPT trở về bình thường, trong khi đó chỉ có 20% bệnh nhân dùng Silymarin là có nồng độ SGPT trở về bình thường.

Như vậy, hiệu quả của Fortec trên điều trị suy gan mạn tiến triển và viêm gan mạn ổn định thì tốt hơn so với SNMC và Silymarin.

Hiệu quả của Fortec trên các triệu chứng của viêm gan virus B :

Fortec cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan : đau vùng gan, chướng bụng, mệt mỏi, chán ăn.

Hiệu quả của Fortec trên viêm gan do thuốc :

Trong hóa trị liệu thai trứng (choriocarcinoma) với thuốc chống ung thư liều cao như MTX, 5FU và kenshenmycin (KSM), ở một số bệnh nhân đã thấy có sự gia tăng nồng độ SGPT và thậm chí có vàng da do gan bị tổn thương trong quá trình điều trị. Fortec được thử nghiệm điều trị những trường hợp mà hóa chất chống ung thư gây ra hiện tượng viêm gan.

82,6% bệnh nhân trong nhóm dùng Fortec có SGPT tăng cao đã trở lại mức bình thường trong vòng 10 ngày. Trong khi đó, chỉ có 39,1% bệnh nhân ở nhóm chứng trở lại bình thường và 2 bệnh nhân chết do hôn mê gan. Nhóm dùng Fortec không có bệnh nhân tử vong.

Phối hợp giữa Fortec viên nén với thuốc kháng ung thư đã được thử nghiệm trong điều trị thai trứng trong vòng 3 tháng. Kết quả cho thấy chỉ có 13,6% trường hợp điều trị kết hợp với Fortec vẫn còn tăng SGPT trong khi 59,9% trường hợp nhóm chứng có tăng SGPT. Kết quả này cho thấy rằng Fortec có hiệu quả dự phòng và điều trị viêm gan do thuốc kháng ung thư.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Viêm gan do virus (cấp và mạn tính, bao gồm cả virus viêm gan B).
- Viêm gan do rượu.
- Viêm gan do thuốc (kháng sinh, chống nấm, sulfamid, chống lao, chống ung thư...).
- Gan nhiễm mỡ.
- Rối loạn chức năng gan (mệt mỏi, khó ở, chán ăn...).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không có chống chỉ định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có tương tác thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong 328 bệnh nhân nghiên cứu, không phát hiện tác dụng phụ nào, trừ 2 trường hợp buồn nôn nhẹ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1-2 viên/lần x 3 lần/ngày, uống sau bữa ăn.

Trẻ em :

2-6 tuổi : 1-2 viên/ngày.

6-12 tuổi : 2-3 viên/ngày.

Trẻ em dưới 2 tuổi cần tham khảo ý kiến bác sĩ.

Sau khi SGPT về bình thường, nên duy trì trị liệu bằng Fortec trong vòng 6 tháng đến 1 năm.

## 219. FORTTRANS

BEAUFOUR IPSEN

Bột pha dung dịch uống : hộp 4 gói, hộp 50 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
<b>Macrogol 4000</b>	64 g
<b>Sodium sulfate khan</b>	5,7 g
<b>Bicarbonate sodium</b>	1,68 g
<b>Sodium chlorure</b>	1,46 g
<b>Potassium chlorure</b>	0,75 g
<b>Tá dược : saccharine sodium, hương vị trái cây.</b>	

### DƯỢC LỰC

Thuốc được dùng ở dạng dung dịch uống, pha với một lượng nước nhiều, sẽ gây tiêu chảy đảm bảo tháo rỗng đại tràng.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Chất Macrogol 4000 (Polyethyleneglycol 4000) trong công thức không được hấp thu. Chất điện giải trong công thức làm cho dung dịch uống vào không gây trao đổi điện giải giữa ruột và huyết thanh.

### CHỈ ĐỊNH

Rửa đại tràng, chuẩn bị cho :

- Các thăm dò về nội soi, X quang.
- Phẫu thuật đại tràng.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tổng trạng suy yếu như : Tình trạng mất nước hay suy tim nặng.

- Bệnh đại tràng làm cho niêm mạc ruột suy yếu nặng, ung thư đại tràng tiến triển.
- Tắc ruột hay liệt ruột.
- Chống chỉ định ở trẻ em do chưa có kết quả nghiên cứu thích hợp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở người già tổng trạng suy yếu, chỉ nên dùng khi có sự theo dõi của Bác sĩ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tiêu chảy do uống Fortrans có thể gây rối loạn hấp thu đáng kể những thuốc uống cùng lúc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn và nôn có thể xảy ra lúc mới bắt đầu uống thuốc, sẽ giảm đi khi tiếp tục uống thuốc. Đôi khi có cảm giác chướng bụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Mỗi gói được hòa tan trong 1 lít nước. Số lượng dịch cần thiết để gây tiêu chảy nước trong là 3 đến 4 lít.

#### **Cách dùng :**

Dùng đường uống.

Mỗi gói được hòa tan vào một lít nước uống. Nếu phẫu thuật thực hiện vào buổi sáng, thì dung dịch được uống trong buổi chiều ngày hôm trước. Nếu phẫu thuật vào buổi chiều, thì dung dịch được uống trong cùng ngày và phải uống xong trước khi mổ 3 giờ. Cần uống ba đến bốn lít dung dịch để đảm bảo rửa thật sạch ruột. Trong mọi trường hợp, bệnh nhân phải tuân thủ theo đúng toa thuốc của Bác sĩ.

## **220. FORTUM**

GLAXOWELLCOME

Bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 1 g : hộp 1 lọ bột.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1 lọ</b>	
<b>Ceftazidime pentahydrate tính theo lượng khan</b>	<b>1 g</b>
<b>(Na)</b>	<b>(53 mg)</b>

### **DƯỢC LỰC**

Ceftazidime là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ céphalosporine, đề kháng với hầu hết các b-lactamase và có tác động chống lại nhiều vi khuẩn gram âm và gram dương.

Thuốc được chỉ định cho điều trị nhiễm khuẩn do một hay nhiều vi khuẩn nhạy cảm. Do có phổ

kháng khuẩn rộng, ceftazidime có thể được dùng đơn độc như một thuốc đầu tay, trong khi chờ đợi kết quả của các thử nghiệm tính nhạy cảm. Trong viêm màng não, nên làm xét nghiệm về tính nhạy cảm trước khi quyết định dùng ceftazidime như một tác nhân duy nhất. Thuốc có thể dùng cho các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đề kháng với các kháng sinh khác bao gồm các aminoglycoside và nhiều céphalosporine. Tuy nhiên, nếu được, thuốc có thể được dùng một cách an toàn khi kết hợp với một aminoglycoside hay các kháng sinh b-lactam khác, như trong trường hợp có giảm bạch cầu trung tính nặng, hay với một kháng sinh có tác động chống lại các vi khuẩn kỵ khí khi nghi ngờ có sự hiện diện của *Bacteroides fragilis* (xem Chú ý đề phòng).

**Vi khuẩn học :** ceftazidime có tính diệt khuẩn, tác động lên protéine của màng tế bào đích và gây nên sự ức chế tổng hợp màng tế bào. Nhiều chủng và mẫu phân lập gây bệnh do sự nhiễm khuẩn trong bệnh viện có nhạy cảm với ceftazidime in vitro, bao gồm những chủng đề kháng với gentamicine và các aminoglycoside khác. Hoạt chất bền vững cao với hầu hết các b-lactamase quan trọng trên lâm sàng do các vi khuẩn cả gram dương và gram âm sản sinh ra và do đó, có hoạt tính lên nhiều chủng đề kháng ampicilline và céfalotine. Ceftazidime có tác động nội tại cao in vitro và tác động trong một mức độ MIC hẹp với hầu hết các nhóm vi khuẩn với những thay đổi tối thiểu trên MIC ở các mức độ chất cấy truyền khác nhau. Ceftazidime cho thấy có tác động in vitro chống lại các vi khuẩn sau :

Gram âm : *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* sp (các loại khác), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* sp (các loại khác), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (trước kia là *Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp, *Serratia* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* sp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng đề kháng ampicilline), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm các chủng đề kháng ampicilline).

Gram dương : *Staphylococcus aureus* (các chủng nhạy cảm méticilline), *Staphylococcus epidermidis* (các chủng nhạy cảm méticilline), *Micrococcus* sp, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* nhóm B, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus* sp (ngoại trừ *Streptococcus faecalis*).

Các chủng kỵ khí : *Peptococcus* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Propionibacterium* sp, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* sp, *Bacteriodes* sp (nhiều chủng của *Bacterium fragilis* bị đề kháng). Ceftazidime không có hoạt tính in vitro với các staphylocoque đề kháng méticilline, *Streptococcus faecalis* và nhiều *Enterococcus* khác, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* sp hay *Clostridium difficile*.

In vitro, hoạt tính của phối hợp ceftazidime và các kháng sinh aminoglycoside đã cho thấy ít nhất có tác động hỗ trợ; có bằng chứng của sự hiệp đồng trên một vài chủng được xét nghiệm. Tính chất này có thể quan trọng trong việc điều trị bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu.

## **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm khuẩn toàn thân trầm trọng : nhiễm khuẩn huyết, viêm phúc mạc, viêm màng não, nhiễm khuẩn ở bệnh nhân ung thư máu hay tạng đặc có suy giảm miễn dịch, và trên bệnh nhân đang được cấp cứu với các bệnh đặc hiệu như phỏng nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp : viêm phổi, phế quản phế viêm, viêm màng phổi nhiễm khuẩn, viêm màng phổi mủ, abscess phổi, dẫn phế quản bội nhiễm, viêm phế quản và trong nhiễm khuẩn phổi trong bệnh xơ nang.

Nhiễm khuẩn tai mũi họng : viêm tai giữa, viêm tai ngoài ác tính, viêm xương chũm, viêm xoang và các nhiễm khuẩn tai và họng nặng khác.

Nhiễm khuẩn đường tiểu : viêm thận-bể thận cấp và mãn, viêm bể thận, viêm tuyến tiền liệt, viêm bàng quang, viêm niệu đạo (chỉ viêm niệu đạo nhiễm vi khuẩn), abscess thận và các nhiễm trùng đi kèm với sỏi bàng quang và sỏi thận.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm : viêm quầng, abscess, viêm tế bào, phỏng và vết thương nhiễm trùng, viêm vú, loét da.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, mật và bụng : viêm đường mật, viêm túi mật, mủ túi mật, abscess ổ bụng, viêm phúc mạc, viêm túi thừa, viêm kết tràng, các bệnh nhiễm trùng hậu sản và vùng chậu.

Nhiễm khuẩn xương và khớp : viêm xương, viêm xương cơ, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm bao hoạt dịch nhiễm khuẩn.

Thấm phân : nhiễm trùng do thấm phân máu và phúc mạc và thấm phân phúc mạc lưu động liên tục (CAPD).

Phòng ngừa trong phẫu thuật tiền liệt tuyến (qua niệu đạo).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn đã biết với các kháng sinh céphalosporine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Giống như những kháng sinh b-lactam, trước khi dùng ceftazidime, nên kiểm tra cẩn thận về tiền sử phản ứng quá mẫn với ceftazidime, céphalosporine, pénicilline hay những thuốc khác. Chỉ nên dùng ceftazidime một cách thận trọng với bệnh nhân có phản ứng quá mẫn loại I hay quá mẫn tức thời với pénicilline. Ngưng thuốc nếu xảy ra phản ứng dị ứng với ceftazidime. Các phản ứng quá mẫn trầm trọng có thể cần dùng tới épinéphrine (adrénaline), hydrocortisone, kháng histamine hay các biện pháp cấp cứu khác.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên dùng thận trọng các kháng sinh céphalosporine ở liều cao cho bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với các thuốc gây độc trên thận, như các aminoglycoside hay các thuốc lợi tiểu mạnh, như furosémide, do có nghi ngờ rằng các kết hợp này tác động có hại lên thận.

Kinh nghiệm lâm sàng sử dụng ceftazidime cho thấy rằng hầu như thuốc không gây nguy hại với liều điều trị được khuyến cáo. Không có bằng chứng rằng ceftazidime có tác động ngoại ý lên thận với liều điều trị thông thường; tuy nhiên, do phần lớn thuốc được đào thải qua đường

thận, cần giảm liều tùy theo mức độ của suy giảm chức năng thận để tránh các hậu quả lâm sàng của việc gia tăng các nồng độ kháng sinh như co giật (xem phần liều lượng trong trường hợp suy thận trong phần Liều lượng).

Ceftazidime không can thiệp vào các xét nghiệm dựa trên cơ sở men tìm glucose niệu. Có thể quan sát được sự can thiệp yếu vào các phương pháp khử đồng (các test Benedict, Fehling, Clinitest). Ceftazidime không làm ảnh hưởng thử nghiệm picrate kiểm tra creatinine.

Kết quả dương tính trong test Coombs đi kèm với sự sử dụng ceftazidime trong khoảng 5% bệnh nhân có thể can thiệp vào các xét nghiệm máu chéo.

Giống như những kháng sinh phổ rộng khác, sử dụng kéo dài ceftazidime có thể đưa đến bội nhiễm các vi khuẩn không nhạy cảm (như Candida, các Enterococcus) có thể cần gián đoạn việc điều trị hay áp dụng các biện pháp thích hợp. Cần thiết lập lại việc kiểm tra tình trạng bệnh nhân.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có bằng chứng trên thí nghiệm về tác động gây bệnh ở phôi hay sinh quái thai được quy cho ceftazidime. Tuy nhiên, cũng giống như mọi thuốc khác, nên dùng cẩn thận trong những tháng đầu thai kỳ và cho trẻ vừa mới sanh. Chỉ sử dụng trong thai kỳ khi đã cân nhắc giữa lợi ích và những nguy cơ có thể xảy ra. Ceftazidime được bài tiết qua sữa mẹ ở nồng độ thấp và do đó, nên cẩn thận khi dùng ceftazidime cho người mẹ nuôi con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng ceftazidime nói chung được dung nạp tốt. Các tác dụng ngoại ý ít xảy ra, bao gồm :

Tại chỗ : viêm tĩnh mạch hay viêm tĩnh mạch huyết khối khi tiêm tĩnh mạch ; đau và/hoặc viêm sau khi tiêm bắp.

Quá mẫn : dát sần hay nổi ban, mào đay, sốt, ngứa ngáy và rất hiếm khi phù mạch và phản vệ (co thắt phế quản và/hoặc tụt huyết áp).

Tiêu hóa : tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng và rất hiếm khi bị tưa miệng hay viêm kết tràng.

Các tác dụng ngoại ý có thể liên quan đến ceftazidime hay có bệnh căn học không chắc chắn bao gồm :

Tiết niệu : bệnh candida, viêm âm đạo.

Hệ thần kinh trung ương : nhức đầu, chóng mặt, dị cảm và mất vị giác. Đã có một vài báo cáo về co giật xảy ra cho bệnh nhân bị suy thận mà không giảm liều ceftazidime thích hợp.

Các thay đổi trên xét nghiệm cận lâm sàng được ghi nhận xảy ra thoáng qua trong quá trình điều trị với ceftazidime bao gồm : giảm bạch cầu trung tính, phản ứng dương tính với test Coombs không có lọc máu, tăng tiểu cầu và gia tăng nhẹ một hay nhiều men gan, ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH, GGT và phosphatase kiềm.

Giống như những cephalosporine khác, đôi khi quan sát được sự gia tăng thoáng qua của urê



huyết, BUN và/hoặc créatinine huyết thanh. Rất hiếm khi gặp chứng giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và tăng lympho bào thoát qua.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Khuyến cáo chung :** ceftazidime được dùng theo đường tiêm, liều lượng tùy thuộc vào mức độ trầm trọng, tính nhạy cảm và loại nhiễm trùng; tuổi tác, trọng lượng và tình trạng hoạt động chức năng thận của bệnh nhân.

**Người lớn :** liều ceftazidime thường được dùng là 1-6 g/ngày : chẳng hạn 500 mg, 1 g hay 2 g mỗi 12 hay 8 giờ theo đường tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp. Trong các nhiễm trùng đường tiểu và nhiều nhiễm trùng khác kém trầm trọng hơn, thường chỉ dùng 500 mg hay 1 g mỗi 12 giờ là đủ. Trong đa số trường hợp nhiễm trùng, nên dùng 1 g mỗi 8 giờ hay 2 g mỗi 12 giờ. Trong những nhiễm trùng rất trầm trọng, đặc biệt ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm người bị giảm bạch cầu trung tính, nên dùng 2 g mỗi 8 hay 12 giờ.

**Bệnh xơ nang :** ở người lớn bị xơ nang có chức năng thận bình thường bị nhiễm trùng phổi pseudomonas, nên dùng liều cao 100-150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Liều 9 g/ngày đã được dùng một cách an toàn cho người lớn có chức năng thận bình thường.

**Trẻ em và trẻ sơ sinh :** liều thông thường cho trẻ em trên 2 tháng tuổi là 30-100 mg/kg/ngày, chia làm 2 hay 3 lần.

Các liều lên đến 150 mg/kg/ngày cho tới tối đa 6 g mỗi ngày có thể được dùng cho trẻ nhiễm trùng bị suy giảm miễn dịch hay bị bệnh xơ nang hay trẻ bị viêm màng não.

**Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tháng tuổi :** trong khi kinh nghiệm lâm sàng vẫn còn giới hạn, một liều 25-60 mg/kg/ngày chia làm 2 lần đã cho thấy hữu hiệu. Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán hủy trong huyết thanh của ceftazidime có thể dài hơn 3-4 lần so với người lớn.

**Liều lượng trong trường hợp suy thận :** ceftazidime được đào thải qua thận hầu như chủ yếu do lọc ở cầu thận. Do đó, ở bệnh nhân suy thận, nên giảm liều ceftazidime để bù vào sự đào thải chậm của nó, ngoại trừ trường hợp suy thận nhẹ, nghĩa là tốc độ lọc cầu thận (GFR-glomerular filtration rate) lớn hơn 50 ml/phút. Trên bệnh nhân nghi ngờ là có suy thận, có thể dùng liều tấn công khởi đầu 1 g ceftazidime. Nên khảo sát GFR để xác định liều duy trì thích hợp.

Liều duy trì được khuyến cáo : Bảng 1

Liều duy trì khuyến cáo của ceftazidime trong suy thận

<b>Thanh thải créatinine (ml/phút)</b>	<b>Créatinine trung bình trong huyết thanh mol/l (mg/dl)</b>	<b>Liều đơn vị ceftazidime được khuyến cáo (g)</b>	<b>Khoảng cách dùng thuốc (giờ)</b>
<b>50-31</b>	150-200 (1,7-2,3)	1,0	12
<b>30-16</b>	200-350 (2,3-4,0)	1,0	24

15	350-500 (4,0-5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Các giá trị này chỉ là hướng dẫn và có thể không tiên đoán chính xác tình trạng chức năng thận ở mọi bệnh nhân đặc biệt ở người già khi mà creatinine huyết thanh có thể dẫn đến sự đánh giá quá mức chức năng thận.

Ở bệnh nhân nhiễm trùng trầm trọng, đặc biệt ở người bị giảm bạch cầu trung tính thường sử dụng 6 g ceftazidime mỗi ngày, nếu suy thận, đơn vị liều lượng ở Bảng 1 có thể gia tăng 50% hay rút ngắn khoảng cách dùng thuốc một cách hợp lý. Ở những người này, nên kiểm tra nồng độ ceftazidime trong huyết thanh và nồng độ tối thiểu không nên vượt quá 40 mg/l.

Khi chỉ có giá trị creatinine trong huyết thanh, có thể dùng công thức sau (đẳng thức Cockcroft) để ước lượng thanh thải creatinine. Mức độ creatinine huyết thanh nên đại diện cho một tình trạng ổn định chức năng thận:

Nam :

Thanh thải creatinine (ml/phút) =

khối lượng (kg) x (140 - tuổi tính bằng năm) / 72 x creatinine huyết thanh (mg/dl).

Nữ : 0,85 x giá trị ở nam.

Để chuyển creatinine huyết thanh từ mmol/l thành mg/dl, chia cho 88,4.

Ở trẻ em, nên điều chỉnh thanh thải creatinine theo diện tích bề mặt cơ thể hay khối cơ thể không có mỡ và giảm khoảng cách dùng liều trong trường hợp suy thận như đối với người lớn. Thời gian bán hủy trong huyết thanh của ceftazidime trong quá trình lọc máu trong khoảng 3-5 giờ. Nên lặp lại liều duy trì thích hợp sau mỗi lần làm thẩm phân.

Liều lượng dùng khi thẩm phân phúc mạc : cũng có thể dùng ceftazidime trong thẩm phân phúc mạc và thẩm phân phúc mạc lưu động liên tục (CAPD). Cũng như khi dùng ceftazidime tiêm tĩnh mạch, có thể phối hợp thuốc với dịch thẩm phân (thường 125-250 mg cho 2 lít dung dịch thẩm phân).

Cách dùng : ceftazidime có thể được dùng tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp sâu vào khối cơ lớn như phần tư trên ngoài của mông hay hai bên đùi.

Hướng dẫn pha thuốc : xem Bảng 2 về thể tích thêm vào và nồng độ các dung dịch, điều này có thể rất hữu ích khi cần dùng các liều được chia nhỏ.

Hướng dẫn thể tích dung môi dùng để pha

Kích cỡ lọ thuốc	Thể tích dung môi* phải thêm vào (ml)	Nồng độ trung bình (mg/ml)
1 g IM	3,0	250
IV	10,0	90

\* Thường là nước cất pha tiêm.

Tất cả mọi cỡ lọ được cung cấp đều ở dưới áp suất giảm. Khi hòa tan thuốc, khí carbone dioxide được giải phóng và phát sinh một áp lực dương. Để dễ dàng sử dụng, nên áp dụng kỹ thuật pha như sau :

Lọ 500 mg IM/IV, 1 g IM/IV và 2 g IV bolus : đâm kim qua nắp lọ và bơm vào thể tích dung môi được khuyến cáo. Chân không trong lọ có thể giúp dung môi đi vào dễ dàng hơn. Rút kim ra. Lắc để hòa tan : carbone dioxide được giải phóng và thu được một dung dịch trong suốt trong khoảng 1-2 phút.

Dốc ngược lọ. Với ống tiêm đã được nén chặt, đâm kim qua nắp lọ và rút toàn bộ thể tích dung dịch và bơm tiêm (áp lực trong lọ có thể hỗ trợ cho việc rút thuốc). Cần bảo đảm rằng kim phải ở trong phần dung dịch và không đi ra ngoài phần không khí ở trên. Dung dịch được rút ra có thể chứa các bóng khí carbone dioxide nhỏ; có thể bỏ qua không để ý đến chúng.

Lọ tiêm truyền tĩnh mạch 2 g : có thể pha lọ thuốc này để tiêm truyền ngắn hạn (như đến 30 phút) như sau : đâm kim qua nắp lọ và bơm vào 10 ml dung môi. Chân không có thể giúp dung môi đi vào dễ dàng. Lấy kim ra.

Lắc để hòa tan; carbone dioxide được giải phóng và thu được một dung dịch trong suốt trong khoảng 1-2 phút.

Đâm kim thông khí qua nắp lọ để giải phóng áp suất bên trong, và với sự thông khí đã sẵn sàng, thêm 40 ml dung môi. Lấy kim thông khí và kim bơm tiêm ra; lắc lọ và bắt đầu tiêm truyền như bình thường.

Ghi chú: để bảo đảm tính tiệt trùng của chế phẩm, điều quan trọng cần chú ý là không đâm kim thông vào nắp lọ trước khi hòa tan thuốc.

Các dung dịch này có thể tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hay đưa vào ống của bộ dây tiêm truyền nếu bệnh nhân đang dùng các dịch tiêm truyền. Ceftazidime tương hợp với hầu hết các dịch truyền tĩnh mạch thông dụng.

#### **Chú ý khi dùng :**

Các lọ thuốc tiêm Fortum không chứa chất bảo quản và nên được dùng như chế phẩm dùng liều duy nhất.

Để giữ cho việc thực hành về dược khoa tốt, nên dùng dung dịch thuốc tiêm Fortum vừa mới pha. Nếu không thể thực hiện được, dược tính thỏa đáng của thuốc được duy trì trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng (dưới 25°C) hay 7 ngày nếu để trong tủ lạnh khi pha trong nước cất pha tiêm hay với một trong các thuốc tiêm sau : với nồng độ ceftazidime trong khoảng 1 mg/ml và 40 ml : thuốc tiêm 0,9% NaCl, M/6 Lactate natri, phối hợp Lactate natri (dung dịch Hartmann), 5% dextrose, 0,225% NaCl và 5% dextrose, 0,45% NaCl và 5% dextrose, 0,9% NaCl và 5% dextrose, 0,18% NaCl và 4% dextrose, 10% dextrose, dextrans 40 trong 0,9% NaCl, dextrans 40 tỉ lệ 10% trong 5% dextrose, dextrans 70 tỉ lệ 6% trong 0,9% NaCl, dextrans 70 tỉ lệ 6% trong 5% dextrose, (ceftazidime ít bền vững trong dung dịch Natri bicarbonate hơn các dịch tiêm tĩnh mạch khác ;

không khuyến cáo dùng dung môi này).

Với nồng độ trong khoảng giữa 0,05 mg/ml và 0,25 mg/ml trong dịch thẩm phân phúc mạc (Lactate) BPC 1973. Khi pha để tiêm tĩnh mạch, dùng thuốc tiêm 0,5% hay 1% lignocaine chlorhydrate. Khi trộn lẫn với nồng độ 4 mg/ml với các chất sau, cả hai thành phần đều duy trì được hoạt tính của chúng : hydrocortisone (hydrocortisone natri phosphate) 1 mg/ml trong thuốc tiêm 0,9% NaCl hay 5% dextrose, cefuroxime (cefuroxime natri) 3 mg/ml trong thuốc tiêm 0,9% NaCl, cloxacilline (cloxacilline natri) 4 mg/ml trong thuốc tiêm 0,9% NaCl, héparine 10 mg/ml hay 50 mg/ml trong thuốc tiêm 0,9% NaCl, kali chlorure 10 mEq/l hay 40 mEq/l trong thuốc tiêm 0,9% NaCl.

Thuốc chứa trong lọ 500 mg được pha với 1,5 ml nước cất pha tiêm, có thể được thêm vào với thuốc tiêm métronidazole (500 mg trong 100 ml) và cả hai đều duy trì được hoạt tính. Không nên trộn ceftazidime và aminoglycoside trong một bộ tiêm truyền hay trong một bơm tiêm. Các dụng dịch có màu vàng nhạt đến hổ phách tùy theo nồng độ, dung môi và điều kiện bảo quản được dùng.

Nếu làm đúng theo những khuyến cáo trên thì tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về màu sắc.

Tránh ánh sáng.

Đã xảy ra trường hợp kết tủa khi hòa vancomycin vào dung dịch ceftazidime. Vì vậy nên thận trọng xả sạch dụng cụ tiêm truyền khi sử dụng hai thuốc này.

### **QUÁ LIỀU**

Nồng độ trong huyết thanh của ceftazidime được làm giảm bằng cách thẩm phân.

### **BẢO QUẢN**

Nên bảo quản các lọ thuốc Fortum ở nhiệt độ dưới 25°C. Đôi khi việc bảo quản ở nhiệt độ không cao hơn 30°C đến 2 tháng cũng không làm hại đến chế phẩm.

## **221. FRAXIPARINE**

### **SANOFI SYNTHELABO VIETNAM**

**Dung dịch tiêm 2850 UI anti Xa/0,3 ml** : bơm tiêm chứa 0,3 ml (loại không phân vạch), hộp 10 ống - Bảng B.

**Dung dịch tiêm 3800 UI anti Xa/0,4 ml** : bơm tiêm chứa 0,4 ml (loại không phân vạch), hộp 10 ống - Bảng B.

**Dung dịch tiêm 5700 UI anti Xa/0,6 ml** : bơm tiêm chứa 0,6 ml (loại có phân vạch), hộp 10 ống -

Bảng B.

## THÀNH PHẦN

<b>cho 1 ml</b>	
<b>Nadroparine calcium</b>	9500 UI anti Xa
<b>(pH = 5)</b>	

### DƯỢC LỰC

Fraxiparine là một héparine có trọng lượng phân tử thấp được tạo ra bằng cách phân cắt héparine chuẩn. Thuốc là một glycosaminoglycan với trọng lượng phân tử trung bình khoảng 4300 dalton. Thuốc có tỉ lệ hoạt tính chống yếu tố Xa so với yếu tố IIa cao. Fraxiparine có tác dụng chống huyết khối vừa tức thì vừa lâu dài.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các hoạt tính dược động học được xác định bằng cách đo hoạt tính chống yếu tố Xa trong huyết thanh. Nồng độ thuốc tối đa đạt được trong huyết thanh khoảng 4-6 giờ sau khi tiêm dưới da. Thời gian bán hủy thải trừ sau khi dùng lặp đi lặp lại là 8-10 giờ. Hoạt tính chống yếu tố Xa kéo dài ít nhất 18 giờ sau khi tiêm dưới da.

Tính khả dụng sinh học của thuốc gần như hoàn toàn (khoảng 98%).

### CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa thuyên tắc mạch do huyết khối, đặc biệt trong phẫu thuật chỉnh hình và phẫu thuật tổng quát bệnh nhân nội khoa có nguy cơ cao (suy hô hấp và/hay nhiễm trùng hô hấp và/hay suy tim), nằm viện khoa săn sóc đặc biệt.
- Điều trị các huyết khối đã thành lập ở tĩnh mạch sâu.
- Ngăn ngừa cục máu đông trong tuần hoàn ngoài cơ thể khi chạy thận nhân tạo.
- Điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không sóng Q.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với nadroparine.
- Tiền căn xuất huyết giảm tiểu cầu với nadroparine.
- Các dấu xuất huyết hoặc tăng nguy cơ xuất huyết có liên quan đến các rối loạn về cầm máu ngoại trừ đông máu nội mạch lan tỏa không phải do héparine gây ra.
- Tổn thương các cơ quan dễ gây chảy máu (chẳng hạn loét dạ dày tiến triển).
- Xuất huyết não.
- Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng cấp tính.

Chống chỉ định tương đối khi phối hợp với các thuốc salicylate, thuốc kháng viêm không corticoide, ticlopidine.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

- Do héparine có thể gây xuất huyết giảm tiểu cầu, phải theo dõi đều đặn số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị với Fraxiparine.

- Vài trường hợp hiếm gặp xuất huyết giảm tiểu cầu, đôi khi rất nặng đã được báo cáo. Các trường hợp này có thể phối hợp hoặc không với huyết khối động mạch hay tĩnh mạch và cần phải ngưng điều trị.
- Nên cân nhắc chẩn đoán trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu cũng như các tình trạng làm xấu thêm huyết khối nguyên phát trong khi đang điều trị hoặc trong trường hợp có đông máu nội mạch lan tỏa hoặc có huyết khối xảy ra trong khi điều trị. Những tác dụng này có lẽ do cơ chế miễn dịch-dị ứng và trong lần điều trị đầu tiên, các tác dụng này thường xuất hiện vào khoảng từ ngày 5 đến ngày 21, cũng có thể xảy ra sớm hơn nếu có tiền căn xuất huyết giảm tiểu cầu do héparine.
- Khi có tiền căn xuất huyết giảm tiểu cầu xảy ra với héparine (héparine kinh điển hay héparine có trọng lượng phân tử thấp), có thể dùng Fraxiparine nếu thật sự có chỉ định phải điều trị với héparine. Trong những trường hợp như vậy, phải theo dõi lâm sàng cẩn thận và đánh giá số lượng tiểu cầu ít nhất mỗi ngày một lần. Ngưng điều trị ngay lập tức nếu có xuất huyết do giảm tiểu cầu vì đã có một vài báo cáo về khả năng xuất huyết trở lại có thể xảy ra sớm.
- Khi xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu do héparine (héparine kinh điển hay héparine có trọng lượng phân tử thấp), việc thay thế bằng các héparine có trọng lượng phân tử thấp khác phải được xem xét nếu cần thiết tiếp tục sử dụng héparine. Trong những trường hợp như thế, nên theo dõi hàng ngày và ngưng điều trị càng sớm càng tốt vì đã có một vài báo cáo về việc xuất huyết giảm tiểu cầu lại tiếp tục sau khi thay thế thuốc. Các xét nghiệm về độ kết tập tiểu cầu in vitro chỉ có giá trị giới hạn.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Sử dụng thuốc cẩn thận trong trường hợp có suy gan, suy thận, cao huyết áp nặng, tiền căn loét dạ dày hay tổn thương các cơ quan khác có xu hướng chảy máu, các bệnh lý mạch máu của hắc võng mạc, giai đoạn hậu phẫu sau phẫu thuật não, tủy sống hoặc mắt.
  - Cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân suy thận nặng.
  - Héparine ức chế tiết aldosterone của thượng thận, gây tăng kali máu, đặc biệt ở các bệnh nhân có tăng kali hay có nguy cơ tăng kali (như tiểu đường, suy thận mãn, tiền rối loạn toan máu hay dùng thuốc tăng kali máu như ức chế men chuyển, kháng viêm không stéroide). Nguy cơ tăng kali máu tăng theo thời gian điều trị nhưng thường hồi phục. Cần theo dõi kali máu cho đối tượng nguy cơ.
  - Nguy cơ tụ máu tủy/ngoài màng cứng tăng cao nếu đặt ống thông ngoài màng cứng hay dùng phối hợp với các chất ảnh hưởng đến cầm máu : kháng viêm không stéroide, ức chế tiểu cầu, kháng đông. Nguy cơ sẽ tăng lên do chấn thương hay do thực hiện chọc dò tủy sống, chọc dò ngoài màng cứng nhiều lần.
- Vì vậy thực hiện đồng thời việc ức chế thần kinh trung ương bằng gây tê tủy sống và điều trị bằng kháng đông phải được cân nhắc cẩn thận :
- Ở bệnh nhân đang điều trị kháng đông, lợi ích của ức chế thần kinh trung ương bằng gây tê

tủy sống phải được cân nhắc với các nguy cơ.

- Ở bệnh nhân dự định phẫu thuật với gây tê tủy sống, lợi ích của điều trị kháng đông cũng phải được cân nhắc với các nguy cơ.

- Ở bệnh nhân chịu thủ thuật chọc dò tủy, gây tê tủy sống hay gây tê ngoài màng cứng, cần lưu ý khoảng thời gian vừa đủ giữa việc chọc dò, luồn và rút kim (dây) chọc dò.

### **LÚC CÓ THAI**

Những nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng sinh quái thai hay độc lên thai. Tuy nhiên, các thông tin và các dữ kiện lâm sàng ở người có liên quan đến việc thuốc có truyền được qua nhau thai không vẫn còn hạn chế. Do đó, không nên sử dụng Fraxiparine ở phụ nữ có thai trường hợp cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do các thông tin về sự bài tiết của thuốc qua sữa và qua đó vào cơ thể trẻ sơ sinh vẫn còn hạn chế nên cũng không được sử dụng Fraxiparine trong thời gian đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên sử dụng cùng lúc với aspirine, (hoặc các salicylate khác), thuốc kháng viêm không corticoide và thuốc chống tiểu cầu vì làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Trong trường hợp không tránh được sự phối hợp thuốc, phải theo dõi lâm sàng và các chỉ số sinh học cẩn thận.

Thận trọng khi sử dụng Fraxiparine cho các bệnh nhân đang điều trị thuốc kháng đông uống, các thuốc corticoide dùng đường toàn thân và dextran. Khi dùng kháng đông uống trên bệnh nhân dùng nadroparine, cần tiếp tục dùng héparine cho đến khi chỉ số INR ổn định theo mục tiêu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ chung cho các chế phẩm héparine khác :

- Xuất huyết thấy rõ hay không thấy rõ, thường gặp ở các bệnh nhân có nguy cơ cao (xem thêm chống chỉ định và tương tác thuốc).

- Một vài trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu, đôi khi nặng đã được ghi nhận (xem Chú ý đề phòng).

- Vài trường hợp có hoại tử da, thường xảy ra ở vị trí tiêm chích với héparine hay các héparine có trọng lượng phân tử thấp đã được báo cáo, chúng có thể biểu hiện bằng các đốm xuất huyết rải rác hoặc bằng các mảng đỏ lan tỏa hoặc gây đau, có hoặc không kèm các dấu hiệu toàn thể.

Trong những trường hợp như vậy, phải ngưng điều trị ngay lập tức

- Tụ máu ở vị trí tiêm chích, đôi khi là những nốt cứng. Các nốt này mất đi sau vài ngày.

- Các phản ứng mẫn cảm da hay toàn thân đôi khi cần phải ngưng điều trị

- Tăng men transaminase, thường chỉ thoáng qua.

- Một vài trường hợp ngoại lệ có tăng aldostérone đã được báo cáo hoặc có triệu chứng hoặc phối hợp với tăng kali máu, có hoặc không có tăng natri máu và thường hồi phục sau khi ngưng

điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cần đặc biệt chú ý các chỉ dẫn về liều dùng đối với các chế phẩm héparine có trọng lượng phân tử thấp do sử dụng các hệ thống đơn vị khác nhau (đơn vị hay mg).

Khi được tiêm dưới da, vị trí tiêm thông thường là thành bụng trước bên, luân phiên giữa bên phải và bên trái. Véo và giữ da thành bụng bằng ngón cái và ngón trỏ tay trái. Đâm xuyên kim qua lớp da véo, chú ý vẫn véo da trong khi tiêm. Không sử dụng Fraxiparine để tiêm bắp.

#### **Phòng ngừa thuyên tắc mạch do huyết khối :**

Phẫu thuật tổng quát : liều 0,3 ml mỗi ngày, trong ít nhất 7 ngày, trong tất cả mọi trường hợp, nên phòng ngừa qua khỏi giai đoạn nguy cơ hoặc ít nhất cho đến khi bệnh nhân đi lại được.

Liều đầu tiên được tiêm từ 2-4 giờ trước khi phẫu thuật.

Phẫu thuật chỉnh hình : liều đầu tiên được tiêm 12 giờ trước khi mổ và 12 giờ sau khi mổ xong. Những ngày sau tiêm 1 lần/ngày trong ít nhất 10 ngày, trong tất cả mọi trường hợp, nên phòng ngừa qua khỏi giai đoạn nguy cơ hoặc ít nhất cho đến khi bệnh nhân đi lại được. Liều dùng được điều chỉnh theo cân nặng cơ thể và dựa vào bảng dưới đây :

<b>Cân nặng (kg)</b>	<b>Thể tích Fraxiparine tiêm dưới da mỗi ngày một lần</b>	
	trước phẫu thuật và đến ngày thứ 3	từ ngày thứ 4 trở đi
<b>&lt; 50</b>	0,2 ml	0,3 ml
<b>50-69</b>	0,3 ml	0,4 ml
<b>&gt;= 70</b>	0,4 ml	0,6 ml

Bệnh nhân nội khoa ở khoa sản sóc đặc biệt :

<b>Cân nặng (kg)</b>	<b>Thể tích Fraxiparine tiêm dưới da mỗi ngày 1 lần</b>
<b>&lt;= 70</b>	0,4 ml
<b>&gt; 70</b>	0,6 ml

#### **Điều trị các huyết khối đã thành lập ở tĩnh mạch sâu :**

Tiêm Fraxiparine dưới da ngày 2 lần (mỗi 12 giờ) trong thời gian thông thường là 10 ngày với liều tùy thuộc vào cân nặng của cơ thể :

<b>Cân nặng (kg)</b>	<b>Thể tích Fraxiparine tiêm dưới da mỗi lần, ngày 2 lần</b>
<b>&lt; 50</b>	0,4 ml
<b>50-59</b>	0,5 ml
<b>60-69</b>	0,6 ml
<b>70-79</b>	0,7 ml
<b>80-89</b>	0,8 ml
<b>&gt;= 90</b>	0,9 ml



Điều trị bằng kháng đông đường uống nên được khởi đầu càng sớm càng tốt trừ khi có chống chỉ định.

Ngăn ngừa cục máu đông trong tuần hoàn ngoài cơ thể khi chạy thận nhân tạo : liều tối ưu được tính toán tùy theo mỗi bệnh nhân và tùy theo điều kiện kỹ thuật chạy thận nhân tạo. Tiêm Fraxiparine liều duy nhất vào đường dẫn máu động mạch trước khi chạy thận nhân tạo.

<b>Cân nặng (kg)</b>	<b>Thể tích Fraxiparine tiêm trước khi chạy thận nhân tạo</b>
<b>&lt; 50</b>	0,3 ml
<b>51-69</b>	0,4 ml
<b>&gt;= 70</b>	0,6 ml

Với những bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết, có thể sử dụng nửa liều Fraxiparine. Nếu thời gian chạy thận nhân tạo kéo dài hơn 4 giờ, có thể cho thêm một liều nhỏ Fraxiparine trong thời gian chạy thận nhân tạo. Trong những lần chạy thận nhân tạo sau, nên điều chỉnh liều khi cần, dựa vào hiệu quả thấy được trong lần chạy thận trước đó.

**- Điều trị cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không sóng Q :**

Nadroparine được chích dưới da ngày 2 lần (mỗi 12 giờ) với liều 86 UI anti-Xa/kg mỗi lần chích phối hợp với aspirine (liều khuyến cáo 75-325 mg uống, sau khi dùng liều nạp từ 160-325 mg). Khởi đầu điều trị với nadroparine bằng chích bolus tĩnh mạch sau đó là chích dưới da.

Thời gian điều trị thường khoảng 6 ngày cho đến khi lâm sàng ổn định, với liều điều chỉnh theo cân nặng như bảng dưới đây :

<b>Cân nặng (kg)</b>	<b>Liều dùng</b>		
	Tiêm bolus tĩnh mạch khởi đầu	Tiêm dưới da (mỗi 12 giờ)	UI anti-Xa tương ứng
<b>&lt; 50</b>	0,4 ml	0,4 ml	3800
<b>50-59</b>	0,5 ml	0,5 ml	4750
<b>60-69</b>	0,6 ml	0,6 ml	5700
<b>70-79</b>	0,7 ml	0,7 ml	6650
<b>80-89</b>	0,8 ml	0,8 ml	7600
<b>90-99</b>	0,9 ml	0,9 ml	8550
<b>&gt;= 100</b>	1,0 ml	1,0 ml	9500

Vì không có các dữ liệu lâm sàng về việc phối hợp thuốc nadroparine với thuốc tan huyết khối, khi cần phải dùng thuốc tan huyết khối nên ngừng điều trị với nadroparine.

**QUÁ LIỀU**

Xuất huyết là biểu hiện lâm sàng chính của quá liều. Phải đếm số lượng tiểu cầu và đo các chỉ số đông máu khác. Xuất huyết nhẹ hiếm khi cần điều trị đặc hiệu, thường chỉ cần giảm hoặc sử dụng các liều sau đó trễ hơn.

Nên cân nhắc sử dụng protamine sulfate chỉ trong các trường hợp trầm trọng hơn. Protamine sulfate sẽ trung hòa một lượng lớn tác dụng kháng đông của Fraxiparine, nhưng một vài hoạt

tính kháng Xa vẫn còn tồn tại. 0,6 ml protamine sulfate sẽ trung hòa được khoảng 0,1 ml Fraxiparine

### **BẢO QUẢN**

Giữ nơi khô mát.

## **222. FRUCTINES**

DB PHARMA

c/o GALIEN

viên ngậm màu cam : hộp 30 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Sodium picosulfate	0,005 g

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc nhuận trường kích thích.

Thuốc có tác dụng điều chỉnh trao đổi nước - điện giải ở ruột và kích thích cơ năng vận động của đại tràng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị chứng táo bón.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh lý viêm đại tràng (viêm trực tràng có loét, bệnh Crohn...), hội chứng tắc ruột hoặc bán tắc, hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân.
- Trẻ em dưới 12 tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc dùng thuốc để điều trị táo bón chỉ là một biện pháp hỗ trợ cho chế độ vệ sinh - tiết thực :

- ăn thức ăn giàu chất sợi thực vật, uống nhiều nước,
- hoạt động thể lực đúng mức và tập phản xạ đi cầu mỗi sáng.

Không nên dùng lâu dài thuốc nhuận trường quá 10 ngày.

Dùng lâu dài thuốc nhuận trường có thể dẫn đến hai loại rối loạn :

- bệnh do thuốc nhuận trường với bệnh đại tràng chức năng nặng, bệnh nhiễm hắc tố trực đại

tràng, rối loạn nước điện giải kèm hạ kali trong máu ; rối loạn này hiếm khi xảy ra ;

- tình trạng lệ thuộc với nhu cầu thường xuyên về thuốc nhuận trường, đòi hỏi tăng liều và táo bón nghiêm trọng trong trường hợp ngưng thuốc ; tình trạng lệ thuộc này xảy ra tùy theo bệnh nhân, có thể bác sĩ không hay biết.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Thuốc không cho tác dụng gây quái thai trong các thử nghiệm trên động vật. Do còn thiếu số liệu ở người, không nên kê toa cho phụ nữ đang mang thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Không có số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ, không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Thuốc chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh : bépridil, thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (loại quinidine), sotalol, amiodarone : gây xoắn đỉnh (hạ kali huyết cũng như nhịp tim chậm và khoảng QT dài là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh).
- Vincamine (không phải thuốc chống loạn nhịp nhưng cũng gây xoắn đỉnh) : gây xoắn đỉnh (hạ kali huyết cũng như nhịp tim chậm và khoảng QT dài là những yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện xoắn đỉnh).

Nên sử dụng thuốc nhuận trường không gây kích thích.

Thận trọng khi phối hợp :

- Digitalis : hạ kali huyết gây thuận lợi cho các tác dụng độc của digitalis.

Nên theo dõi kali huyết và kiểm tra điện tâm đồ nếu có thể.

Nên sử dụng thuốc nhuận trường không gây kích thích.

- Các thuốc gây hạ kali huyết khác : amphotéricine B (đường tĩnh mạch), corticoïde (gluco, minéralo : đường toàn thân), tétracosactide, thuốc lợi tiểu hạ kali huyết (đơn trị hay phối hợp) : có nguy cơ tăng mức độ hạ kali huyết (do hiệp đồng tác dụng).

Theo dõi kali huyết và điều chỉnh kali huyết nếu cần.

Nên sử dụng thuốc nhuận trường không gây kích thích.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây tiêu chảy, đau bụng, nhất là ở người bị bệnh đại tràng.

Có thể gây hạ kali huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 1 viên (nếu cần có thể dùng 2 viên).

Trẻ em từ 12 đến 15 tuổi : 1/4-1 viên.

Có thể ngậm hoặc nhai vào buổi tối lúc đi ngủ hoặc cũng có thể dùng vào buổi sáng.

## 223. FUCICORT

LEO PHARMA

c/o ZUELLIG

kem bôi ngoài da : ống 5 g, 15 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 g kem	
Acid fusidic	20 mg
Betamethasone valerate	1 mg

### DƯỢC LỰC

Phối hợp steroid và kháng khuẩn dùng ngoài da.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Fucicort thẩm thấu vào sâu trong da, khả năng dung nạp cao, hiếm khi xảy ra tăng mẫn cảm.

Fucicort dạng kem khi sử dụng không vấy thuốc trên da, không làm vấy bẩn.

### CHỈ ĐỊNH

Fucicort được chỉ định điều trị những bệnh lý viêm da do nhiễm trùng hoặc có thể do nhiễm trùng. Bệnh lý viêm da gồm : viêm da dị ứng, viêm da tiết bã nhờn, vảy nến, da cháy nắng, chàm dạng đĩa, viêm da tiếp xúc, lupus ban đỏ dạng đĩa, chàm do ứ đọng, liken đơn mạn tính.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng corticosteroids tại chỗ trong trường hợp nhiễm trùng da do virus, lao và nấm, viêm da quanh miệng, trứng cá đỏ và những tình trạng loét da, và trong trường hợp có tăng mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Chỉ dùng ngoài da, không bôi lên mắt.

Không nên dùng liên tục lâu dài, đặc biệt ở mặt, các nếp gấp, vùng bị hăm, ở trẻ nhũ nhi và trẻ lớn. Steroid tại chỗ không nên dùng nhiều ở phụ nữ có thai. Những bất thường về phôi thai đã được ghi nhận ở súc vật thực nghiệm do hấp thu thuốc vào toàn thân.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hiếm khi xảy ra tăng mẫn cảm với thuốc. Như các corticosteroids tại chỗ khác, việc điều trị quá độ và lâu dài có thể gây ra những thay đổi kiểu teo da khu trú, như các vết nứt da, da mỏng hoặc dẫn mạch máu nông, đặc biệt khi băng kín hoặc khi thương tổn xảy ra ở các nếp gấp da. Hấp thu vào toàn thân, đủ để gây ức chế tuyến thượng thận do tăng corticosteroids có thể xảy

ra khi dùng kéo dài hay dùng quá nhiều, đặc biệt khi dùng có băng kín. Trẻ nhỏ và trẻ lớn có nguy cơ đặc biệt khi dùng thuốc này. Cần thận khi dùng steroid tại chỗ ở vùng gần mắt. Tăng nhãn áp có thể xảy ra nếu thuốc vào mắt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Sang thương hở : thoa 2-3 lần/ngày.

Sang thương kín : thoa ít lần hơn.

## **224. FUCIDIN**

LEO PHARMA

c/o ZUELLIG

kem bôi ngoài da 2% : ống 5 g, 15 g.

thuốc mỡ bôi ngoài da 2% : ống 5 g, 15 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 g kem	
Acid fusidic	20 mg

cho 1 g thuốc mỡ	
Acid fusidic	20 mg

### **DƯỢC LỰC**

Fucidin là thuốc kháng khuẩn tại chỗ sử dụng ngoài da, có hoạt chất chính là acid fucidic có cấu trúc steroid, thuộc nhóm fusinadines.

Fucidin có tác dụng diệt khuẩn chủ yếu trên các mầm bệnh vi khuẩn thường gây các nhiễm trùng ngoài da.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Acid fusidic có đặc tính đồng thời thân nước và thân mỡ nên thấm rất tốt vào da, tới những lớp sâu của da và hiện diện trong tất cả các lớp mô da và dưới da.

Fucidin thích hợp cho những trường hợp nhiễm trùng da ở nông và sâu.

Fucidin dạng kem và thuốc mỡ khi sử dụng không vấy thuốc trên da, không làm vấy bẩn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Fucidin được chỉ định để điều trị nhiễm trùng da do tụ cầu trùng, liên cầu trùng và các vi sinh vật khác nhạy cảm với Fucidin. Chỉ định quan trọng nhất là : chốc, viêm nang lông, vết thương nông, bệnh nấm do *Corynebacterium minutissimum*, nhọt, viêm nang râu, vết thương do chấn thương hoặc phẫu thuật, vết bỏng, cụm nhọt, viêm tuyến mồ hôi, vết loét do giãn tĩnh mạch, viêm quanh móng, và trứng cá thường.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ dùng ngoài da, không bôi lên mắt, thời gian điều trị nên giới hạn trong vòng 7 ngày, ngoại trừ trường hợp điều trị mụn trứng cá, để tránh hiện tượng chọn lọc chủng vi khuẩn nhạy cảm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Fucidin được dung nạp rất tốt. Có một tần suất rất nhỏ xảy ra phản ứng tăng mẫn cảm với thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Kem và thuốc mỡ.

Thoa Fucidin lên vùng thương tổn 2-3 lần/ngày, thường dùng trong 7 ngày, ngoại trừ điều trị trứng cá, thời gian điều trị cần lâu hơn tùy theo bản chất của bệnh này. Có thể băng hoặc không băng vùng thương tổn.

## **225. FUGACAR**

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nén nhai được 500 mg : hộp 1 viên.

Viên nén vị ngọt trái cây nhai được 500 mg : hộp 1 viên.

Hỗn dịch hương vị sôcôla 500 mg : chai 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mébandazole	500 mg

cho 10 ml hỗn dịch	
--------------------	--

Mébandazole	500 mg
-------------	--------

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm một hay nhiều loại giun : giun đũa, giun tóc, giun móc, giun kim.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng mẫn cảm với thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Không dùng cho phụ nữ trong 3 tháng đầu thai kỳ hoặc đang cho con bú và ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

### **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc :**

Fugacar không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo hay khả năng lái xe.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Sử dụng cùng lúc với cimetidine có thể ức chế chuyển hóa mebendazol tại gan, kết quả là làm tăng nồng độ thuốc trong máu, đặc biệt khi dùng kéo dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đau bụng tiêu chảy thoáng qua được ghi nhận nhưng hiếm, khi nhiễm nhiều giun.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cùng một liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 2 tuổi.

Có thể nhai viên thuốc trước khi nuốt, hoặc nghiền nhỏ rồi trộn với thức ăn.

Các trường hợp nhiễm một hay nhiều loại giun sau : giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim : uống 1 viên duy nhất Fugacar 500 mg hoặc 1 liều duy nhất hỗn dịch Fugacar choco 10 ml.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở 15-30°C.

## **226. FUGEREL**

SCHERING-PLOUGH

Viên nén 250 mg : hộp 100 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
------------	--

Flutamide	250 mg
-----------	--------

### **DƯỢC LỰC**

Flutamide là chất chống androgène đặc hiệu, không stéroïde, dùng đường uống.

Flutamide có tác động kháng androgène bằng cách ức chế sự thu nhận androgène và/hoặc ức chế các liên kết nhân của androgène trên các mô đích.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Phân tích huyết tương, nước tiểu và phân của 3 người nam tình nguyện uống 1 liều duy nhất 200 mg flutamide được đánh dấu tritium cho thấy thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn và bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Có ít nhất 6 chất chuyển hóa được nhận biết trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương, dẫn xuất a-hydroxy có tác động sinh học, có thời gian bán hủy từ 5-6 giờ. Chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là 2-amino-5-nitro-4-(trifluoromethyl)-phénol.

Các nam tình nguyện trẻ tuổi tham gia vào các nghiên cứu mù đôi để khảo sát các tác động dược lực của flutamide đường uống hoặc giả dược bằng cách kiểm tra các thông số đặc hiệu như : máu thường qui và sinh hóa nước tiểu, các nồng độ nội tiết tố trong huyết tương, các yếu tố đông máu, số lượng tinh trùng, tính vận động và hình thái học. Các thông số này được kiểm tra trước khi dùng thuốc, nhiều lần trong thời gian nghiên cứu và 6 tuần sau khi ngưng thuốc. Mỗi nhóm điều trị được cho giả dược, 125 hoặc 500 mg flutamide 3 lần/ngày trong 6 tuần. Mặc dù không có những thay đổi đáng kể trong các xét nghiệm này, sự tăng các nồng độ testostérone và estradiol trong huyết tương liên quan với liều dùng thuốc được ghi nhận. Nhóm được dùng liều cao hơn thì có sự xuất hiện của việc giảm lượng tinh trùng. Ở nhóm này có hiện tượng đau vú, vú to ở nam và ở một số bệnh nhân có hiện tượng tiết sữa non.

Hiệu lực : trên cả hai nghiên cứu lâm sàng công khai và mù đôi ở nhiều trung tâm khác nhau, các bệnh nhân có tiền sử ung thư tuyến tiền liệt tiến triển được cho điều trị với flutamide. Các đối tượng được nghiên cứu bao gồm bệnh nhân không được điều trị cũng như những bệnh nhân không đáp ứng hoặc bệnh nhân trở nên ít đáp ứng đối với cách điều trị thông thường (cắt bỏ tinh hoàn và/hoặc estrogène). Theo các chọn lọc lâm sàng này, flutamide đã chứng minh có đáp ứng lâm sàng thích hợp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng như một phương pháp điều trị duy nhất (có hay không có cắt bỏ tinh hoàn) hay dùng kết hợp với một chất chủ vận LHRH (luteinizing hormone- releasing hormone) để kiểm soát chứng ung thư tuyến tiền liệt tiến triển cho những bệnh nhân không được điều trị trước đó hay cho những bệnh nhân không đáp ứng hay trở nên đề kháng với phương pháp điều trị bằng hormone.

Thuốc còn dùng như một thành phần trong phương pháp điều trị carcinome tuyến tiền liệt B2-C2 (T2b-T4) giới hạn tại chỗ, Fugerel cũng được chỉ định làm giảm kích thước khối u, tăng cường



kiểm soát khối u và kéo dài khoảng thời gian không biểu hiện bệnh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có phản ứng mẫn cảm với flutamide hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tổn thương gan : do có bất thường transaminase, vàng da ứ mật, hoại tử gan và bệnh não do gan đã được báo cáo xuất hiện khi sử dụng flutamide, nên xem xét thực hiện các xét nghiệm chức năng gan định kỳ. Nên làm các xét nghiệm thích hợp ngay khi có triệu chứng đầu tiên của rối loạn chức năng gan (như ngứa ngáy, nước tiểu sẫm màu, thường xuyên chán ăn, vàng da, đau phần tư phía trên bên phải hay có những triệu chứng "giống như bị cúm" không giải thích được).

Nếu bệnh nhân có bằng chứng cận lâm sàng của tổn thương gan hay vàng da, không có di căn đã được chứng minh bằng sinh thiết, nên ngưng dùng hay giảm liều Fugerel. Tổn thương gan thường là có hồi phục sau khi ngưng thuốc và ở một vài bệnh nhân hồi phục sau khi giảm liều. Tuy nhiên cũng có báo cáo về những trường hợp tử vong do tổn thương gan trầm trọng đi kèm với sự sử dụng flutamide.

Flutamide không cho thấy khả năng gây biến dị trong xét nghiệm Ames, test sửa chữa ADN, xét nghiệm trao đổi chromatide chị em in vivo hay xét nghiệm tử vong tính trội ở chuột.

Sau một thời gian điều trị kéo dài ở chuột, Fugerel gây u tuyến kẽ tế bào tinh hoàn và sự gia tăng phụ thuộc liều lượng của u tuyến vú hay carcinome tuyến vú. Không biết được sự liên quan của những khám phá này trên người.

Trong phương pháp điều trị dùng Fugerel phối hợp với chất chủ vận LHRH, nên lưu ý tác dụng ngoại ý có thể xảy ra của mỗi thuốc. Bệnh nhân không nên gián đoạn việc sử dụng thuốc hay thay thế thuốc khác mà không hỏi ý kiến của bác sĩ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa được ghi nhận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bệnh nhân được điều trị duy nhất với Fugerel : các tác dụng ngoại ý thường được ghi nhận nhất với Fugerel là hiện tượng vú to ở nam và/hoặc đau vú, đôi khi có kèm theo sự tiết sữa. Các dấu hiệu này biến mất khi ngưng điều trị hoặc khi giảm liều.

Fugerel có nguy cơ thấp trên hệ tim mạch và khi được so sánh với DES (diethylstilbestrol), nguy cơ này thấp hơn một cách đáng kể.

Một số tác dụng ngoại ý ít gặp hơn : buồn nôn, nôn mửa, tăng sự ngon miệng, mất ngủ, mệt mỏi, bất thường chức năng gan thoáng qua và viêm gan .

Một số tác dụng ngoại ý hiếm gặp : giảm hoạt động tình dục, chán ăn, nôn nao dạ dày, đau như bị loét, ợ nóng, tiêu chảy, táo bón, phù nề, vết bầm máu, herpes zoster, ngứa ngáy, hội chứng giống lupus, nhức đầu, hoa mắt, đứng không vững, khó chịu, mắt mờ, khát nước, đau ngực, lo lắng, trầm cảm, phù bạch huyết.

Hiếm gặp hiện tượng giảm lượng tinh trùng.

Liệu pháp dùng thuốc kết hợp : tác dụng ngoại ý thường gặp nhất gặp được khi dùng kết hợp Fugerel với một chất chủ vận LHRH là cơn bùng hỏa, giảm tình dục, bất lực, tiêu chảy, buồn nôn và nôn mửa. Trừ trường hợp tiêu chảy, các tác dụng ngoại ý này được biết có xảy ra với chất chủ vận LHRH khi dùng riêng rẽ với tỉ lệ tương tự.

Tỉ lệ cao chứng to vú ở nam giới quan sát được trong sự sử dụng flutamide riêng rẽ được giảm đáng kể khi dùng thuốc kết hợp. Trong các xét nghiệm lâm sàng, không quan sát được có sự khác biệt giữa nhóm dùng giả dược và nhóm dùng phối hợp flutamide và chất chủ vận LHRH. Hiếm khi bệnh nhân mắc chứng thiếu máu, giảm bạch cầu, bệnh đường tiêu hóa không đặc hiệu, chán ăn, kích ứng và nổi ban nơi tiêm, phù nề, các triệu chứng thần kinh cơ, vàng da, triệu chứng bệnh đường tiết niệu sinh dục, cao huyết áp, tác dụng ngoại ý lên hệ thần kinh trung ương (buồn ngủ, trầm cảm, lú lẫn, lo lắng, ưu tư) và giảm tiểu cầu.

Thêm vào đó, các tác dụng ngoại ý được báo cáo trong quá trình đưa Fugerel xâm nhập thị trường bao gồm : thiếu máu tán huyết, thiếu máu đại hồng cầu, méthémoglobine huyết, phản ứng cảm quang bao gồm ban đỏ, nổi ban dạng bóng nước và hoại tử biểu bì và thay đổi màu nước tiểu thành màu hổ phách hay vàng chanh, các tác dụng này có thể quy cho flutamide và/hay các chất chuyển hóa của nó. Cũng có thể quan sát thấy chứng vàng da ứ mật, bệnh não do gan và hoại tử gan. Thường các bệnh gan là có hồi phục sau khi ngưng dùng thuốc ; tuy nhiên, đã có những báo cáo về trường hợp tử vong do các tổn thương gan trầm trọng đi kèm theo sự sử dụng flutamide.

Đã có hai báo cáo về khối u vú ác tính ở nam xảy ra trên bệnh nhân được điều trị với Fugerel. Một trong những trường hợp đó là sự gia tăng nặng hơn nốt u có sẵn tìm thấy đầu tiên 3-4 tháng trước khi bắt đầu điều trị riêng lẻ với Fugerel trên một bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt lành tính. Sau khi cắt bỏ, tuyến được chẩn đoán là một carcinome ống biệt hóa kém. Báo cáo còn lại bao gồm chứng to vú ở nam giới và một nốt u tìm thấy trong khoảng thời gian tương ứng sau 2 và 6 tháng, sau khi bắt đầu trị liệu, nốt u được cắt bỏ và chẩn đoán là một khối u ống biệt hóa vừa trong giai đoạn T4NOMO, G3, không có di căn tiến triển.

Các kết quả xét nghiệm bất thường được báo cáo bao gồm sự thay đổi chức năng gan, gia tăng BUN và hiếm khi gia tăng créatinine huyết thanh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo trong trường hợp điều trị duy nhất một loại thuốc hay dùng kết hợp là mỗi lần một viên nén 250 mg, 3 lần mỗi ngày, cách khoảng 8 giờ. Trong kết hợp với chất chủ vận LHRH, có thể bắt đầu cả hai thuốc cùng một lúc hay dùng Fugerel trước 24 giờ rồi mới dùng chất chủ vận LHRH.

Trong kiểm soát carcinome tuyến tiền liệt giới hạn tại chỗ, liều khuyến cáo là dùng một viên nén 250 mg, 3 lần mỗi ngày, cách khoảng 8 giờ. Nếu có điều trị với chất chủ vận LHRH, nên bắt đầu dùng Fugerel cùng một lúc hay trước đó 24 giờ. Nên dùng Fugerel 8 tuần trước khi xạ trị và tiếp

tục dùng trong suốt quá trình xạ trị.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : trong các nghiên cứu trên thú vật với flutamide dùng riêng rẽ, các dấu hiệu quá liều bao gồm kém hoạt động, rụng lông, thở chậm, mất điều hòa, và/hoặc chán ăn, an thần, nôn mửa và méthémoglobine máu.

Chưa thiết lập được các triệu chứng quá liều hoặc nguy hiểm đến tính mạng liên quan với việc dùng duy nhất 1 liều flutamide.

Điều trị : do flutamide liên kết chặt chẽ với protéine, phương pháp thẩm phân có thể không hữu hiệu lắm trong việc điều trị quá liều.

Như trong trường hợp xử lý quá liều với bất kỳ thuốc nào, nên cân nhắc khả năng của nhiều tác nhân. Nếu bệnh nhân không tự nôn mửa được, nên gây nôn nếu bệnh nhân đang trong tình trạng còn tỉnh. Chăm sóc hỗ trợ tổng quát, bao gồm kiểm tra dấu hiệu sinh tồn và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ 2-30°C. Tránh ánh sáng và quá ẩm.

## **227. FUROSEMID**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch tiêm 20 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 25 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Furosémide	20 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Phù do nguồn gốc tim, gan hay thận ; phù phổi ; phù não ; nhiễm độc thai ; cao huyết áp nhẹ hay trung bình (trong trường hợp cao nhẹ, dùng đơn độc hay phối hợp với các thuốc cao huyết áp khác).

Liều cao dùng để điều trị suy thận cấp hay mãn, thiếu niệu, ngộ độc barbiturate.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mất điện giải, tiền hôn mê, hôn mê gan, suy thận do ngộ độc các độc tố từ gan, thận. Tăng nhạy cảm với furosémide hoặc các sulfamide khác.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Khi dùng liều cao và kéo dài, cần kiểm soát điện giải đồ, bù thêm thực phẩm giàu kali (trái cây, rau) hay bù kali. Huyết áp và cung lượng tim của bệnh nhân trụ mạch phải trở về bình thường trước khi điều trị.

Furosemide phải được dùng thận trọng trong bệnh nhân phì đại tiền liệt tuyến vì nó có thể gây tắc nghẽn đường niệu cấp.

Khi điều trị lâu dài ở những bệnh nhân tiểu đường, cần theo dõi đường huyết và tăng liều insuline nếu cần.

Thận trọng trong những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa acide urique.

Trong một vài trường hợp cao huyết áp ác tính, có thể phối hợp với mất Natri, dùng lợi tiểu khi đó sẽ có hại.

Trong xơ gan cổ chướng, làm thay đổi quá nhanh cân bằng nước điện giải có thể đưa đến hôn mê gan.

Rượu, barbiturate và diazepam có thể làm tăng tác dụng hạ áp tư thế của furosemide.

Khi khởi đầu điều trị, không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nặng.

Khi tiêm truyền, không được pha furosemide với các loại thuốc khác.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Ở 6 tháng đầu thai kỳ, chỉ sử dụng khi thấy có lợi ích rõ rệt. Furosemide ức chế sự tiết sữa và hiện diện trong sữa.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên dùng chung với lithium, céphalosporine, aminoglycoside. Dùng thận trọng với các thuốc hạ áp, thuốc tiểu đường uống, corticoide, digitalis.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu, rối loạn thị giác, ù tai, điếc thoáng qua, vọp bẻ, dị cảm, hạ huyết áp tư thế đứng, viêm tụy cấp, tổn thương gan, tăng nhạy cảm với ánh sáng. Tiểu quá nhiều sẽ đưa đến choáng váng, mệt mỏi, yếu cơ, khát nước và tăng số lần đi tiểu. Hiếm gặp dị ứng da, ức chế tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu). Rối loạn nước điện giải.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và đáp ứng khi điều trị.

- Người lớn : 1-2 ống (20-40 mg)/ngày, tiêm bắp hay tiêm mạch chậm. Khi cần có thể lặp lại sau mỗi 2 giờ.

- Suy thận : Liều khởi đầu 240 mg, ngày 2 ống, pha loãng trong 250 ml nước muối sinh lý hay dung dịch Ringer truyền tĩnh mạch trong 1 giờ (tốc độ 80 giọt/phút). Nếu không hiệu quả, thì sau 1 giờ, có thể truyền tiếp 500 mg. Nếu vẫn không hiệu quả, thì sau 1 giờ, có thể truyền tiếp 1000 mg trong 4 giờ. Nếu với liều tối đa 1000 mg, mà vẫn không hiệu quả, bệnh nhân cần phải được lọc thận nhân tạo. Liều hiệu quả có thể được lặp lại mỗi 24 giờ hoặc chuyển sang dùng

đường uống.

- Trẻ em : 0,5-1 mg/kg/ngày.

## THUỐC VẦN G

### 228. GAMAXCIN

SIGMA PHARMA

c/o IC VIET NAM

Viên nén : hộp 100 viên.

THÀNH PHẦN

	cho 1 viên	
Aluminium hydroxyde	250 mg	
Magnesium trisilicate	120 mg	
Magnesium hydroxyde	120 mg	
Simethicone carbohydrate	9,5 mg	

#### CHỈ ĐỊNH

Giảm các triệu chứng khó tiêu, nóng rát vùng thượng vị, các triệu chứng gây cảm giác khó chịu vùng dạ dày, đau do loét dạ dày và các triệu chứng do tăng acid dịch dạ dày.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân đang thẩm phân máu kéo dài.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Khi dùng chung, làm thay đổi sự hấp thu của một số thuốc như tetracycline, indomethacine, digoxine, isoniazide...

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Nuốt hoặc nhai 1-2 viên sau bữa ăn 1-1,5 giờ và khi đi ngủ, hoặc khi có các triệu chứng kể trên.

## 229. GASTROPULGITE

BEAUFOR IPSEN

Bột pha hỗn dịch uống : hộp 30 gói, hộp 60 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Attapulgite de Mормoiron hoạt hóa	2,5 g
Gel Aluminium hydroxyde và magnesium carbonate được sấy khô	0,5 g

### DƯỢC LỰC

Với khả năng đệm trung hòa, Gastropulgite có tác dụng kháng acide không hồi ứng.

Nhờ khả năng bao phủ đồng đều, Gastropulgite tạo một màng bảo vệ và dễ liền sẹo trên niêm mạc thực quản và dạ dày.

Ngoài ra Gastropulgite còn có tác dụng cầm máu tại chỗ, chống loét và sinh chất nhầy.

Tất cả tính chất này đóng góp vào việc bảo vệ và hồi phục niêm mạc dạ dày.

Gastropulgite không cản quang do đó khi tiến hành thăm dò bằng X-quang, không cần thiết phải gián đoạn điều trị.

Gastropulgite không nhuộm màu phân và không làm rối loạn nhu động ruột.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng loét dạ dày-tá tràng, viêm dạ dày, thoát vị hoành, hồi lưu dạ dày-thực quản, di chứng cắt dạ dày, đau thượng vị, ợ nóng, dạ dày không dung nạp thuốc.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có chống chỉ định.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị suy thận và ở bệnh nhân phải làm thăm phân mãn tính vì nguy cơ bệnh lý não do đọng aluminum.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc kháng sinh (cycline ; fluoroquinolone) ; thuốc chống lao (ethambutol và isoniazide ; lincosanide) ; kháng histamine H<sub>2</sub> ; atenolol, metoprolol, propranolol ; chloroquine ; diflunisal ; digoxine ; diphosphonate ; fluorure de sodium ; glucocorticoide (prednisolone và dexamethasone) ; indometacine ; kayexalate ; ketoconazole ; thuốc an thần kinh nhóm phenothiazine ; penicillamine ; muối sắt. Người ta nhận thấy sự hấp thu các thuốc này ở đường

tiêu hóa giảm nếu dùng đồng thời bằng đường uống. Do thận trọng, nên uống thuốc cách nhau khoảng 2 giờ và cách 4 giờ đối với fluoroquinolone.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Sự hấp thu của aluminium, khi dùng lâu dài, có thể là nguồn gốc làm giảm phosphore, nhưng trong những thử nghiệm lâm sàng gần đây không thấy có sự gia tăng aluminium trong máu hay nước tiểu khi điều trị.

Lượng phosphore và calcium trong máu không thay đổi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn** : 2 đến 4 gói/ngày, pha trong nửa ly nước, uống trước hoặc sau các bữa ăn và khi có triệu chứng đau.

**Trẻ em** : 1/3 đến 1 gói, 3 lần một ngày tùy theo tuổi.

## **230. GELDÈNE**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Gel dùng ngoài da 0,5% : ống 50 g.

THÀNH PHẦN

	cho 100 g	
Piroxicam	500 mg	
(Ethanol 95%)	(25 g)	

### **DƯỢC LỰC**

Piroxicam là thuốc kháng viêm không stéroide thuộc họ oxicam.

Dùng xoa bóp ngoài da, piroxicam có tác dụng kháng viêm và giảm đau.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở người, sau khi bôi liều duy nhất 3 g Geldène (tương ứng 15 mg piroxicam) và lau phần dư sau 8 giờ, đỉnh hấp thu trong huyết tương trung bình là 147 ng/ml, đạt được khoảng 23 giờ sau khi bôi thuốc, chiếm tỉ lệ 1/15 so với uống cùng liều.

Sau khi bôi 2 g gel, 2 lần/ngày (tương ứng với liều hàng ngày là 20 mg piroxicam), các nồng độ trong huyết tương ở tình trạng cân bằng đạt được từ 300 đến 400 ng/ml tương ứng khoảng 5%

so với nồng độ quan sát được khi dùng 20 mg piroxicam bằng đường uống hoặc tiêm bắp. Như đối với dạng uống, thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 50 giờ.

Một lượng lớn được đào thải qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Geldène được chỉ định trong trường hợp viêm và đau trong thoái hóa khớp, sau chấn thương hoặc các rối loạn cấp tính của hệ cơ xương như viêm gân, viêm bao gân, viêm quanh khớp, bong gân, đau thắt lưng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không sử dụng Geldène ở những bệnh nhân nhạy cảm với dạng gel hoặc piroxicam dưới bất kỳ dạng bào chế nào, không sử dụng với bệnh nhân có phản ứng chéo với aspirine và các kháng viêm không stéroide khác.

Không sử dụng Geldène ở những bệnh nhân khi dùng aspirine và các kháng viêm không stéroide khác có các triệu chứng như hen, viêm mũi, phù hoặc nổi mề đay.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu có phản ứng da tại chỗ phải ngưng thuốc ngay và chuyển sang chế độ điều trị cần thiết khác. Không bôi lên mắt, niêm mạc, vết thương hở.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không dùng dưới lớp băng bó.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù không có tác động sinh quái thai của piroxicam dùng đường uống khi thử nghiệm trên động vật nhưng tính an toàn trong thời kỳ mang thai và cho con bú chưa được xác định. Không nên sử dụng piroxicam cho phụ nữ có thai và cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng dị ứng tại chỗ (ngứa, đỏ da, ban, da tróc vẩy) hiếm gặp. Da hơi có màu vàng thoáng qua, có thể gây bẩn quần áo nếu không xoa cho tan hết gel.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng ngoài da.

Bôi thuốc lên chỗ tổn thương và xoa nhẹ 2-4 lần/ngày với lượng tương ứng 15-20 mg piroxicam/ngày.

## **231. GELOFUSINE**



B. BRAUN

Dung dịch tiêm truyền : chai 500 ml.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1000 ml dịch truyền</b>	
<b>Succinyl gelatin (gelatin lỏng cải tiến)</b>	40 g
<b>Trung bình trọng lượng của phân tử lượng</b>	30.000
<b>Trung bình số lượng của phân tử lượng</b>	23.200
<b>Natri clorid</b>	7,01 g
<b>Natri hydroxyd</b>	1,36 g
<b>Tá dược :</b>	
<b>Nước cất pha tiêm</b>	
<b>Nồng độ điện giải :</b>	
<b>Natri</b>	154 mmol/l
<b>Clorid</b>	120 mmol/l
<b>Tính chất hóa lý :</b>	
<b>Nồng độ áp lực thẩm thấu lý thuyết</b>	274 mOsm/l
<b>pH</b>	7,1-7,7
<b>Điểm hóa gel</b>	$\leq 3^{\circ}\text{C}$

### **DƯỢC LỰC**

Thuộc nhóm keo thay thế thể tích huyết tương.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng làm dung dịch keo thay thế thể tích huyết tương trong các trường hợp :

- Đề phòng và điều trị tình trạng giảm thể tích máu tuyệt đối và tương đối (ví dụ sau khi bị sốc do chảy máu hoặc chấn thương, bị mất máu trước-sau khi mổ, bị bỏng, bị nhiễm trùng).
- Đề phòng hạ huyết áp (ví dụ trong trường hợp có liên quan với gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống).
- Pha loãng máu.
- Tuần hoàn ngoài cơ thể (máy tim-phổi nhân tạo, thẩm phân máu).
- Tăng số lượng bạch cầu trong liệu pháp bạch cầu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng Gelofusine trong các trường hợp :

- Đã biết là bị mẫn cảm với gelatin.
- Tăng thể tích máu.
- Ứ nước.
- Suy tim trầm trọng.
- Rối loạn đông máu trầm trọng.

Chỉ được dùng Gelofusine với điều kiện hết sức thận trọng trong các trường hợp :

- Tăng natri máu, vì trong thành phần của gelofusine có bổ sung natri.
- Tình trạng mất nước, vì trong các trường hợp đó việc đầu tiên là cần phải điều chỉnh cân bằng nước-điện giải.
- Rối loạn đông máu, vì việc sử dụng thuốc dẫn đến tình trạng pha loãng các yếu tố đông máu.
- Suy thận, vì thuốc chủ yếu được bài tiết qua thận.
- Bệnh gan mãn, vì việc tổng hợp albumin và các yếu tố đông máu trong gan có thể bị ảnh hưởng và việc sử dụng thuốc lại càng làm chúng bị pha loãng hơn.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần phải lưu ý đến những phòng ngừa sau đây :

Các chất điện giải cần được bù đắp hoặc bổ sung nếu cần.

Các kiểm soát cần thiết :

Cần phải theo dõi ion đồ huyết thanh và cân bằng nước-điện giải, đặc biệt là trong trường hợp tăng natri máu, tình trạng mất nước và suy thận.

Trong trường hợp có rối loạn đông máu và bệnh gan mãn cần phải theo dõi các chỉ số đông máu và albumin huyết thanh.

Do khả năng các phản ứng dị ứng (phản vệ/thể phản vệ) có thể xảy ra, việc theo dõi người bệnh là thực sự cần thiết.

Sử dụng trong nhi khoa :

Hiện chưa có kinh nghiệm gì khi chỉ định cho trẻ em dưới một tuổi.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có dấu hiệu nào chứng tỏ Gelofusine gây độc cho thai nhi. Tuy nhiên, do không thể loại trừ khả năng có thể xảy ra phản ứng dị ứng (phản vệ/thể phản vệ), chỉ nên sử dụng cho thai phụ sau khi đã cân nhắc giữa rủi ro và ích lợi.

Hiện chưa có thông tin nào nói về hiện tượng Gelofusine đi vào sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các tương kỵ có thể xảy ra khi trộn chung với các thuốc khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Giống như tất cả các dung dịch keo thay thế thể tích, phản ứng dị ứng (phản vệ hoặc thể phản vệ) với mức độ nghiêm trọng khác nhau có thể xảy ra sau khi truyền Gelofusine. Chúng biểu hiện như là các phản ứng của da (nổi mề đay) hoặc có thể gây đỏ bừng mặt và cổ. Rất hiếm khi xảy ra trường hợp bị tụt huyết áp, sốc hoặc ngừng tim và hô hấp.

**Các nguyên tắc chung trong phòng ngừa và điều trị các tác dụng phụ gây dị ứng (phản vệ/thể phản vệ) :**

Bảng 1 : Cấp độ và biểu hiện lâm sàng :

<b>Cường độ/Cấp</b>	<b>Phương thức biểu hiện</b>	<b>Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng</b>
---------------------	------------------------------	---

<b>độ</b>		
<b>Ia</b>	phản ứng khu trú trên da	ban đỏ khu trú
<b>Ib</b>	phản ứng toàn thân dạng nhẹ	lo âu, nhức đầu, ửng đỏ, nổi mề đay toàn phát, phù niêm, rối loạn cảm giác
<b>II</b>	phản ứng tim mạch	tim mạch đập nhanh, tụt huyết áp
	và/hoặc phổi	khó thở, bắt đầu co thắt phế quản
	và/hoặc dạ dày ruột	buồn nôn, ói mửa
<b>III</b>	phản ứng toàn thân nguy cấp	hạ huyết áp nghiêm trọng và bị sốc
		khó thở nghiêm trọng và co thắt phế quản
<b>IV</b>	phản ứng toàn thân đe dọa tính mạng	ngừng hô hấp và ngừng tim

Bảng 2 : Biện pháp xử lý :

<b>Cường độ/Cấp độ</b>	<b>Các biện pháp và liệu pháp hóa dược</b>	
<b>Ia</b>	<b>Ngừng truyền</b> và tùy theo cấp độ, tiến hành các biện pháp sau :- Cung cấp oxy / Đặt ống nội khí quản- Truyền các á tinh / Truyền các chất keo (albumin người)- Tiêm các catecholamin (liều dùng và cách dùng xem cột bên phải)- Hồi sức cấp cứu tim-phổi	
<b>Ib</b>		- các kháng histamin H <sub>1</sub> /H <sub>2</sub> thích hợp
<b>II</b>		- <b>epinephrin</b> , ví dụ epinephrin nuốt hoặc tiêm IV chậm 0,5-1 ml epinephrin 1:10.000- các <b>corticosteroid</b> tiêm IV thích hợp- các <b>kháng histamin H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub></b> nếu cần
<b>III</b>		các <b>catecholamin</b> , ví dụ tiêm IV chậm 1 ml epinephrin 1:10.000, tiêm nhắc lại nếu cần với tổng liều không vượt quá 10 mltrường hợp co thắt phế quản nghiêm trọng : <b>theophyllin</b> tiêm IVcác <b>corticosteroid</b> tiêm IV thích hợpcác <b>kháng histamin H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub></b> nếu cần
<b>IV</b>		- hồi sức cơ bản- hồi sức tích cựccác <b>catecholamin</b> , ví dụ 10 ml epinephrin 1:10.000 tiêm IV, tiêm nhắc lại nếu cần- lưu ý đến các thuốc khác như :noradrenalin, dopamin, dobutaminnatri bicarbonat

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Liều lượng, tốc độ truyền và thời gian truyền phụ thuộc vào yêu cầu của từng cơ thể người bệnh và được điều chỉnh theo yêu cầu hiện hành bằng cách theo dõi các chỉ số thông thường của hệ tuần hoàn (ví dụ huyết áp).

Để phát hiện sớm các phản ứng dị ứng (phản vệ/thể phản vệ) được mô tả dưới dạng các tác

dụng không mong muốn, 20-30 ml đầu tiên phải được truyền thật chậm cho bệnh nhân dưới sự giám sát chặt chẽ.

Dưới đây là những khuyến cáo về liều dùng dành cho người lớn :

<b>Các chỉ định</b>	<b>Liều trung bình</b>
Đề phòng tình trạng giảm thể tích máu và hạ huyết áp, điều trị tình trạng giảm thể tích máu ở dạng nhẹ (ví dụ mất máu và huyết tương không nhiều lắm)	500-1000 ml
Điều trị tình trạng giảm thể tích máu trầm trọng	1000-2000 ml
Trong các trường hợp cấp cứu có các chỉ định sống còn đối với người bệnh	Truyền nhanh 500 ml (bằng áp lực), và sau khi các chỉ số của hệ tuần hoàn được cải thiện thì truyền thêm để bù đắp lại thể tích bị thiếu hụt.
Pha loãng máu (đồng thể tích)	Lượng Gelofusine dùng tùy thuộc vào thể tích máu bị lấy đi. Tuy nhiên về nguyên tắc, không được dùng quá 20 ml/kg thể trọng trong một ngày
Tuần hoàn ngoài cơ thể	Tùy thuộc vào việc sử dụng hệ thống tuần hoàn nào, nhưng thường là 500 đến 1500 ml.
Làm tăng lượng bạch cầu trong liệu pháp bạch cầu	500-1000 ml cho mỗi lần làm liệu pháp bạch cầu.

Trường hợp người bệnh bị rối loạn đông máu, suy thận và bệnh gan mãn, cần phải điều chỉnh liều lượng theo tình trạng lâm sàng của cơ thể, vừa phải xét đến các kết quả điều tra hóa-lâm sàng.

Liều tối đa hàng ngày :

Liều điều trị tối đa được xác lập bởi tác dụng pha loãng. Việc chỉ thay hồng cầu hoặc truyền nguyên cả máu được coi là biện pháp cuối cùng khi tỷ lệ thể tích huyết cầu tụt xuống dưới 25% (30% trong trường hợp người bệnh có nguy cơ bị bệnh tim mạch hoặc bệnh phổi).

Tốc độ truyền tối đa :

Tốc độ truyền tối đa phụ thuộc vào tình trạng tuần hoàn - tim mạch đặc thù của từng người bệnh.

Chú ý :

Nếu dùng áp lực để truyền thì trước khi truyền phải làm ấm Gelofusine lên đến nhiệt độ cơ thể (bằng quần áp lực, bơm truyền).

Cách dùng và đường dùng :

Truyền tĩnh mạch.

## **QUÁ LIỀU**

Việc dùng quá liều lượng các dung dịch thay thế thể tích có thể dẫn đến tình trạng tăng thể tích máu không chủ định kèm theo chức năng tim và phổi bị suy giảm liên tục. Ngay khi các triệu chứng hệ tuần hoàn bị quá tải bắt đầu biểu hiện, ví dụ khó thở, tắc nghẽn tĩnh mạch cổ, phải ngừng truyền ngay lập tức.

## 232. GEMZAR

ELI LILLY

Bột đông khô pha tiêm 200 mg : hộp 1 lọ - Bảng A.

Bột đông khô pha tiêm 1 g : hộp 1 lọ - Bảng A.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1 lọ</b>	
<b>Gemcitabine hydrochloride,</b>	
<b>tương đương Gemcitabine</b>	200 mg

<b>cho 1 lọ</b>	
<b>Gemcitabine hydrochloride,</b>	
<b>tương đương Gemcitabine</b>	1 g

### DƯỢC LỰC

Gemzar có hoạt chất chính là gemcitabine, có tên quốc tế chung là 2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride (đồng phân beta).

Tác dụng độc tế bào đối với các mẫu tế bào nuôi cấy :

Gemcitabine có độc tính đáng kể trên nhiều loại tế bào u của người và chuột được nuôi cấy. Tác dụng độc tế bào đặc trưng ở giai đoạn ranh giới G1/S. In vitro, tác dụng độc tế bào của gemcitabine phụ thuộc vào nồng độ và thời gian dùng thuốc.

Tác dụng kháng u trong các mẫu tiền lâm sàng :

Đối với các mẫu khối u ở loài vật tác dụng kháng u của gemcitabine phụ thuộc thời biểu dùng thuốc. Khi dùng liều mỗi ngày, gemcitabine gây chết vật thí nghiệm mà tác dụng kháng u rất ít.

Trái lại, khi dùng liều cách 3 hoặc 4 ngày 1 lần, gemcitabine ở liều không gây chết lại có tác dụng kháng u rất tốt trên nhiều loại u ở chuột.

Chuyển hóa tế bào và cơ chế tác động :

Gemcitabine (dFdC) được biến dưỡng trong tế bào bởi men nucleoside kinase thành diphosphate (dFdCDP) và triphosphate (dFdCTP) nucleoside hoạt tính. Tác dụng độc tế bào của

gemcitabine là do dFdCDP và dFdCTP ức chế quá trình tổng hợp ADN. Trước hết, dFdCDP ức chế men ribonucleotide reductase, là men duy nhất xúc tác các phản ứng tạo ra deoxynucleoside triphosphate để tổng hợp ADN. Ức chế men này sẽ làm giảm nồng độ deoxynucleoside nói chung, đặc biệt là nồng độ dCTP. Thứ hai là, dFdCTP cạnh tranh với dCTP để gắn vào ADN (self-potential). Tương tự, một lượng nhỏ gemcitabine cũng có thể gắn vào ARN. Như vậy, giảm nồng độ nội bào của dCTP khiến cho việc gắn dFdCTP và ADN dễ dàng hơn. Thực chất ADN polymerase epsilon không thể loại bỏ gemcitabine và sửa lại chuỗi ADN đang phát triển. Sau khi gemcitabine gắn vào ADN, 1 nucleotide nữa gắn thêm vào chuỗi ADN đang phát triển. Sau khi gắn thêm nucleotide này, sự tổng hợp ADN thực sự bị ức chế hoàn toàn (masked chain termination). Sau khi gắn vào ADN, gemcitabine thúc đẩy quá trình hủy diệt tế bào theo chương trình định trước, được gọi là "apoptosis".

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dược động học của gemcitabine đã được nghiên cứu trên 353 bệnh nhân, gồm 121 nữ và 232 nam tuổi từ 29 đến 79. Trong số các bệnh nhân này, khoảng 45% bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và 35% bị ung thư tụy.

Khi dùng gemcitabine, liều từ 500-2592 mg/m<sup>2</sup>, truyền trong 0,4 đến 1,2 giờ, các chỉ số dược động học ghi nhận được như sau :

Nồng độ đỉnh trong huyết tương (đạt được khoảng 5 phút sau khi truyền xong) : 3,2-45,5 mg/ml.

Thể tích phân bố của khoang chính : 12,4 l/m<sup>2</sup> đối với nữ và 17,5 l/m<sup>2</sup> đối với nam (tỷ lệ khác biệt giữa người này và người khác là 91,9%)

Thể tích phân bố của khoang ngoại vi : 47,4 l/m<sup>2</sup>, chỉ số này không thay đổi theo giới tính.

Độ gắn kết protein huyết tương : không đáng kể.

Độ thanh thải toàn thân : từ 29,2 l/giờ/m<sup>2</sup> đến 92,2l/giờ/m<sup>2</sup> tùy theo tuổi và giới tính (tỷ lệ khác biệt giữa người này và người khác là 52,2%). Độ thanh thải ở nữ thấp hơn ở nam khoảng 25%.

Mặc dù được thải nhanh, nhưng độ thanh thải ở nam lẫn nữ hình như giảm dần theo tuổi. Với liều đề nghị 1.000 mg/m<sup>2</sup>, truyền trong 30 phút dù độ thanh thải có thấp nhưng cũng không cần giảm liều (cả nam lẫn nữ).

Thải trừ qua đường tiểu : Dưới 10% thuốc được thải trừ ở dạng không thay đổi.

Độ thanh thải ở thận : 2-7 l/giờ/m<sup>2</sup>.

Thời gian bán hủy : từ 42 đến 94 phút, tùy theo tuổi và giới tính. Với thời biểu dùng thuốc đã đề nghị, gemcitabine hầu như được thải trừ hoàn toàn trong vòng 5-11 giờ kể từ lúc bắt đầu truyền. Khi dùng 1 tuần 1 lần, gemcitabine không tích tụ trong cơ thể.

Chuyển hóa :

Gemcitabine được chuyển hóa nhanh chóng tại gan, thận, máu và các mô khác do men cytidine deaminase.

Chuyển hóa nội bào của gemcitabine tạo ra gemcitabine mono, di, và triphosphate (dFdCMP,

dFdCDP, dFdCTP) trong đó dFdCDP và dFdCTP được xem là có hoạt tính. Các sản phẩm của chuyển hóa nội bào này không tìm thấy trong huyết tương hay nước tiểu.

Sản phẩm chuyển hóa ban đầu 2'-deoxy-2', 2' difluorouridine (dFdU) không có hoạt tính và tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu.

Dược động học của dFdCTP :

dFdCTP có thể tìm thấy trong các bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại biên. Các thông tin sau đây đề cập đến những tế bào này:

Thời gian bán hủy của sự thải trừ cuối cùng : 0,7-12 giờ.

Nồng độ nội bào của dFdCTP tăng tỉ lệ thuận với liều gemcitabine 35-350 mg/m<sup>2</sup>/30 phút, liều gemcitabine này tạo ra nồng độ ổn định của dFdCTP là 0,4-5 mg/ml. Khi nồng độ của gemcitabine trong huyết tương cao hơn 5 mg/ml thì nồng độ nội bào của dFdCTP không tăng thêm nữa. Điều này gợi ý rằng sự tạo thành dFdCTP đã bão hòa trong các tế bào. Khi dùng liều 1.000 mg/m<sup>2</sup>/30 phút, khoảng 30 phút sau khi ngưng truyền nồng độ gemcitabine đạt được trong huyết tương trên 5 mg/ml và lớn hơn 0,4 mg/ml trong một giờ tiếp theo.

Dược động học của dFdU :

Nồng độ trong huyết tương (đạt được 3-15 phút sau khi truyền xong với liều 1.000 mg/m<sup>2</sup>) : 28-52 mg/ml.

Nồng độ khi dùng 1 tuần 1 lần : 0,07-1,12 mg/ml, không có sự tích tụ thuốc rõ rệt.

Nồng độ huyết tương 3 pha so với đường cong theo thời gian, thời gian bán hủy trung bình của pha cuối : 65 giờ (33 đến 84 giờ).

Tỷ lệ dFdU được hình thành từ hợp chất ban đầu : 91-98%.

Thể tích phân bố trung bình của khoang trung tâm : 18l/m<sup>2</sup> (11-12 l/m<sup>2</sup>).

Thể tích phân bố ổn định trung bình (V<sub>ss</sub>) : 150 l/m<sup>2</sup> (96 - 228 l/m<sup>2</sup>).

Phân bố tại mô : rất nhiều.

Độ thanh thải trung bình : 2,5 l/h/m<sup>2</sup> (1-4 l/h/m<sup>2</sup>).

Thải trừ qua đường tiểu : toàn bộ.

Sự thải trừ của thuốc :

Tỷ lệ thuốc đạt được 1 tuần sau khi tiêm truyền gemcitabine là : 92-98% trong đó 99% là dFdU sẽ bài tiết qua thận và 1% liều lượng được bài tiết qua phân.

### **Dữ liệu về tính an toàn tiền lâm sàng**

Trong các nghiên cứu dùng nhiều liều lặp lại với thời gian 6 tháng ở chuột và chó, thường thấy quá trình tạo máu bị ức chế. Hiện tượng này có liên quan với tính chất độc tế bào của thuốc và có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc. Mức độ ảnh hưởng tùy thuộc vào liều lượng và thời biểu dùng thuốc.

Tính gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu in vitro, gemcitabine làm hư hại nhiễm sắc thể, gồm gây nhiễm sắc tử.

Gemcitabine gây ra chứng giảm tinh trùng ở chuột đực, chứng này tùy thuộc liều lượng, thời

biểu dùng thuốc và có thể hồi phục. Trong các nghiên cứu trên thú vật, mặc dù gemcitabine có ảnh hưởng khả năng sinh sản thú giống đực, nhưng chưa thấy có ảnh hưởng khả năng sinh sản của thú giống cái. Các nghiên cứu dài ngày trên súc vật để đánh giá khả năng gây ung thư của gemcitabine chưa được tiến hành.

Dùng thuốc trong thời gian mang thai và cho con bú : Loại B3

Tính an toàn của thuốc trên phụ nữ mang thai chưa được xác định. Các nghiên cứu trên vật thí nghiệm cho thấy thuốc có độc tính trên sự sinh sản, ví dụ gây khuyết tật bẩm sinh, hoặc có các ảnh hưởng khác trên quá trình phát triển của phôi và bào thai, quá trình mang thai, trên sự phát triển chu sinh và sau sinh.

### **CHỈ ĐỊNH**

Gemcitabine được chỉ định cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ di căn hoặc tiến triển tại chỗ.

Gemcitabine được chỉ định cho bệnh nhân ung thư tụy dạng tuyến, di căn hoặc tiến triển tại chỗ.

Gemcitabine được chỉ định cho bệnh nhân ung thư tụy kháng với 5-FU.

Bệnh nhân dùng gemcitabine có thể có cải thiện trên lâm sàng, hoặc tăng tỉ lệ sống hoặc cả hai.

Tác dụng điều trị khác

Gemcitabine cũng có tác dụng trong carcinome phổi tế bào nhỏ thể tiến triển, tuyến tiền liệt, buồng trứng, vú. Có một số đáp ứng với thuốc trong điều trị ung thư bàng quang và thận tiến triển.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định sử dụng gemcitabine ở bệnh nhân nhạy cảm với thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Thời gian truyền kéo dài và số lần dùng thuốc tăng làm tăng độc tính.

Gemcitabine có thể gây ức chế tủy xương với biểu hiện giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu. Tuy nhiên hiện tượng ức chế tủy xương chỉ là ngắn hạn, thường không cần giảm liều và hiếm khi phải ngưng thuốc (xem phần Liều lượng và Cách dùng, Tác dụng ngoại ý).

Phản ứng quá mẫn : phản ứng phản vệ hiếm khi xảy ra.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên theo dõi sát bệnh nhân dùng gemcitabine. Cần có các phương tiện xét nghiệm cận lâm sàng để theo dõi tình trạng bệnh nhân. Có thể cần phải điều trị các bệnh nhân có biểu hiện tác dụng độc của thuốc.

### **Ảnh hưởng khả năng lái xe và điều khiển máy móc**

Gemcitabine đã được báo cáo là gây chứng ngủ gà, từ nhẹ đến trung bình. Khi bệnh nhân ở tình trạng ngủ gà không nên lái xe, điều khiển máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tránh dùng gemcitabine cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú vì có thể gây độc cho bào thai



hoặc trẻ bú mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trong một thử nghiệm riêng lẻ ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ dùng Gemzar liều 1.000 mg/m<sup>2</sup> trong 6 tuần liên tiếp kèm với xạ trị vùng ngực đã xảy ra viêm phổi và viêm thực quản nặng đe dọa tính mạng đặc biệt là trên các bệnh nhân nhận liều xạ trị lớn. Chưa xác định được chế độ điều trị tối ưu để sử dụng Gemzar an toàn khi bệnh nhân cần kết hợp Gemzar với xạ trị.

Xét nghiệm cận lâm sàng : Thận trọng khi khởi đầu điều trị cho các bệnh nhân bị suy tủy xương. Giống như các thuốc điều trị ung thư khác khi áp dụng phương pháp hóa trị liệu phổi hợp hoặc liên tục nên lưu tâm đến khả năng suy tủy tăng dần. Nên theo dõi số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt trước mỗi liều gemcitabine. Nên ngưng thuốc hoặc thay đổi cách điều trị khi phát hiện suy tủy do thuốc. Phần hướng dẫn điều chỉnh liều được trình bày ở phần Liều lượng và Cách dùng. Số lượng tế bào máu ngoại vi có thể tiếp tục giảm sau khi đã ngưng thuốc.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Máu :

Vì gemcitabine gây ức chế tủy xương, nên có thể gây thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu. Tủy xương thường bị ức chế từ nhẹ đến trung bình, biểu hiện rõ trên số lượng bạch cầu hạt. Chứng tăng tiểu cầu cũng thường được báo cáo.

Đường tiêu hóa :

Bất thường về men transaminase của gan xảy ra ở 2/3 bệnh nhân, nhưng thường nhẹ, không tiến triển, và hiếm khi phải ngưng thuốc. Tuy vậy, nên cẩn thận khi dùng gemcitabine cho bệnh nhân suy gan (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Buồn nôn, buồn nôn kèm nôn xảy ra trên 1/3 bệnh nhân. Khoảng 20% bệnh nhân có tác dụng phụ này cần điều trị, hiếm khi phải giới hạn liều dùng, và rất dễ điều trị bằng các thuốc chống nôn.

Thận :

Protein niệu và huyết niệu nhẹ xảy ra trong khoảng 1/2 số bệnh nhân, nhưng hiếm khi có ý nghĩa trên lâm sàng, thường không kèm theo thay đổi creatinine huyết thanh hay BUN. Tuy nhiên, vài trường hợp suy thận không rõ căn nguyên đã được báo cáo, do đó, cẩn thận khi dùng gemcitabine cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (xem Liều lượng và Cách dùng).

Dị ứng :

Nổi ban xảy ra trong khoảng 25% bệnh nhân, ban kèm ngứa xảy ra trong khoảng 10% bệnh nhân. Ban thường nhẹ, không cần hạn chế liều dùng, có đáp ứng với điều trị tại chỗ. Tróc vảy da, nổi mụn nước, loét hiếm khi được báo cáo.

Chưa đến 1% bệnh nhân bị co thắt phế quản sau khi truyền gemcitabine. Co thắt phế quản thường nhẹ và thoáng qua, có thể cần điều trị bằng thuốc tiêm. Không nên dùng gemcitabine cho bệnh nhân nhạy cảm với thuốc (xem phần Chống chỉ định). Khoảng 10% bệnh nhân bị khó

thở trong vòng vài giờ sau khi dùng gemcitabine. Khó thở thường nhẹ, ngắn hạn, hiếm khi phải giới hạn liều dùng, thường tự khỏi không cần điều trị đặc hiệu. Cơ chế của chứng khó thở này chưa được biết và sự liên quan với gemcitabine cũng không rõ ràng.

Các tác dụng phụ khác :

Triệu chứng giống như cúm được báo cáo trong khoảng 20% bệnh nhân, thường nhẹ, ngắn hạn, hiếm khi phải giới hạn liều dùng trong đó 1,5% bệnh nhân có triệu chứng nặng. Sốt, nhức đầu, đau lưng, ớn lạnh, đau cơ, suy nhược, chán ăn là những triệu chứng phổ biến nhất. Ho, viêm mũi, kể cả đổ mồ hôi, mất ngủ cũng thường được báo cáo. Sốt, suy nhược cũng thường xảy ra riêng lẻ. Cơ chế của độc tính này chưa rõ. Các báo cáo cho thấy paracetamol có thể làm giảm triệu chứng. Phù/phù ngoại biên được báo cáo trong khoảng 30% bệnh nhân. Vài trường hợp phù mắt đã được báo cáo. Phù phổi hiếm thấy (1%). Phù/phù ngoại biên thường nhẹ đến trung bình, ít khi phải giới hạn liều, đôi khi gây đau, thường hồi phục sau khi ngưng thuốc. Cơ chế của độc tính này chưa rõ. Triệu chứng này không kèm theo bất cứ dấu hiệu nào của suy tim suy gan hay suy thận.

Các tác dụng phụ sau đây cũng thường được báo cáo : Nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, rối loạn nhịp đã được báo cáo trong các nghiên cứu, nhưng không có bằng chứng rõ ràng là gemcitabine gây ra độc tính trên tim.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ**

Người lớn : liều đề nghị của gemcitabine là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần liên tiếp, tiếp theo đó ngưng 1 tuần. Sau đó lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân.

### **Ung thư tụy**

Người lớn : liều đề nghị của gemcitabine là 1.000 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Lặp lại liều này mỗi tuần 1 lần trong 7 tuần, sau đó ngưng 1 tuần. Dùng tiếp liều này mỗi tuần 1 lần trong 3 tuần, rồi ngưng 1 tuần. Cứ như thế lặp lại chu kỳ 4 tuần này. Giảm liều thuốc dựa vào mức độ độc tính xảy ra trên bệnh nhân.

Trước mỗi liều dùng nên theo dõi số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt. Khi có biểu hiện của độc tính trên máu, nếu cần thiết có thể giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc theo thang điểm sau:

<b>Số lượng bạch cầu hạt (x10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>Số lượng tiểu cầu (x10<sup>6</sup>/l)</b>	<b>% liều bình thường</b>
> 1.000	và > 100.000	100
500-1.000	hoặc 50.000-100.000	75
< 500	hoặc < 50.000	ngưng thuốc

Nên kiểm tra định kỳ chức năng gan và thận cho bệnh nhân dùng gemcitabine, gồm transaminase và creatinine huyết thanh.

Gemcitabine được dung nạp tốt trong khi truyền, chỉ vài trường hợp có phản ứng tại nơi tiêm truyền, không có các báo cáo về trường hợp hoại tử nơi tiêm truyền. Gemcitabine dùng để dàng cho bệnh nhân ngoại trú.

Bệnh nhân lớn tuổi : Gemcitabine dung nạp tốt ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Không có bằng chứng cho thấy cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi, mặc dù tuổi tác ảnh hưởng đến độ thanh thải và thời gian bán hủy của gemcitabine.

Suy gan và thận : cần thận khi dùng gemcitabine cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Chưa có nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận nặng.

Trẻ em : Gemcitabine chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

### **Hướng dẫn sử dụng / Xử lý thuốc**

Chỉ dùng Sodium Chloride 0,9% không có chất bảo quản để pha bột gemcitabine vô trùng. Mặc dù không nhận thấy tính tương kỵ của thuốc, không nên trộn lẫn gemcitabine đã pha với các thuốc khác. Do khả năng hòa tan của gemcitabine, pha gemcitabine với nồng độ tối đa là 40 mg/ml. Tránh pha thuốc ở nồng độ lớn hơn 40 mg/ml vì có thể thuốc không được hòa tan hoàn toàn.

Để pha thuốc, thêm ít nhất là 5 ml Sodium Chloride 0,9% vào lọ 200 mg và ít nhất là 25 ml Sodium Chloride 0,9% vào lọ 1 g. Lắc để hòa tan thuốc.

Lượng thuốc đã được pha thích hợp như trên có thể để pha loãng thêm nữa bằng dung dịch 0,9% Sodium Chloride. Nên giữ dung dịch gemcitabine đã pha ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C) và nên dùng trong vòng 24 giờ. Bỏ đi phần thuốc không sử dụng. Không nên giữ lạnh dung dịch gemcitabine đã pha vì thuốc có thể bị kết tinh. Nên quan sát các thuốc trước khi dùng để phát hiện các phần tử nhỏ trong thuốc hoặc sự thay đổi màu sắc của thuốc.

Nên cân nhắc các phương pháp thích hợp để xử lý và hủy bỏ các thuốc chống ung thư. Một số sách có nội dung hướng dẫn về vấn đề này đã được xuất bản. Không phải tất cả những hướng dẫn này được mọi người đồng ý là cần thiết và phù hợp.

### **QUÁ LIỀU**

Không có thuốc giải độc để điều trị quá liều gemcitabine. Độc tính của thuốc trên lâm sàng chấp nhận được khi dùng từng liều đến 5,7 g truyền tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 2 tuần. Khi nghi ngờ quá liều, nên theo dõi số lượng tế bào máu của bệnh nhân. Áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân khi cần thiết.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (15-30°C).

## ALLERGAN

Thuốc nhỏ mắt 0,3% : lọ 5 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Gentamicine sulfate tính theo gentamicine	300 mg
(Benzalkonium chlorure)	(10 mg)

### DƯỢC LỰC

Gentamicine sulfate là kháng sinh tan trong nước thuộc nhóm aminoglycoside, nói chung có hoạt tính trên nhiều loại vi khuẩn gây bệnh Gram dương và Gram âm. Vi khuẩn Gram dương nhạy cảm với gentamicine bao gồm các *Staphylococcus coagulase dương tính* và *coagulase âm tính* trong đó có những dòng được xem là kháng với penicilline ; *Streptococcus* nhóm A tán huyết beta và không tán huyết ; và *Diplococcus pneumoniae*.

Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với gentamicine bao gồm những dòng nhất định của *Pseudomonas aeruginosa*, các dòng *Proteus indole dương tính* và *indole âm tính*, *Escherichia coli*, *Klebsiella/Enterobacter sp.*, *Haemophilus aegyptius* (Koch-Weeks bacillus), *Aerobacter aerogenes*, *Moraxella lacunata* (diplobacillus của Morax-Axenfeld), *Neisseria sp.*, trong đó có *Neisseria gonorrhoeae* và *Serratia marcescens*.

### CHỈ ĐỊNH

Nhiễm trùng tại chỗ ở phần ngoài của mắt và phần phụ của mắt do những chủng vi khuẩn nhạy cảm bao gồm viêm kết mạc, viêm giác mạc, và viêm giác-kết mạc, loét giác mạc, viêm mí mắt, viêm kết mạc-mí mắt, viêm tuyến Meibomius cấp và viêm túi lệ.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng cho bệnh nhân đã biết có quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### CHÚ Ý DÙNG

Không dùng để tiêm.

Không bao giờ dùng Genoptic để tiêm dưới kết mạc hoặc tiêm vào tiền phòng của mắt.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Sử dụng kháng sinh tại chỗ kéo dài có thể tạo điều kiện cho sự phát triển nhanh của các mầm bệnh không nhạy cảm như nấm.

Nếu có tai biến này, hay nếu có kích ứng hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc, ngưng sử dụng thuốc và áp dụng trị liệu khác thích hợp.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có thể gây kích ứng thoáng qua khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt vô khuẩn Genoptic.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ 1 hoặc 2 giọt vào mắt bị nhiễm bệnh mỗi 4 giờ. Trường hợp nhiễm trùng nặng, có thể tăng liều lên đến 2 giọt một lần mỗi giờ.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 2-3° C

## **234. GENURIN**

### **RECORDATI**

c/o GROWENA-IMPEX

Viên nén bao đường 200 mg : hộp 30 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Flavoxate hydrochloride	200 mg

### **TÍNH CHẤT**

Flavoxate là thuốc chống co thắt có tác dụng đối kháng trực tiếp sự co thắt cơ trơn của bàng quang và đường tiết niệu-sinh dục. Thuốc được tổng hợp trong các phòng thí nghiệm của Recordati, Industria Chimica e Farmaceutica, S.p.A., Milano-Italy.

Về mặt hóa học flavoxate có công thức là 4 H-1-benzopyran-2-phenyl-3 methyl-4-oxo-8-carboxylic acid 2-(1-piperidinyl) ethyl ester hydrochloride.

Flavoxate là một thuốc dẫn cơ trơn giống papaverine. Tuy nhiên, thuốc có tính chất chống co thắt mạnh hơn và ít độc tính hơn các alkaloid của thuốc phiện. Cơ chế tác động của flavoxate là sự kết hợp của tác động hướng cơ, tác động gây tê tại chỗ và kháng calcium. Flavoxate làm dẫn trực tiếp cơ trơn, có lẽ là do ức chế men phosphodiesterase và do tác động kháng calcium.

Dược động học :

Sau khi uống, flavoxate đạt nồng độ đỉnh trong máu trong vòng 20 phút. Thuốc phân bố thấp trong mô não nhưng cao trong gan, thận và bàng quang. Chất chuyển hóa chính của nó là 3-methyl-flavone-8-carboxylic acid (MFCA). 12 giờ sau khi uống khoảng 55% thuốc được bài tiết dưới dạng MFCA và/hoặc chất chuyển hóa ở dạng kết hợp trong nước tiểu. Flavoxate không tích tụ trong cơ thể.

Hiệu quả lâm sàng :

Đo bằng bàng quang kể ở các bệnh nhân bình thường cũng như có bệnh lý bàng quang do thần kinh thấy rằng các hiệu quả điều trị - tức là tăng dung tích làm giảm áp lực bàng quang - xảy ra trong vòng 2 giờ.

So sánh các đáp ứng lâm sàng sau khi dùng flavoxate (200 mg) và propantheline (30 mg), các tác giả đã thấy rằng thuốc kháng hệ cholin làm khô vùng khẩu hầu trong khoảng 2/3 số bệnh nhân trong khi không có tác giả nào báo cáo có những triệu chứng này hoặc các than phiền khác khi dùng flavoxate. Hiện tượng bí tiểu đáng kể thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc kháng hệ cholin lại không xảy ra với những bệnh nhân được điều trị bằng flavoxate.

Các nghiên cứu sau đó đã chứng minh rằng flavoxate có tác dụng kháng hệ muscarin rất yếu, khoảng 2.000 lần ít hơn so với oxybutinin.

Flavoxate làm giảm áp lực trong bàng quang nhiều hơn so với emepronium bromide. Cả hai thuốc đều làm giảm sự khởi đầu cảm giác mắc tiểu và làm tăng tổng dung tích bàng quang, tiểu lắt nhắt vào ban ngày nhưng flavoxate có hiệu quả hơn. Flavoxate cải thiện hơn về tình trạng tiểu ngắt quãng, tiểu gấp thường đi kèm với sự mất tính ổn định của cơ thắt bàng quang hoặc đi kèm với sự rối loạn chức năng cơ vòng so với emepronium. Bệnh nhân điều trị bằng flavoxate cũng ít bị tác dụng phụ hơn so với điều trị bằng emepronium bromide.

Thực nghiệm so sánh flavoxate dùng liều 2 viên 100 mg bốn lần mỗi ngày với phenazopyridine dùng liều 2 viên 100 mg, ba lần mỗi ngày cho thấy đáp ứng tốt hơn xảy ra đối với bệnh nhân bị viêm tuyến tiền liệt (tỷ lệ 66% bệnh nhân dùng flavoxate so với 31% dùng phenazopyridine), viêm bàng quang cấp, viêm niệu đạo và/hoặc viêm tam giác bàng quang (tỷ lệ 80% so với 56%).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Dùng giảm triệu chứng trong : khó tiểu, tiểu gấp, tiểu đêm, tiểu lắt nhắt và tiểu ngắt quãng trong các bệnh lý của bàng quang và tiền liệt tuyến như viêm bàng quang, đau bàng quang, viêm tiền liệt tuyến, viêm niệu đạo, viêm niệu đạo-bàng quang, viêm niệu đạo-tam giác bàng quang ;
- Hỗ trợ trong điều trị chống co thắt trong các bệnh lý như : sỏi thận và sỏi niệu quản, các rối loạn co thắt đường niệu do đặt ống thông tiểu và soi bàng quang và trong di chứng phẫu thuật đường tiểu dưới ;
- Giảm các tình trạng co thắt ở đường sinh dục phụ nữ như : đau vùng chậu, đau bụng kinh, tăng trương lực và rối loạn vận động tử cung.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Có tiền sử dị ứng với thuốc.
- Chống chỉ định cho những tình trạng tắc nghẽn sau : tắc hồi tràng hoặc tá tràng, ruột không giãn, những sang thương gây tắc ruột hoặc gây liệt ruột, xuất huyết tiêu hóa.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ở bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu-sinh dục cùng lúc, nên dùng flavoxate

hydrochloride phối hợp với trị liệu bằng kháng sinh thích hợp.

- Nên dùng thuốc cẩn thận ở những bệnh nhân tăng nhãn áp, đặc biệt là dạng tăng nhãn áp góc hẹp và ở những bệnh nhân bị các bệnh lý tắc nghẽn nghiêm trọng đường tiểu dưới do chèn ép.

**Tác động lên khả năng lái xe hay vận hành máy móc :** Những bệnh nhân điều khiển xe hoặc máy móc, hoặc tham gia vào các công việc cần sự chú ý phải được báo trước về các tác dụng phụ có thể xảy ra như : ngầy ngật, mờ mắt và chóng mặt.

**Sử dụng cho trẻ em :** Không nên sử dụng Genurin cho trẻ nữ nhi và trẻ em dưới 12 tuổi vì chưa xác định được hiệu quả điều trị và tính an toàn của thuốc đối với bệnh nhân ở các nhóm tuổi này.

### **LÚC CÓ THAI**

Nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng thuốc không có tác dụng phụ nào đối với động vật mang thai hoặc đối với phôi thai. Tuy nhiên, cũng giống như bất cứ loại thuốc nào khác, phải cẩn thận khi dùng thuốc trong trường hợp có thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ hiếm gặp, bao gồm : buồn nôn và nôn ói (thường không xảy ra khi uống thuốc lúc no), khô miệng, chóng mặt, nhức đầu, ngầy ngật (thường sẽ hết khi giảm liều hoặc cho uống thuốc thưa ra), cảm xúc không ổn định, rối loạn điều tiết mắt, tăng nhãn áp, nổi mề đay hoặc các bệnh ngoài da khác, lú lẫn đặc biệt ở người lớn tuổi, rối loạn tiểu tiện, nhịp tim nhanh, sốt, tăng bạch cầu đa nhân ái toan và có thể gây táo bón ở liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần uống 1 viên Genurin 200 mg, 3-4 lần mỗi ngày.

Flavoxate được hấp thu nhanh chóng. Đáp ứng lâm sàng sẽ thay đổi tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng được chẩn đoán và tùy thuộc vào tổng trạng của bệnh nhân. Những hiệu quả điều trị trên hệ cơ bàng quang sẽ xuất hiện trong vòng từ 2 đến 3 giờ.

Đối với những bệnh nhân bị nhiễm trùng, việc điều trị thường được kéo dài song song với những thuốc chống nhiễm trùng (nghĩa là kéo dài 1 tuần hay hơn).

Những bệnh nhân có triệu chứng mãn tính ở bàng quang, cần phải kéo dài việc duy trì để đạt được kết quả tối ưu. Nếu triệu chứng được cải thiện, có thể giảm liều.

### **QUÁ LIỀU**

Bệnh nhân dùng quá liều flavoxate nên được rửa dạ dày trong vòng 4 giờ sau khi dùng thuốc. Nếu quá liều trầm trọng hoặc nếu chậm trễ trong việc rửa dạ dày, thì phải điều trị bằng thuốc thuộc nhóm giống thần kinh đối giao cảm.

### **BẢO QUẢN**

Tồn trữ ở nhiệt độ phòng không quá 30° C. Để ngoài tầm tay trẻ em.

## 235. GINKOR FORT

BEAUFOR IPSEN

Viên nang : hộp 30 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cao ginkgo biloba	14 mg
Heptaminol chlorhydrate	300 mg
Troxerutine	300 mg
Tá dược : magnesium stearate, acide silicique.	
Thành phần của vỏ nang : oxyde sắt vàng, indigotine, titane dioxyde.	

### DƯỢC LỰC

Trợ tĩnh mạch và bảo vệ mạch máu (tăng trương lực tĩnh mạch và sức chịu đựng của mạch máu và giảm tính thấm) kèm theo tính ức chế tại chỗ đối với vài hóa chất trung gian gây đau (histamine, bradykinine, serotonine), men tiêu thể và gốc tự do gây viêm và thoái hóa sợi collagen. Nhờ có heptaminol chlorhydrate, Ginkor fort giúp máu tĩnh mạch trở về tim phải.

### CHỈ ĐỊNH

Được đề nghị trong chữa trị triệu chứng suy tĩnh mạch và mạch bạch huyết :

- Rối loạn chức năng : chi dưới nặng nề, vọp bẻ, dị cảm, đau nhức.
- Phù nề.

Được đề nghị chữa trị dấu hiệu chức năng của cơn trĩ.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Vì có heptaminol : bệnh cường giáp, phối hợp với IMAO, cao huyết áp nặng.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Theo dõi huyết áp khi bắt đầu điều trị ở bệnh nhân cao huyết áp nặng (vì có heptaminol).

### LÚC CÓ THAI

Thí nghiệm trên động vật cho thấy không có tác dụng gây quái thai. Ở người, nghiên cứu trên phụ nữ có thai ở 3 tháng đầu còn chưa đầy đủ, do đó nguy cơ do dùng thuốc chưa được kết



luận. Tuy nhiên, cho đến nay vẫn không ghi nhận trường hợp nào trẻ bị dị dạng do mẹ dùng thuốc trong 3 tháng đầu mang thai.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Không được phối hợp với :

- IMAO : nguy cơ gây cơn cao huyết áp do có heptaminol.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Suy tĩnh mạch bạch huyết : 1 viên x 2/ngày, trong các bữa ăn. Đối với trĩ, điều trị tấn công : 3-4 viên/ngày, trong 1 tuần.

#### QUÁ LIỀU

Trường hợp lạm dụng thuốc quá độ, vô tình hoặc hữu ý (20 viên một lần/50 kg) cần theo dõi huyết áp và nhịp tim tại bệnh viện.

## 236. GLUCOBAY 50 – 100

BAYER PHARMA

Viên nén 50 mg : hộp 100 viên - Bảng B.

Viên nén 100 mg : hộp 100 viên - Bảng B.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acarbose	50 mg

cho 1 viên	
Acarbose	100 mg

#### DƯỢC LỰC

Acarbose là một pseudotetrasaccharide, có nguồn gốc vi khuẩn. Ở niêm mạc ruột non, acarbose tác động bằng cách ức chế cạnh tranh men  $\alpha$ -glucosidase, làm giảm quá trình thoái giáng carbohydrate (di, oligo và polysaccharide) thành monosaccharide là dạng có thể hấp thu được. Do đó, acarbose có tác dụng làm giảm đường huyết sau ăn, không làm tăng insulin huyết, không gây đề kháng insulin, bảo tồn tế bào beta, giảm nồng độ HbA<sub>1c</sub>, triglycerides và giảm các biến chứng do tiểu đường.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, acarbose được phân hủy ở ruột bởi các enzyme của vi khuẩn và enzyme ở niêm mạc đường tiêu hóa. Acarbose và chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua phân, chỉ 1-2% liều được hấp thu qua niêm mạc đường tiêu hóa và thải trừ hoàn toàn qua thận.

Acarbose ít liên kết với protein huyết tương (khoảng 15%). Thời gian bán hủy đào thải bằng đường uống là từ 6 đến 8 giờ.

Do hấp thu kém qua đường tiêu hóa và được chuyển hóa ở ruột, dược động học của acarbose không bị thay đổi ở người già, suy thận hoặc suy gan.

## CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân tiểu đường type 2 :

- điều trị đơn độc khi chế độ ăn kiêng và vận động không hiệu quả.
- điều trị phối hợp với các thuốc hạ đường huyết dạng uống khác.

Bệnh nhân tiểu đường type 1 :

- hỗ trợ liệu pháp insulin.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với acarbose.

Bệnh rối loạn đường ruột mãn tính liên quan đến rối loạn tiêu hóa và hấp thu.

Các bệnh lý có nguy cơ diễn tiến xấu hơn do hiện tượng tăng sinh hơi trong ruột (như hội chứng Roem-held, thoát vị, nghẽn ruột và loét ruột).

## CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Phải tuân thủ chế độ ăn kiêng mặc dù đang dùng Glucobay.

Không được ngưng thuốc khi không có ý kiến của bác sĩ vì có thể làm tăng đường huyết.

Glucobay không làm hạ đường huyết ở bệnh nhân chỉ điều trị bằng ăn kiêng.

Nếu các triệu chứng hạ đường huyết xảy ra ở bệnh nhân điều trị phối hợp Glucobay với sulfonylureas hay melformin hay insulin thì dùng glucose, không dùng sucrose.

Điều trị với Glucobay nên được ghi vào thẻ xác nhận tiểu đường.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

- Bệnh nhân suy thận nặng.
- Trẻ em dưới 18 tuổi.
- Phụ nữ có thai : mặc dầu thuốc không gây quái thai cũng như không có độc tính đối với bào thai ở các động vật thử nghiệm, do thận trọng (như với tất cả các loại thuốc mới), không nên chỉ định cho phụ nữ mang thai.
- Phụ nữ cho con bú : không nên chỉ định cho phụ nữ đang nuôi con bú mặc dầu thuốc được bài tiết qua sữa mẹ rất thấp.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Không một tương tác nào được ghi nhận với antipyrine, glibenclamide, digoxine, propranolol, warfarine và các estroprogestarif.

Dùng đồng thời với các thuốc gây hấp thụ đường tiêu hóa (than hoạt tính) hoặc các thuốc có nguồn gốc men tiêu hóa có thể làm giảm tác dụng của acarbose.

Dùng đồng thời với neomycine sẽ làm các tác dụng ngoại ý dễ xảy ra hơn (đầy hơi).

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trướng bụng và đầy hơi, thỉnh thoảng tiêu chảy, đau bụng.

Nếu không theo dõi chế độ ăn kiêng theo toa của bệnh tiểu đường thì các tác dụng phụ ở ruột có thể tăng lên.

Nếu các triệu chứng khó chịu phát sinh dù đã ăn kiêng theo toa, nên tham vấn ý kiến bác sĩ và liều dùng dù tạm thời hay vĩnh viễn cũng nên được giảm xuống.

Trong vài trường hợp có sự tăng các men transaminase khi điều trị với Glucobay. Tác dụng này hoàn toàn biến mất khi chấm dứt điều trị.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Uống hoặc nhai ngay khi bắt đầu ăn với một ít nước.

Không hạn chế thời gian dùng thuốc.

Liều dùng được bác sĩ điều chỉnh tùy theo độ dung nạp và đáp ứng ở từng bệnh nhân.

Liều khởi đầu : mỗi lần 1 viên 50 mg, 3 lần/ngày hay mỗi lần nửa viên 100 mg, 3 lần/ngày.

Liều duy trì : mỗi lần 2 viên 50 mg, 3 lần/ngày hay mỗi lần 1 viên 100 mg, 3 lần/ngày.

Liều tối đa : mỗi lần 2 viên 100 mg, 3 lần/ ngày.

Liều dùng có thể tăng trong vòng 1 đến 2 tuần hoặc sau một đợt điều trị. Nếu có triệu chứng khó chịu mặc dù đã ăn kiêng đúng cách, không nên tăng liều. Nếu cần nên giảm liều một ít.

#### QUÁ LIỀU

Điều trị triệu chứng các rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy). Tránh dùng thức uống hay thức ăn có chứa carbohydrate trong 4 đến 6 ngày sau khi quá liều.

## 237. GROVIT - GROVIT PLUS

USV

c/o PYMEPHARCO

Thuốc giọt (Grovit) : chai 15 ml.

Sirô (Grovit Plus) : chai 100 ml.

#### THÀNH PHẦN

<b>cho 0,6 ml thuốc giọt (1 giọt)</b>	
Vitamin A (dạng palmitat)	3.000 UI

Vitamin B <sub>1</sub> (Thiamin mononitrat)	2 mg
Vitamin B <sub>2</sub> (Riboflavin natri phosphat tương đương với Riboflavin)	1 mg
Vitamin B <sub>6</sub> (Pyridoxin hydrochloride)	1 mg
Vitamin C (Acid ascorbic)	40 mg
Vitamin D <sub>3</sub> (Cholecalciferol)	400 UI
Vitamin E (α-Tocopheryl acetat)	5 mg
Nicotinamide	10 mg
Dexpanthenol	3 mg
(Có thêm một lượng vitamin dư thích hợp để bù đắp lại lượng hao hụt trong quá trình bảo quản)	
Các vitamin tan trong dầu được bào chế dưới dạng tan trong nước.	
Tá dược : sodium hydroxide, propylene glycol, glycerol, polysorbate 80, propyl gallate, butylated hydroxy anisole, flavour raspberry, flavour apricot, flavour pineapple, flavour caramel, flavour butter scotch, disodium edetate, thiourea.	

<b>cho 5 ml xirô</b>	
<b>Vitamin A (dạng palmitat)</b>	2.500 UI
<b>Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin hydrochloride)</b>	2 mg
<b>Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin)</b>	1 mg
<b>Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin hydrochloride)</b>	1 mg
<b>Vitamin C (Acid ascorbic)</b>	50 mg
<b>Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol)</b>	200 UI
<b>Nicotinamide</b>	15 mg
<b>Dexpanthenol</b>	2,5 mg
<b>Citrus Bio-flavonoid compound</b>	5 mg
(Có thêm một lượng vitamin dư thích hợp để bù đắp lại lượng hao hụt trong quá trình bảo quản)	
<b>Tá dược: alpha tocopheryl acetate, methyl hydroxy benzoate, sodium hydroxide, propylene glycol, sucrose, sodium bicarbonate, liquid</b>	

**glucose, sodium benzoate, propyl hydroxy benzoate, disodium edetate, coconut oil, butylated hydroxy anisole, acacia, sodium lauryl sulphate, mixed fruit flavour, orange oil terpeneless, saccharine sodium.**

## **DƯỢC LỰC**

Vitamin là những hợp chất hữu cơ cần thiết cho sự tăng trưởng bình thường và duy trì sự sống cho con người. Chức năng của vitamin có thể chia làm hai loại : duy trì cấu trúc bình thường và các chức năng chuyển hóa thông thường. Tất cả các vitamin đều không thể được tổng hợp trong các mô của cơ thể người. Không có nguồn tự nhiên nào chứa một tỷ lệ cân xứng tất cả các vitamin cần cho sự dinh dưỡng của con người. Do đó, nhằm đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng cho sự tăng trưởng bình thường và cho sự phát triển và duy trì sức khoẻ tốt, bổ sung vitamin là điều cần thiết.

Xirô và thuốc giọt Grovit cung cấp cả các vitamin tan trong nước lẫn các vitamin tan trong dầu dưới dạng dung dịch nước, vì vậy bảo đảm các vitamin tan trong dầu được hấp thụ tốt hơn.

## **CHỈ ĐỊNH**

Xirô Grovit được chỉ định điều trị tình trạng thiếu vitamin và dùng như một nguồn bổ sung dinh dưỡng trong chế độ ăn, đáp ứng nhu cầu vitamin gia tăng trong các trường hợp như trẻ đang lớn, chăm sóc sau phẫu thuật và các bệnh nhiễm trùng nặng.

Thuốc giọt Grovit được chỉ định điều trị tình trạng thiếu vitamin và dùng như một nguồn bổ sung dinh dưỡng trong chế độ ăn của trẻ em. Vitamin E được đưa vào chế phẩm đặc biệt hữu ích đối với trẻ sinh non hoặc sinh thiếu cân.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng thuốc giọt hay xirô Grovit nếu có hiện tượng quá mẫn đối với bất kỳ vitamin nào hoặc là có rối loạn thừa vitamin trước đó.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa có thuốc nào được biết có gây tương tác với thuốc giọt hay xirô Grovit.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra phản ứng dị ứng sau khi dùng thiamin.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc giọt Grovit :

Trẻ nhỏ (từ 0 đến 7 tuổi) : khởi đầu 0,3 ml một lần mỗi ngày, có thể tăng đến 0,6 ml một lần mỗi ngày.

Xirô Grovit :

Trẻ em : 1 muỗng cà phê (5 ml) mỗi ngày.

## THUỐC VẦN H

### 238. HAEMACCEL

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch : chai 500 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 lít	
Polygeline	35 g
Sodium	145 mEq
Potassium	5,1 mEq
Calcium	6,25 mEq
Chlore	145 mEq

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị cấp cứu sốc giảm thể tích : sốc xuất huyết, mất máu, mất huyết tương, cô đặc máu, giảm thể tích trong và sau phẫu thuật. Có thể dùng phối hợp trong tim phổi nhân tạo hoặc lọc máu.

Chỉ định trong phỏng nặng.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tăng cảm với gélatine.

Suy tim ; choáng tim ; cao huyết áp chưa ổn định.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trong trường hợp duy trì thể tích huyết tương lâu dài, không nên truyền khi hématocrite giảm dưới 30% (tối đa là 25%).

Khi hématocrite giảm thấp hơn nữa, cần truyền bổ sung hồng cầu lắng hoặc máu toàn phần.

Máu có chất chống đông citrate không nên pha với Haemacel.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Liên quan đến calcium :

Trong trường hợp sử dụng cùng với glycoside trợ tim, cần phải lưu ý tác dụng đồng vận của calcium.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện dị ứng da, biểu hiện tim mạch hiếm hơn.

Sốt, run.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lượng Haemacel cần truyền tùy thuộc vào thể tích tuần hoàn bị mất.

Người lớn :

Dự phòng choáng : 500-1500 ml.

Choáng giảm thể tích : tối đa 2000 ml.

Trường hợp khẩn cấp cung cấp thể tích theo yêu cầu.

## **239. HALOG-NÉOMYCINE crème**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

kem bôi ngoài da : ống 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Halcinonide	30 mg
Néomycine sulfate	75 mg

### **DƯỢC LỰC**

Liệu pháp phối hợp kháng sinh và corticoide điều trị tại chỗ.

Halcinonide là một corticoide có hai gốc halogen có tác động kháng viêm nhanh và mạnh.

Néomycine là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ aminoglycoside có tác động trên staphylocoque và trực khuẩn Gram - .

Tá dược của kem Halog-néomycine được bào chế rất đặc biệt, bao gồm hai pha :

- 50% hoạt chất được bào chế dưới dạng dung dịch trong pha nước của tá dược và sẽ cho tác dụng ngay khi sử dụng ;

- 50% được bào chế dưới dạng vi tinh thể, tạo hỗn dịch trong pha dầu, sẽ giải phóng hoạt chất từ từ và kéo dài.

Như vậy có thể dùng thuốc một lần mà tác động được duy trì trong 24 giờ. Loại tá dược bao gồm 2 pha này có ái lực với nước và dầu tương đương nhau (tỉ lệ gần bằng 1), như thế cho phép điều trị đồng thời những bệnh da cấp tính có rịn nước cũng như các sang thương khô, có tróc vảy.

Halcinonide là hoạt chất chủ yếu của kem Halog-néomycine. Néomycine có tác dụng điều trị các nhiễm trùng phối hợp nhưng không được chỉ định để ngừa nhiễm trùng. Ưu thế của phối hợp này so với liệu pháp corticoide đơn thuần chỉ được chứng minh trong những ngày điều trị đầu tiên và khi nhiễm trùng, nhất là do staphylocoque, có mật độ vi khuẩn cao. Điều này thường xảy ra trong các bệnh ngoài da có rịn nước, gây ngứa, thường là mãn tính. Tuy nhiên, nếu có lở loét nhiều cần phải phối hợp thêm với kháng sinh đường toàn thân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Bệnh da do viêm, khô hoặc rỉ dịch, có bội nhiễm cần phải điều trị bằng corticoide tại chỗ, trong vòng 8 ngày đầu điều trị.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bao gồm các chống chỉ định của liệu pháp corticoide tại chỗ. Tất cả các nhiễm trùng nguyên phát ở da do vi khuẩn, virus hoặc vi nấm. Sử dụng dạng phối hợp này có thể làm nặng thêm các nhiễm trùng nêu trên. Ngoài ra còn làm thay đổi các triệu chứng làm cho việc chẩn đoán sau này khó khăn hơn.

- Không dùng cho trường hợp loét chân, vết thương không trơ, mảng mô hoại tử hoặc mụn trứng cá đỏ.

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc, nhất là với néomycine.

- Không băng kín khi thoa thuốc trong trường hợp điều trị bệnh da có bội nhiễm.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Sự có mặt của corticoide không ngăn cản được các biểu hiện dị ứng ở da với kháng sinh (nếu có), nhưng có thể làm thay đổi các dấu hiệu lâm sàng.

Nhạy cảm da với kháng sinh (nếu có) có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng sau này theo đường toàn thân của một kháng sinh có liên quan giống nhau về phương diện kháng nguyên.

Nếu bôi thuốc trên diện tích rộng hoặc bôi thuốc quá dày hoặc băng kín lại sau khi bôi sẽ tạo điều kiện cho corticoide hay/và kháng sinh ngấm vào máu có thể sẽ gây tác dụng toàn thân của các chất ấy. Điều này nên được đặc biệt quan tâm khi điều trị cho trẻ còn bú hoặc trẻ còn nhỏ tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thời gian điều trị : thường không nên điều trị quá 8 ngày vì :

- Không thấy có lợi ích gì khi điều trị quá thời hạn này.

- Điều trị kéo dài do lầm lẫn trên một diện tích rộng có thể cho các tác dụng ngoại ý như khi



dùng liệu pháp corticoide đường toàn thân.

- Dùng lâu dài corticoide loại I, II và III trên mặt có thể gây viêm da do corticoide.
- Do trong thành phần có kháng sinh nên có thể gây chọn lọc chủng đề kháng.

Trẻ còn bú :

Nên tránh dùng corticoide có tác dụng mạnh (loại I và II), và cũng nên lưu ý đến khả năng bị bít kín ngẫu nhiên có thể xảy ra dưới các nếp gấp ở da hoặc dưới tả lót.

Tránh để thuốc chạm vào kết mạc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Do corticoide :

Rất hiếm khi xảy ra nếu điều trị ngắn hạn.

Có thể làm cho da rộp, phát ban dạng trứng cá hoặc mụn mủ, rậm lông, mất sắc tố ở da, viêm da quanh miệng hoặc làm xuất hiện hoặc làm nặng thêm mụn trứng cá đỏ (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Có thể gây các vết rạn da (chủ yếu ở gốc chi và thường xảy ra ở thiếu niên) ngay trong 10 ngày đầu điều trị với corticoide có tác dụng mạnh (loại I và II).

Do kháng sinh :

Néomycine có thể gây chàm dị ứng do tiếp xúc, thường xảy ra nhất là khi điều trị lâu dài và khi điều trị viêm da do ứ đọng, nhất là quanh vết loét. Các sang thương chàm có thể xuất hiện rải rác cách xa nơi bôi thuốc.

Có thể xảy ra dị ứng chéo với các kháng sinh khác thuộc họ aminoside.

Nên lưu ý về khả năng gây độc tính toàn thân của néomycine (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) càng quan trọng khi bôi thuốc lên diện tích rộng hoặc do da bị trầy sướt hoặc dùng cho trẻ nhũ nhi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trung bình bôi thuốc 1 lần mỗi ngày, xoa nhẹ để thuốc ngấm tốt. Có thể tăng số lần bôi thuốc trong những trường hợp khó trị. Không nên điều trị quá 8 ngày và không nên bôi lên diện tích quá rộng hoặc bôi lớp thuốc quá dày.

## **240. HELMINTOX**

INNOTECH

c/o ZUELLIG

Viên bao dễ bẻ 125 mg : hộp 6 viên.

Viên bao dễ bẻ 250 mg : hộp 3 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pyrantel pamoate tính theo pyrantel	125 mg

cho 1 viên	
Pyrantel pamoate tính theo pyrantel	250 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc diệt giun có tác động trên *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma duodenale* và *Necator americanus*. Helminthox tác động bằng cách phong bế thần kinh cơ, làm tê liệt giun và tống chúng ra theo phân bởi nhu động ruột. Pyrantel pamoate tác động đồng thời lên cả dạng chưa trưởng thành và đã trưởng thành của giun. Thuốc không tác động lên ấu trùng của giun khu trú trong mô.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu qua ruột rất yếu : nồng độ pyrantel trong huyết tương rất thấp (0,05-0,13 mg/ml) và đạt được sau 1 đến 3 giờ.

Sau khi uống, trên 50% sản phẩm được bài tiết qua phân dưới dạng không bị biến đổi. Dưới 7% được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không bị biến đổi và dưới dạng chất chuyển hóa.

Thuốc không làm cho phân có màu đỏ.

#### CHỈ ĐỊNH

Nhiễm giun kim, giun đũa, giun móc.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không nên dùng trong trường hợp bị suy gan.

#### LÚC CÓ THAI

Tuy có một lượng nhỏ qua được niêm mạc tiêu hóa để vào máu, và mặc dầu các nghiên cứu ở động vật không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai, tính vô hại khi dùng Helminthox trong thai kỳ chưa được xác nhận. Do đó chỉ dùng thuốc này trong trường hợp cần thiết.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

- Không nên điều trị đồng thời với lévamisole do pyrantel pamoate có thể làm tăng độc tính của lévamisole.

- Pipérazine có thể đối kháng với tác dụng diệt giun của pyrantel : tránh dùng phối hợp hai hoạt chất này.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có thể gây rối loạn tiêu hóa (10-15%) : chán ăn, buồn nôn, ói mửa, đau bụng, tiêu chảy, tăng transaminase nhẹ và tạm thời.

Hiếm gặp hơn : nhức đầu, chóng mặt, suy nhược, rối loạn giấc ngủ, phát ban ngoài da.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

**Dạng viên 125 mg** : thường được dùng cho trẻ em.

n Nhiễm giun kim, giun đũa : 10 mg/kg, liều duy nhất tương ứng 1 viên loại 125 mg/10 kg (trẻ dưới 18 tháng nên dùng dạng hỗn dịch uống). Đối với nhiễm giun kim, nên dùng tiếp một liều thứ 2 vào khoảng 2 đến 3 tuần lễ sau liều đầu tiên.

n Giun móc :

p Nhiễm nhẹ *Ankylostoma duodenale* : 10 mg/kg, liều duy nhất.

p Nhiễm nặng *Ankylostoma duodenale* hoặc nhiễm *Necator americanus* : 20 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần) trong 2 đến 3 ngày, tương ứng 2 viên loại 125 mg (hay 1 viên loại 250 mg)/10 kg/ngày.

**Dạng viên 250 mg** : thường được dùng cho người lớn.

n Nhiễm giun kim, giun đũa : 10 mg/kg, liều duy nhất.

**Người lớn dưới 75 kg** : 3 viên loại 250 mg/ngày.

**trên 75 kg** : 4 viên loại 250 mg/ngày. Đối với nhiễm giun kim, nên dùng tiếp một liều thứ 2 vào khoảng 2 đến 3 tuần lễ sau liều đầu tiên.

n Giun móc :

p Nhiễm nhẹ *Ankylostoma duodenale* : 10 mg/kg, liều duy nhất.

p Nhiễm nặng *Ankylostoma duodenale* hoặc nhiễm *Necator americanus* : 20 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần) trong 2 đến 3 ngày, tương ứng :

**Người lớn dưới 75 kg** : 6 viên loại 250 mg/ngày.

**trên 75 kg** : 8 viên/ngày.

## 241. HEMOHES 6% - 10%

### B. BRAUN

Dung dịch tiêm truyền 6% : chai 500 ml.

Dung dịch tiêm truyền 10% : chai 500 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1000 ml dịch truyền Hemohes 6%	
------------------------------------	--

Hydroxyethyl starch	60 g
Trung bình trọng lượng của phân tử lượng	200.000
Trung bình số lượng của phân tử lượng	80.000
Hệ số thay thế phân tử gam	0,5 (0,45-0,55)
Natri clorid	9 g
Tá dược :	
Nước cất pha tiêm	
Nồng độ điện giải :	
Natri	154 mmol/l
Clorid	154 mmol/l
Tính chất hóa lý :	
Nồng độ áp lực thẩm thấu lý thuyết	310 mOsm/l
pH	4-7

<b>cho 1000 ml dịch truyền Hemohe 10%</b>	
Hydroxyethyl starch	100 g
Trung bình trọng lượng của phân tử lượng	200.000
Trung bình số lượng của phân tử lượng	80.000
Hệ số thay thế phân tử gam	0,5 (0,45-0,55)
Natri clorid	9 g
Tá dược :	
Nước cất pha tiêm	
Nồng độ điện giải :	
Natri	154 mmol/l
Clorid	154 mmol/l
Tính chất hóa lý :	
Nồng độ áp lực thẩm thấu lý thuyết	310 mOsm/l
pH	4-7

## **DƯỢC LỰC**

Thuộc nhóm dung dịch keo thay thế thể tích huyết tương.

## **CHỈ ĐỊNH**

Dùng làm dung dịch keo thay thế thể tích huyết tương trong các trường hợp :

- Đề phòng và điều trị tình trạng giảm thể tích máu (ví dụ sau khi bị sốc do chảy máu hoặc chấn thương, bị mất máu trước-sau khi mổ, bị bỏng, bị nhiễm trùng).
- Đề phòng hạ huyết áp (ví dụ trong trường hợp có liên quan với gây mê toàn thân, gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống).
- Pha loãng máu.
- Tuần hoàn ngoài cơ thể.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng Hemohes trong các trường hợp :

- Đã biết là bị mẫn cảm với Hydroxyethyl Starch.
- Tăng thể tích máu.
- Ứ nước.
- Suy tim trầm trọng.
- Rối loạn đông máu trầm trọng.

Chỉ được dùng Hemohes với điều kiện hết sức thận trọng trong các trường hợp :

- Tăng natri máu, vì trong thành phần của Hemohes có bổ sung natri.
- Tình trạng mất nước, vì trong các trường hợp đó việc đầu tiên là cần phải điều chỉnh cân bằng nước-điện giải.
- Rối loạn đông máu, vì việc sử dụng thuốc dẫn đến tình trạng pha loãng các yếu tố đông máu.
- Suy thận, vì đây là đường bài tiết bình thường của Hydroxyethyl Starch.
- Bệnh gan mãn, vì việc tổng hợp albumin và các yếu tố đông máu trong gan có thể bị ảnh hưởng và việc sử dụng thuốc lại càng làm chúng bị pha loãng hơn.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần phải lưu ý đến những phòng ngừa sau đây :

Các chất điện giải cần được bù đắp hoặc bổ sung nếu cần.

Các kiểm soát cần thiết :

Cần phải theo dõi ion đồ huyết thanh và cân bằng nước-điện giải, đặc biệt là trong trường hợp tăng natri máu, tình trạng mất nước và suy thận.

Trong trường hợp có rối loạn đông máu và bệnh gan mãn cần phải theo dõi các chỉ số đông máu và albumin huyết thanh.

Do khả năng các phản ứng dị ứng (phản vệ/thể phản vệ) có thể xảy ra, việc theo dõi người bệnh là thực sự cần thiết.

Sử dụng trong nhi khoa :

Hiện chưa có kinh nghiệm gì khi chỉ định cho trẻ em dưới một tuổi.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Sau khi dùng nhắc lại liều cao hàng ngày trên động vật, có dấu hiệu chứng tỏ gây độc cho thai và gây quái thai. Có thể điều này có liên quan tới việc dùng liều cao quá mức và kéo dài, mặc dù không loại trừ khả năng là do tác dụng riêng của thuốc gây ra. Hơn nữa, do nguy cơ gây ra các phản ứng dị ứng (phản vệ/thể phản vệ), mà điều này thì cũng không bị loại trừ, chỉ nên sử dụng Hemohees trong lúc có thai nếu đã cân nhắc thiệt hơn giữa lợi ích mong chờ với rủi ro tiềm tàng đem lại cho thai nhi.

Cho đến nay việc sử dụng sản phẩm này ở các bà mẹ đang trong thời kỳ cho con bú vẫn chưa thu được kinh nghiệm gì.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Khi sử dụng cho những bệnh nhân chưa xác định được nhóm máu, cần phải lấy mẫu máu để phân loại kiểu máu và xác định các ngưng kết bất thường trước khi truyền một lượng lớn Hydroxyethyl Starch (để tránh kết quả dương tính giả).

Có thể thấy nồng độ a-amylase huyết thanh tạm thời tăng cao khoảng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường sau khi truyền các dung dịch Hydroxyethyl Starch. Sở dĩ có sự tăng cường hoạt động của a-amylase là do có sự tạo phức enzym-chất nền giữa amylase và Hydroxyethyl Starch, làm chậm sự bài tiết qua thận và do đó không được coi điều đó là triệu chứng của thiếu năng tụy.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Giống như tất cả các dung dịch keo thay thế thể tích, phản ứng dị ứng (phản vệ hoặc thể phản vệ) với mức độ nghiêm trọng khác nhau có thể xảy ra sau khi truyền Hemohees. Chúng biểu hiện như là các phản ứng của da (nổi mề đay) hoặc có thể gây đỏ bừng mặt và cổ. Rất hiếm khi xảy ra trường hợp bị tụt huyết áp, sốc hoặc ngừng tim và hô hấp.

**Các nguyên tắc chung trong phòng ngừa và điều trị các tác dụng phụ gây dị ứng (phản vệ/thể phản vệ) :**

Bảng 1 : Cấp độ và biểu hiện lâm sàng :

Cường độ/Cấp độ	Phương thức biểu hiện	Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng
Ia	phản ứng khu trú trên da	ban đỏ khu trú
Ib	phản ứng toàn thân dạng nhẹ	lo âu, nhức đầu, ửng đỏ, nổi mề đay toàn phát, phù niêm, rối loạn cảm giác
II	phản ứng tim mạch	tim mạch đập nhanh, tụt huyết áp
	và/hoặc phổi	khó thở, bắt đầu co thắt phế quản
	và/hoặc dạ dày ruột	buồn nôn, ói mửa
III	phản ứng toàn thân	hạ huyết áp nghiêm trọng và bị sốc

	nguy cấp	khó thở nghiêm trọng và co thắt phế quản
<b>IV</b>	phản ứng toàn thân đe dọa tính mạng	ngừng hô hấp và ngừng tim

Bảng 2 : Biện pháp xử lý :

Cường độ/Cấp độ	Các biện pháp và liệu pháp hóa dược	
<b>Ia</b>	<b>Ngừng truyền</b> và tùy theo cấp độ, tiến hành các biện pháp sau :- Cung cấp oxy / Đặt ống nội khí quản- Truyền các á tinh / Truyền các chất keo (albumin người)- Tiêm các catecholamin (liều dùng và cách dùng xem cột bên phải)- Hồi sức cấp cứu tim-phổi	
<b>Ib</b>		- các kháng histamin H <sub>1</sub> /H <sub>2</sub> thích hợp
<b>II</b>		- <b>epinephrin</b> , ví dụ epinephrin nuốt hoặc tiêm IV chậm 0,5-1 ml epinephrin 1:10.000- các <b>corticosteroid</b> tiêm IV thích hợp- các <b>kháng histamin H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub></b> nếu cần
<b>III</b>		các <b>catecholamin</b> , ví dụ tiêm IV chậm 1 ml epinephrin 1:10.000, tiêm nhắc lại nếu cần với tổng liều không vượt quá 10 mltrường hợp co phế quản nghiêm trọng : <b>theophyllin</b> tiêm IVcác <b>corticosteroid</b> tiêm IV thích hợpcác <b>kháng histamin H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub></b> nếu cần
<b>IV</b>		- hồi sức cơ bản- hồi sức tích cựccác <b>catecholamin</b> , ví dụ 10 ml epinephrin 1:10.000 tiêm IV, tiêm nhắc lại nếu cần- lưu ý đến các thuốc khác như :noradrenalin, dopamin, dobutaminnatri bicarbonat

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Hemohes phải được truyền vào cơ thể qua đường tĩnh mạch.

Tổng liều lượng, tốc độ truyền và thời gian truyền phụ thuộc vào lượng máu hoặc huyết tương bị mất và tình trạng của người bệnh, và nếu cần thì phải điều chỉnh bằng cách theo dõi các chỉ số thông thường của hệ tuần hoàn (ví dụ huyết áp). Nên nhớ rằng truyền quá nhanh hoặc dùng liều cao không thích hợp sẽ gây nguy cơ quá tải cho hệ tuần hoàn, đặc biệt là với Hemohes 10% làm tăng áp suất thẩm thấu keo.

Để phát hiện sớm các phản ứng phản vệ càng sớm càng tốt, 20-30 ml Hemohes đầu tiên phải được truyền thật chậm cho bệnh nhân dưới sự giám sát chặt chẽ.

Liều tối đa hàng ngày :

Không được dùng quá liều tối đa hàng ngày là 2 g Hydroxyethyl Starch/kg/ngày. Liều này tương ứng với 33 ml dung dịch 6%/kg/ngày (= 2500 ml/ngày đối với người nặng 75 kg) hoặc 20 ml dung dịch 10%/kg/ngày (= 1500 ml/ngày đối với người nặng 75 kg)

Tốc độ truyền tối đa :

Tốc độ truyền tối đa phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng. Ở những bệnh nhân bị sốc xuất huyết cấp tính có thể truyền với tốc độ lên đến 20 ml/kg/giờ (tương đương với 0,33 ml/kg/phút) và trong tình trạng tính mạng người bệnh bị đe dọa thì truyền nhanh 500 ml (truyền bằng áp lực). Nếu dùng biện pháp truyền áp lực, phải rút hoặc đuổi hết không khí ra khỏi chai trước khi truyền.

Cần phải hạ thấp đáng kể tốc độ truyền cho các chỉ định trước-sau khi mổ và cho những người bệnh bị bông và sốc nhiễm trùng.

### **QUÁ LIỀU**

Việc sử dụng quá liều các dung dịch thay thế thể tích có thể dẫn đến tình trạng tăng thể tích máu không chủ định có liên quan với sự suy giảm liên tục chức năng tim và phổi. Trong trường hợp này phải ngưng truyền ngay lập tức và cân nhắc việc cho dùng thuốc lợi tiểu.

## **242. HÉPADIAL**

BIOCODEX

c/o TEDIS

viên bao 50 mg : hộp 40 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide dimécrotique (dạng muối magnésium)	50 mg
Tá dược : saccharose, lactose, polyvidone, tinh bột bắp, keo silice, calcium carbonate, acide alginique, ester palmitostéarique của glycérol, bột talc.	
Lớp bao viên : gélatine, saccharose, bột talc, lactose, tinh bột bắp, tinh bột gạo, gomme arabique, sáp carnauba.	

**DƯỢC LỰC**



Lợi mật, chống co thắt đường mật.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các rối loạn khó tiêu kèm theo đau do cơ năng : trướng bụng vùng thượng vị, chậm tiêu, ợ, đầy hơi, buồn nôn.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không dùng trong trường hợp tắc nghẽn các đường mật, suy gan nặng và suy thận nặng.

Nếu xảy ra tiêu chảy hay đau bụng trong thời gian điều trị, nên tạm thời ngưng dùng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể bị tiêu chảy khi dùng liều cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dành cho người lớn.

Mỗi lần uống 1 viên, trước 3 bữa ăn chính hay khi có các rối loạn.

### **QUÁ LIỀU**

Dùng thuốc quá liều có thể làm tăng sự vận chuyển thức ăn trong ruột đưa đến tiêu chảy.

## **243. HEPASEL**

BEIJING UNION

c/o UNICO ALLIANCE

Viên nang 7,5 mg : hộp 90 viên, 900 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Biphenyl-dimethyl-dicarboxylate	7,5 mg

### **MÔ TẢ**

Hepasel là dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB). Đây là một chất tổng hợp tương tự với schizandrin C, được chiết xuất từ Fructus Schizandrae chinensis, một dược thảo cổ truyền của Trung Quốc. Hepasel ở dạng tinh thể trắng, có công thức là  $C_{20}H_{16}O_{10}$  và có phân tử lượng là 418,96.

### **DƯỢC LỰC**

Biphenyl-dimethyl-dicarboxylate (DDB) đã được chứng minh qua các thử nghiệm trên chuột và

thỏ là có tác động bảo vệ chống lại các tổn thương ở gan gây bởi các chất hóa học, như prednisolone, carbon tetrachlorid, thioacetamide và D-galactosamine. DDB ức chế sự peroxid hóa lipid của microsom gan gây bởi carbon tetrachlorid và ức chế liên kết cộng hóa trị của carbon tetrachlorid gắn vào các lipid ở microsom. Ngoài ra, DDB còn làm tăng đáng kể khả năng giải độc của gan và chống lại tác động gây đột biến các chất hóa học có khả năng gây ung thư, như aflatoxin B và benz(a)pyrene. Độc tính của DDB rất thấp. Không có tác động gây quái thai hay đột biến nào được ghi nhận.

Hiệu quả lâm sàng : Giảm nhanh SGPT : 80-85% bệnh nhân có mức SGPT tăng cao đã trở về mức bình thường sau khi điều trị.

Làm cho albumin huyết thanh và globulin (A/G) trở về các giá trị bình thường và cải thiện kết quả của Thymol Test (TFT).

Làm giảm các giá trị tăng cao của a-fetal protein (a-FP) và bilirubin với kết quả điều trị tốt được ghi nhận trên 80% bệnh nhân.

Làm giảm các triệu chứng, như đau gan, mệt mỏi, trướng bụng và chán ăn.

Cải thiện các thay đổi bệnh lý ở gan như thoái hóa ái toan, thể ái toan, hoại tử gan khu trú và rải rác, được kiểm tra qua các xét nghiệm sinh thiết gan được thực hiện trước và sau khi điều trị.

Hepasel có hiệu quả tốt trong việc điều trị viêm gan do thuốc (thuốc trị ung thư, thuốc kháng lao...).

Tác động làm giảm SGPT của DDB được ghi nhận là tốt hơn nhiều so với silymarin và glycyrrhizin.

Một nghiên cứu lâm sàng so sánh tác dụng giữa Nissel và Hepasel cho thấy từ tháng thứ 3 thì kết quả của hai nhóm không khác biệt gì lắm ( $p < 0,05$ ). Sau 6 tháng điều trị, vẫn nhận thấy hai nhóm có hiệu quả điều trị tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Do viên nang được hấp thu tốt hơn (gấp 3 lần viên nén), nên dù hàm lượng chỉ bằng 1/3 viên nén (7,5 mg/25 mg), số lượng thuốc hấp thu của hai viên này vẫn như nhau.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viêm gan siêu vi, viêm gan do nghiện rượu hay do dùng thuốc, gan nhiễm mỡ, xơ gan, đau gan.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có tác dụng ngoại ý nào được ghi nhận với Hepasel.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần uống 1-2 viên, ngày 3 lần.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát, khô và tránh ánh nắng trực tiếp.

## **244. HEPT-A-MYL**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 187,8 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Heptaminol chlorhydrate	187,8 mg

**DƯỢC LỰC**

Thuốc hồi sức tim mạch.

**CHỈ ĐỊNH**

Được đề nghị điều trị triệu chứng trong hạ huyết áp tư thế, đặc biệt trong trường hợp do dùng thuốc hướng tâm thần.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp nặng.

Cường giáp.

**THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần lưu ý các vận động viên do thuốc có chứa hoạt chất gây kết quả dương tính trong các xét nghiệm kiểm tra sử dụng chất kích thích.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn : mỗi lần 1-2 viên, 3 lần/ngày.

**245. HERBESSER 30 mg / HERBESSER 60 mg**

TANABE SEIYAKU

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

Viên nén 30 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

Viên nén 60 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Diltiazem hydrochloride	30 mg
Tá dược : lactose, dầu đã hydro hóa, macrogol 6000, magiê stearat.	

cho 1 viên	
Diltiazem hydrochloride	60 mg
Tá dược : lactose, dầu đã hydro hóa, macrogol 6000, magiê stearat.	

### **MÔ TẢ**

Diltiazem hydrochloride có tên hóa học (2S,3S)-3-acetoxy-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-dimethyl aminoethyl)-1,5-benzothiazepine-4(5H)-one monohydrochloride. Công thức phân tử:  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ .

Diltiazem ở dạng tinh thể hay bột kết tinh trắng. Không mùi, rất tan trong acid formic, dễ tan trong nước, methanol và chloroform. Tan kém hơn trong acetonitrile, tan ít trong ethanol khử nước và acetic anhydrite và hầu như không tan trong ether.

Điểm nóng chảy: khoảng 210-215°C (phân hủy).

### **DƯỢC LỰC**

Herbesser 30 và Herbesser 60 là sản phẩm kháng canxi loại benzothiazepine, phát triển bắt nguồn từ Công ty hữu hạn Tanabe Seiyaku. Thuốc có ích trong điều trị cơn đau thắt ngực, các dạng đau thắt ngực biến thể và tăng huyết áp vô căn, nhờ làm dẫn động mạch vành, giảm co thắt mạch vành và làm dẫn mạch máu ngoại biên, v.v. được cho là do tác dụng đối kháng canxi của Diltiazem hydrochloride.

### **DƯỢC LÝ**

Những lợi ích điều trị của Diltiazem hydrochloride như là cải thiện thiếu máu cục bộ cơ tim và giảm huyết áp cho là có liên quan đến khả năng làm dẫn mạch máu do ức chế dòng ion canxi vào trong tế bào cơ trơn của mạch vành và mạch máu ngoại vi.

#### **Các hiệu quả trên thiếu máu cơ tim cục bộ :**

Các hiệu quả về cải thiện cân bằng cung-cầu oxy của cơ tim :

- Tăng lưu lượng máu mạch vành đến vùng cơ tim bị thiếu máu bằng cách làm dẫn những nhánh tuần hoàn bàng hệ và động mạch vành lớn (ở chó).
- Ức chế co thắt mạch vành (ở khỉ, người).
- Giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, mà không giảm cung lượng tim bằng cách giảm hậu gánh và nhịp tim do tác dụng dẫn mạch ngoại biên và làm giảm nhịp tim (ở chó).

Hoạt động bảo vệ cơ tim :

Duy trì chức năng của tim và chuyển hóa năng lượng của cơ tim. Giảm kích thước vùng nhồi máu thông qua ức chế sự xâm nhập quá nhiều của dòng ion canxi vào các tế bào vùng cơ tim thiếu máu (chuột).

#### **Tác dụng lên huyết áp :**

- Hạ thấp từ từ đối với huyết áp cao mặc dù có ảnh hưởng rất ít đối với huyết áp bình thường (chuột, người). Ức chế tăng huyết áp do vận động quá mức (người).
- Hạ huyết áp mà không giảm dòng máu đến não và thận (ở chó, người).
- Ức chế phì đại cơ tim và mạch máu trong khi hạ huyết áp (ở chuột cống).

#### **Tác dụng trên nhịp xoang và hệ thống dẫn truyền cơ tim :**

Kéo dài nhẹ các khoảng nhịp xoang tự phát và thời gian dẫn truyền nút nhĩ thất, không ảnh hưởng đến thời gian dẫn truyền bó His-Purkinje (ở chó, người).

#### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

##### **Nghiên cứu lâm sàng :**

Cơn đau thắt ngực và đau thắt ngực biến thể :

Lợi ích của Herbesser 30 và Herbesser 60 trong điều trị đau thắt ngực đã được chứng minh với các nghiên cứu so sánh mù đôi, nghiên cứu so sánh mù đơn và nghiên cứu mở. Lợi ích của nó trong điều trị đau thắt ngực biến thể được chứng minh qua các nghiên cứu mở bao gồm cả quá trình thăm dò bằng điện tâm đồ Holter.

Tăng huyết áp :

Lợi ích của Herbesser 30 và Herbesser 60 trong điều trị tăng huyết áp vô căn được chứng minh qua 4 nghiên cứu so sánh mù đôi với một giả dược, reserpine và propranolol để đối chứng.

##### **Phản ứng phụ :**

442 trường hợp (4,6%) có phản ứng phụ được báo cáo trong tổng số 9630 trường hợp. Các phản ứng phụ hay gặp nhất có tần số xuất hiện như sau :

Dạ dày-ruột : 1,4% (khó chịu dạ dày 0,2%, táo bón 0,2%, đau bụng 0,1%...).

Hệ thống tim mạch : 1,4% (chóng mặt 0,5%, tim đập chậm 0,4%, bốc hỏa 0,2%; block nhĩ thất 0,2%).

Quá mẫn 1,25%, đau đầu 0,2%...

#### **NGHIÊN CỨU PHI LÂM SÀNG**

##### **Độc tính :**

Độc tính với liều duy nhất (LD50 mg/kg) : xem bảng

Động vật thử nghiệm	Đường sử dụng	Uống	Dưới da	Tĩnh mạch		
---------------------	---------------	------	---------	-----------	--	--

	Giới tính	Đực	Cái	Đực	Cái	Đực	Cái
Chuột nhắt, dòng ddY		740	640	260	280	61	58
Chuột cống, dòng Wistar		560	610	520	550	38	39

Độc tính với liều nhắc lại : Khi liều 2, 10, 25, và 125 mg/kg/ngày và 10, 20 và 40 mg/kg/ngày Diltiazem HCl được dùng qua đường uống lần lượt cho chuột cống dòng SD và chó sấn trong 6 tháng.

- Với chuột cống: có những trường hợp tử vong trong nhóm dùng liều 125 mg/kg/ngày. Nhóm dùng liều 25 và 125 mg/kg/ngày có những biểu hiện suy giảm chức năng đối với gan và thận nhưng trong nhóm 2 mg và 10 mg/kg/ngày không bị ảnh hưởng.

- Với chó sấn: Nhóm dùng liều 40 mg/kg/ngày có những trường hợp chết và bất thường về điện tâm đồ. GOT và GPT tăng thoáng qua trong nhóm dùng 20 mg/kg/ngày.

#### **Sinh quái thai :**

- Đối với chuột cống dòng CFY, trước khi giao phối, trong thời gian mang thai và cho con bú, khi dùng thuốc Diltiazem HCl qua đường uống với liều 12,5 mg, 25 mg, 50 mg và 100 mg/kg/ngày, không thấy tác dụng bất lợi lên chức năng sinh sản của chuột bố mẹ và không xảy ra chết thai, quái thai, và chậm phát triển đối với thai và chuột con.

- Trong giai đoạn hình thành các cơ quan bào thai, dùng Diltiazem HCl đường uống với liều 10, 25, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày và 10, 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày theo thứ tự cho 2 loại chuột sau :

- Chuột nhắt dòng ICR-JCL.

- Chuột cống dòng Wistar

Hậu quả gây chết thai thấy xuất hiện trong tất cả các nhóm chuột nhắt và trong nhóm chuột cống dùng 200 và 400 mg/kg/ngày. Tình trạng gây quái thai quan sát thấy trong nhóm chuột nhắt dùng liều 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày, nhưng đối với chuột cống không thấy có quái thai thậm chí với nhóm sử dụng liều 400 mg/kg/ngày.

- Dùng trong giai đoạn chu sinh và sau sinh liều 50, 100, 200 và 400 mg/kg/ngày Diltiazem HCl bằng đường uống cho chuột cống dòng Wistar. Tình trạng chung của chuột mẹ trở nên xấu đi, tỉ lệ sinh và tỉ lệ cho bú giảm và tỉ lệ sống sót cũng như sự tăng trọng của chuột con giảm trong nhóm 200 và 400 mg/kg/ngày, nhưng không có thay đổi đáng chú ý đối với nhóm sử dụng liều 10, 50, và 100 mg/kg/ngày.

#### **Tính kháng nguyên :**

Không quan sát thấy tính kháng nguyên của Diltiazem HCl trên chuột lang, chuột nhắt và chuột cống.

**Biến đổi gen :**

Tính gây biến đổi gen của Diltiazem HCl không quan sát thấy thông qua test đột biến ngược (reverse) và sửa chữa (repair) với vi khuẩn, test sai lệch nhiễm sắc thể trong tế bào động vật có vú nuôi cấy hoặc tế bào nhân nhỏ trên chuột nhắt.

**Gây ung thư :**

Không quan sát thấy tính gây ung thư của Diltiazem hydrochloride qua thử nghiệm trên chuột nhắt.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ huyết tương :

Đối với người lớn khỏe mạnh khi uống 2 viên Herbesser (60 mg Diltiazem HCl) thì nồng độ huyết tương đạt đỉnh cao sau 3-5 giờ. Thời gian bán hủy khoảng 4,5 giờ. Uống kéo dài Diltiazem HCl 90 mg (3 viên 30 mg)/ngày cho bệnh nhân thì nồng độ huyết tương của thuốc 2-4 giờ sau khi uống là khoảng 40 ng/mL.

Chuyển hóa :

Khi dùng Herbesser người lớn khỏe mạnh theo đường uống, Diltiazem HCl chuyển hóa chủ yếu bởi các quá trình khử amin oxy hóa, khử methyl oxy hóa, khử acetyl và tiếp hợp hóa.

**CHỈ ĐỊNH**

Cơn đau thắt ngực, đau thắt ngực biến thể.

Tăng huyết áp vô căn (từ nhẹ đến trung bình).

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân đang có block nhĩ thất độ II hay độ III hoặc block xoang nhĩ.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ nghi ngờ có thai.

**THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Thận trọng chung :**

- Do có báo cáo rằng các triệu chứng nặng lên sau khi đột ngột ngừng thuốc kháng canxi, liều dùng nên giảm từ từ và nên quan sát cẩn thận các triệu chứng nếu như ngừng điều trị Herbesser 30 và Herbesser 60. Bệnh nhân cần được nhắc nhở không được ngừng thuốc mà không có sự hướng dẫn của thầy thuốc.
- Thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nhịp tim chậm nghiêm trọng (dưới 50 lần/phút) hoặc có block nhĩ thất độ I.

**Dùng cho người già :**

Vì hạ thấp huyết áp quá mức là điều không mong muốn ở người già, nên bắt đầu điều trị với liều thấp, và Herbesser 30 và Herbesser 60 phải được dùng dưới sự giám sát cẩn thận.

**Dùng trong thời gian mang thai và cho con bú :**

- Do hậu quả gây quái thai và gây chết thai của Diltiazem đã được chứng minh qua các thí nghiệm trên động vật, nên chống chỉ định đối với phụ nữ đang có thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai.

Không dùng Herbesser 30 và Herbesser 60 cho các bà mẹ đang cho con bú vì có báo cáo rằng Diltiazem hydrochloride bài tiết qua sữa mẹ. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, tránh cho con bú.

### **Dùng trong nhi khoa :**

Tính an toàn của Herbesser 30 và Herbesser 60 đối với trẻ em không được xác lập.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Herbesser 30 và Herbesser 60 cần dùng cẩn thận khi điều trị kết hợp với các thuốc sau đây :

Thuốc hạ áp : hiệu quả của thuốc hạ áp sẽ tăng.

Thuốc ức chế beta hoặc các chế phẩm của Rauwolfia : nhịp tim chậm có thể xảy ra.

Carbamazepine : nồng độ huyết tương của carbamazepine có thể tăng và có thể gây những triệu chứng ngộ độc do carbamazepine như buồn ngủ, buồn nôn, nôn và chóng mặt.v.v.

Chế phẩm digoxin : nồng độ trong huyết tương của digoxin tăng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

422 trường hợp (4,6%) có phản ứng phụ được báo cáo trong tổng số 9630 trường hợp. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là :

- Tim mạch : hoa mắt, nhịp tim chậm, bốc hỏa, block nhĩ thất (không thường xuyên), đánh trống ngực (hiếm khi xảy ra), .v.v.. Trong những trường hợp này, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc.

- Tâm thần kinh : mệt mỏi, đau đầu, đau đầu âm ỉ (không thường gặp), yếu ớt (hiếm gặp) .v.v. có thể xảy ra.

- Gan : hiếm khi vàng da và gan to xảy ra. Herbesser 30 và Herbesser 60 cần được ngưng trong những trường hợp này. GOT, GPT có thể tăng nhưng không thường xuyên.

- Quá mẫn với thuốc : triệu chứng quá mẫn như là: nổi ban (ít gặp) và hồng ban đa dạng (hiếm) có thể xảy ra. Trong những trường hợp này, nên ngưng thuốc.

- Dạ dày-ruột : khó chịu ở dạ dày, táo bón, đau bụng, ợ chua (nóng) và chán ăn (ít gặp), phân mềm, buồn nôn, tiêu chảy và khát nước (hiếm gặp) .v.v. có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cơn đau thắt ngực, đau thắt ngực biến thể :

Thông thường, đối với người lớn 30 mg Diltiazem hydrochloride uống 3 lần mỗi ngày. Nếu cần, có thể tăng lên 60 mg mỗi lần.

Tăng huyết áp vô căn (các trường hợp từ nhẹ đến trung bình) :

Thông thường, đối với người lớn 30-60 mg Diltiazem hydrochloride, uống 3 lần mỗi ngày. Liều của thuốc có thể được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

**Chú ý về cách dùng :** nuốt viên thuốc, không nhai.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh nắng.



## 246. HERPEVIR

SANOVI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén 200 mg : vỉ 5 viên, hộp 4 vỉ - Bảng B.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acyclovir	200 mg

### DƯỢC LỰC

Acyclovir có tác dụng chống virus Herpes simplex type I và type II, virus varicella-zoster. Tác dụng này do men Thymidine Kinase của virus biến đổi Acyclovir trong tế bào thành dạng monophosphate, sau đó thành diphosphate và triphosphate có hoạt tính. Dạng triphosphate ức chế sự tổng hợp và nhân đôi của DNA bằng cách ức chế men DNA polymerase của Herpes virus cũng như bằng cách kết dính với DNA của virus. Virus Epstein-Barr và virus Cytomegalo cũng nhạy cảm với acyclovir nhưng ít hơn Herpes virus và Varicella-Zoster virus. Acyclovir không có tác dụng trên những loại virus tiềm ẩn.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khoảng 15-30% của Acyclovir uống vào được hấp thu qua đường tiêu hóa. Với liều 200 mg/4 giờ sẽ cho nồng độ tối đa trong huyết thanh khoảng 0,56 mg/ml. Nồng độ trong huyết thanh ổn định vào khoảng ngày thứ 2. Thời gian bán hủy 3,3 giờ. Thuốc qua được nhau và hiện diện trong sữa mẹ. Thuốc thải trừ qua thận.

### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị nhiễm virus Herpes simplex (Herpes quanh miệng, Herpes môi và Herpes sinh dục, Herpes genitalis) và nhiễm virus thủy đậu và gời ăn (varicella-zoster virus).
- Phòng ngừa nhiễm virus Herpes ở những người bị giảm miễn dịch.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các thành phần của thuốc.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Ở bệnh nhân suy thận hay người lớn tuổi : phải giảm liều.

### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

#### Lúc có thai :

Thử nghiệm trên súc vật ở liều cao cho thấy Acyclovir gây quái thai. Acyclovir không được dùng cho phụ nữ mang thai trừ trường hợp đã cân nhắc lợi ích thật cẩn thận.

**Lúc nuôi con bú :**

Thuốc qua được sữa mẹ. Vì vậy cần thận trọng khi cho Acyclovir trên phụ nữ đang cho con bú.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phát ban ngoài da, rối loạn tiêu hóa : tiêu chảy, chán ăn, nôn và buồn nôn, đau họng mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Điều trị nhiễm virus nguyên phát : 1 viên, uống 5 lần/ngày, kéo dài từ 5-10 ngày.

- Điều trị phòng ngừa tái phát ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch : 1 viên, 2-5 lần/ngày, kéo dài trong 6 tháng.

**BẢO QUẢN**

Giữ ở nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 25°C.

## 247. HEXAPNEUMINE

**DOMS-RECORDATI**

sirô người lớn : chai 200 ml.

sirô trẻ em : chai 200 ml.

sirô nhũ nhi : chai 100 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 chai sirô người lớn	
Pholcodine	266 mg
Biclotymol	396 mg
Guaifénésine	
hay Gaiacolate de glycéryle	400 mg
Chlorphénamine maléate	26,6 mg
Tá dược : saccharose, éthanol 95deg, mùi thơm, parahydroxybenzoate de méthyle sodé.	

cho 1 chai sirô trẻ em	
Pholcodine	200 mg
Biclotymol	300 mg
Guaifénésine	
hay Gaiacolate de glycéryle	400 mg
Chlorphénamine maléate	20 mg
Tá dược : saccharose, éthanol 95deg, mùi thơm, parahydroxybenzoate de méthyle sodé.	

	cho 1 chai sirô nhũ nhi	
Biclotymol	100 mg	
Guaifénésine		
hay Gaiacolate de glycéryle	200 mg	
Chlorphénamine maléate	5 mg	
Paracétamol	500 mg	
Sirô Tolu	10 g	
Tá dược : saccharose, éthanol 95deg, mùi thơm, parahydroxybenzoate de méthyle sodé.		

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc ho có tác dụng kháng khuẩn :

- Pholcodine : chống ho trung ương, dẫn xuất của morphine : ức chế trung tâm hô hấp nhưng ít hơn codéine.
- Chlorphénamine maléate : kháng histamine do tác động lên thụ thể H<sub>1</sub> ngoại biên, chống lại sự

co thắt phế quản, tác dụng giống atropine và làm êm dịu.

- Bicotymol : dẫn xuất của phénol, có tác dụng kháng khuẩn.

- Gaiacolate de glycéryle : kích thích tiết dịch phế quản.

Sirô nhũ nhi : công thức không có chứa pholcodine, ngược lại có sự hiện diện của paracétamol làm giảm sốt và sirô Tolu làm long đàm.

Tá dược có chứa một ít chất nhầy với đặc tính tăng nhẹ nhu động giúp đào thải các chất nhớt ở dạ dày và tránh nôn mửa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Sirô người lớn và trẻ em : điều trị các chứng ho khan gây khó chịu, đặc biệt ho do dị ứng và do kích thích.

Sirô nhũ nhi : điều trị triệu chứng, hạ sốt và an thần trong cơn ho khan gây khó chịu, sát khuẩn trong các bệnh lý hô hấp, hoạt tính đặc trị hiện thời chưa được chứng minh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Liên quan đến pholcodine :

- Cũng như các loại thuốc ho khác : suy hô hấp bất kỳ mức độ nào (do tính chất ức chế trung tâm hô hấp, và sự cần thiết để cho bệnh nhân ho nhằm tránh ứ đọng phế quản).

- Không dùng cho trẻ nhũ nhi.

- Ho suyễn.

Liên quan đến paracétamol :

- Trẻ nhũ nhi : không dùng trong trường hợp có suy tế bào gan.

Liên quan đến chlorphénamine :

- Nguy cơ glaucome góc đóng.

- Nguy cơ bí tiểu do rối loạn niệu đạo-tiền liệt tuyến.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Ho đàm, là một yếu tố cơ bản của sự đề kháng phế quản-phổi, nên tôn trọng.

- Trước khi kê toa một loại thuốc chống ho, phải tìm kỹ nguyên nhân gây ho, nhất là các trường hợp đòi hỏi một trị liệu chuyên biệt như suyễn, dẫn phế quản, kiểm soát xem có bị tắc nghẽn phế quản, ung thư, bệnh lý nội phế quản, suy thất trái bất kỳ nguyên nhân, thuyên tắc phổi, ho do bệnh tim, và khi cơn ho đề kháng với một loại thuốc ho đã kê với liều thông thường, không nên tăng liều mà phải kiểm tra lại tình trạng lâm sàng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Người lớn tuổi : liều ban đầu giảm còn phân nửa liều thông thường, có thể tăng thêm một phần tư, tùy theo sự dung nạp và nhu cầu.

Người lớn và trẻ em : không được uống các chất có chứa cồn trong thời gian điều trị.

Nhũ nhi : tránh sử dụng kéo dài.

Trẻ sơ sinh : chưa có một dữ kiện nào được đặt ra về nguy cơ của pholcodine ở mẹ sử dụng thuốc ho này.

Liều lượng đường có trong mỗi liều :

Người lớn và trẻ em : 1 muỗng café chứa 4 g - một muỗng canh chứa 12 g.

Nhũ nhi : 1 muỗng café chứa 3,75 g.

**Người lái xe và điều khiển máy móc :** phải lưu ý người lái xe và sử dụng máy móc vì nguy cơ buồn ngủ khi sử dụng thuốc này.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :** hiện nay, do chưa có thử nghiệm trên động vật và các dữ kiện lâm sàng, không thể xác định nguy cơ gây quái thai của pholcodine, ngoài ra, tính vô hại khi sử dụng chlorphénamine ở phụ nữ có thai chưa được xác định, do đó vì lý do thận trọng không nên sử dụng thuốc ho này trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Lúc nuôi con bú : vì lý do thận trọng không nên dùng thuốc vì thiếu các dữ kiện.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Liên quan đến chlorphénamine :**

Không nên phối hợp :

- Alcool : alcool làm tăng tác dụng an thần của thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>. Sự giảm tập trung và cảnh giác có thể gây hậu quả nguy hiểm cho người lái xe và điều khiển máy móc.

Tránh uống rượu và những thuốc khác có chứa alcool.

Lưu ý khi phối hợp :

- Atropine và những chất có tác động giống atropine : các thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, thuốc làm êm dịu thần kinh gốc phénothiazine, chống co giật Parkinson, kháng choline, chống co thắt dạng atropine, disopyramide : tăng các dụng ngoại ý của atropine như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

- Các thuốc khác gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương : các thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, dẫn xuất của morphine (thuốc giảm đau và chống ho), thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu không thuộc nhóm benzodiazépine : tăng trầm cảm hệ thần kinh trung ương có thể đưa đến hậu quả nguy hiểm cho người lái xe và sử dụng máy móc.

**Liên quan đến phényléphrine :**

Không nên phối hợp :

- Guanéthidine và các thuốc cùng họ : tăng tác dụng cao huyết áp của phényléphrine, gây giãn đồng tử nghiêm trọng và kéo dài (tăng tác dụng do ức chế trương lực giao cảm gây bởi guanéthidine). Nếu bắt buộc phải phối hợp, cần tăng cường theo dõi bệnh nhân.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến pholcodine : pholcodine có tất cả các tác dụng phụ của các thuốc ho có opium khác, nhưng với liều điều trị, tác dụng phụ ở mức độ ít hơn. Có thể gây táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn mửa, co thắt phế quản, dị ứng da, suy hô hấp (xem Chống chỉ định). Quá liều điều trị, pholcodine sẽ gây nguy cơ lệ thuộc thuốc và hội chứng cai thuốc khi ngưng

thuốc đột ngột.

Liên quan đến chlorphénamine :

- Buồn ngủ ban ngày.
- Tác dụng atropine gia tăng độ quánh của chất tiết phế quản, khô miệng, rối loạn tư thế, táo bón, bí tiểu, lú lẫn hay kích động ở người lớn tuổi.
- Tác dụng dạ dày-ruột, đặc biệt không dung nạp tiêu hóa.

Hiếm gặp :

- Một vài trường hợp rối loạn vận động muện được ghi nhận sau khi dùng kéo dài một vài loại kháng histamine nhóm phénothiazine.
- Hiếm gặp các trường hợp giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.
- Hiện tượng kích động ở trẻ em và trẻ nữ nhi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Hàm lượng pholcodine :

Sirô người lớn : 20 mg mỗi muỗng canh.

Sirô trẻ em : 15 mg mỗi muỗng canh, 5 mg mỗi muỗng café.

Điều trị triệu chứng phải ngắn (vài ngày).

Liều dùng được chia ra trong ngày.

Người lớn : 60 đến 120 mg pholcodine mỗi ngày, tức 3 đến 6 muỗng canh chia đều trong ngày.

Trẻ em :

- từ 30 tháng đến 8 tuổi : 0,5 mg pholcodine/kg/ngày, tức 1 đến 2 muỗng café mỗi ngày, chia làm 2 lần.
- từ 8 đến 10 tuổi : 1 mg pholcodine/kg/ngày, tức 4 đến 6 muỗng café mỗi ngày, chia đều trong ngày.
- từ 11 đến 15 tuổi : 2 đến 3 muỗng canh/ngày, chia đều trong ngày.

Trẻ nữ nhi :

1 đến 3 muỗng café mỗi ngày, tùy theo tuổi, chia làm nhiều lần trong ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Liên quan đến pholcodine :

- Dấu hiệu : buồn nôn, nôn mửa, nổi mề đay, buồn ngủ.
- Điều trị : naxolone, hô hấp hỗ trợ.

Liên quan đến chlorphénamine :

- Dấu hiệu :

Ở trẻ : dấu hiệu chủ yếu là kích thích biểu hiện kích động, ảo giác, mất điều hòa vận động, mất sự phối hợp, múa vờn và co giật. Những dấu hiệu này xảy ra từng cơn, run và động tác múa vờn có thể là tiền triệu. Đồng tử cố định và giãn, đỏ da (ở mặt), sốt là những dấu hiệu thường thấy báo hiệu tình trạng ngộ độc atropine. Ở giai đoạn cuối có thể xuất hiện dấu hiệu hôn mê và nặng hơn là trụy tim mạch và hô hấp. Tử vong trong vòng 2 đến 98 giờ.

Ở người lớn : bệnh cảnh lâm sàng khác hẳn : tình trạng trầm cảm và hôn mê có thể tiếp sau giai đoạn kích thích và co giật. Sốt và đỏ da hiếm gặp.

- Điều trị triệu chứng : tùy trường hợp, hô hấp hỗ trợ hay nhân tạo, dùng thuốc chống co giật.

Liên quan đến paracétamol :

- Dấu hiệu :

Trẻ nhũ nhi : nếu sử dụng liều quá cao paracétamol sẽ gây hủy tế bào gan có thể dẫn đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục. Thông thường các dấu hiệu lâm sàng xảy ra trong vòng 24 giờ.

- Điều trị : phải điều trị bệnh căn trong vòng vài giờ ngay sau khi dùng thuốc. Khi phát hiện ngộ độc cấp phải chuyển ngay vào khu điều trị chuyên khoa.

Dấu hiệu sinh hóa thương tổn ở gan có thể xuất hiện muộn.

## 248. HEXASPRAV

DOMS-RECORDATI

c/o MARKETING SANPROMEX

Thuốc phun họng : dạng khí nén, chai 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Biclotymol	0,75 g
(alcool benzylique, édétate de sodium, glycyrrhizinate d'ammonium, tinh dầu hồi, saccharine sodique, cellulose dispersible, lécithine de soja, glycérol, alcool 95deg, nước cất, parahydroxybenzoate de méthyl)	

### DƯỢC LỰC

Hexapray chứa hoạt chất là biclotymol, có các đặc tính sau :

- kháng khuẩn : do tác dụng diệt khuẩn in vitro, biclotymol có tác dụng in vivo trên staphylocoque, streptocoque, micrococci, corynebacteria ;

- kháng viêm : các nghiên cứu dược học bằng cách đối chiếu các chất tham khảo với mẫu chứng, đã chứng minh rằng biclotymol có tác dụng kháng viêm nội tại đáng kể ;

- giảm đau : biclotymol có đặc tính giảm đau, không cần phối hợp thêm thuốc tê tại chỗ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hexapray được hấp thu chậm qua niêm mạc miệng, in vitro và in vivo, do đó thuốc có tác động kéo dài.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ tại chỗ, các chứng viêm và nhiễm trùng có giới hạn ở niêm mạc miệng và hầu họng.

Trường hợp có biểu hiện nhiễm trùng toàn thân, phải điều trị kháng sinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng thuốc phun họng cho trẻ nữ nhi (do nguy cơ gây co thắt thanh quản).

### **CHÚ Ý DÙNG**

Không nên điều trị lâu dài do có khả năng gây mất thăng bằng hệ tạp khuẩn bình thường ở miệng với nguy cơ gây lan tỏa vi khuẩn hoặc nấm (bệnh nấm candida).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thường không nên dùng thuốc quá 10 ngày ; quá thời hạn này, nên đánh giá lại việc điều trị.

Lắc chai trước khi sử dụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em : mỗi lần xịt 2 nhát x 3 lần mỗi ngày.

### **BẢO QUẢN**

Không để lọ thuốc nơi có nhiệt độ cao.

## **249. HICONCIL**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

viên nang 500 mg : hộp 12 viên.

bột pha xirô 250 mg/5 ml : chai 60 ml xirô sau khi pha (12 muỗng lường 5 ml).

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Amoxicilline trihydrate tính theo amoxicilline	500 mg



(Lactose)	
-----------	--

cho 1 muỗng lường	
Amoxicilline trihydrate tính theo amoxicilline	250 mg
(Saccharose)	(2,15 g)
(Na)	(5,7 mg)

### **DƯỢC LỰC**

Amoxicilline là kháng sinh diệt khuẩn có phổ kháng khuẩn rộng họ beta-lactamine, nhóm penicilline A.

### **PHỔ KHÁNG KHUẨN**

Các vi khuẩn nhạy cảm thường xuyên (CMI  $\leq$  4 mg/ml) :

Hơn 90% các dòng vi khuẩn có tính nhạy cảm.

Streptocoques A, B, C, F, G ; Streptococcus bovis ; Streptocoques thể không phân nhóm ; Streptococcus pneumoniae nhạy cảm với penicilline ; Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes ; Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusopathiae, Eikenella ; Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis ; Clostridium sp., Propionibacterium acnes ; Peptostreptococcus, Actinomyces ; Leptospire, Borrelia, Treponema ; Salmonella typhi, Eubacterium, Actinobacillus actinomycetemcomitans.

Các vi khuẩn đề kháng (CMI  $>$  16 mg/ml) :

Ít nhất 50% các dòng vi khuẩn có tính đề kháng.

Staphylocoques, Branhamella catarrhalis ; Klebsiella pneumoniae và oxytoca, Enterobacter, Serratia, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii ; Providencia rettgeri ; Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia, Yersinia enterocolitica ; Pseudomonas sp., Acinetobacter sp., Xanthomonas sp., Flavobacterium sp., Alcaligenes sp., Nocardia sp., Campylobacter sp. ; Mycoplasmes, Chlamydiae, Rickettsies, Legionella, Mycobacteries ; Bacteroides fragilis.

Các vi khuẩn nhạy cảm không thường xuyên :

Sự đề kháng mắc phải của vi khuẩn có tỷ lệ thay đổi. Phải làm kháng sinh đồ để xác định độ nhạy cảm.

Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae peni-I hoặc R, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Shigella, Vibrio cholerae ; Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae ; Fusobacterium, Prevotella ; Veillonella ; Capnocytophaga ; Porphyromonas.

Lưu ý : một vài loài vi khuẩn không có mặt trong phổ kháng khuẩn do không có chỉ định lâm sàng.

Năm 1995 ở Pháp, có 30-40% các loài pneumocoques giảm tính nhạy cảm đối với pécicilline (CMI > 0,12 mg/ml). Tình trạng giảm nhạy cảm này có liên quan đến tất cả các bêta-lactamine theo những tỷ lệ khác nhau và cần được lưu ý đặc biệt trong điều trị viêm màng não do tính trầm trọng của bệnh và viêm tai giữa cấp do trong bệnh này tần suất các dòng vi khuẩn giảm nhạy cảm có thể vượt quá 50%.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu : dùng đường uống, amoxicilline được hấp thu khoảng 80%. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc.

Phân phối :

- Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được 2 giờ sau khi uống 500 mg là 7-10 mg/ml và sau khi uống một liều 1 g là 13-15 mg/ml. Nồng độ trong huyết thanh tỷ lệ với liều uống vào.
- Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thời gian bán hủy trung bình khoảng 1 giờ.
- Khuếch tán đến đa số các mô và các môi trường sinh học ; kháng sinh được tìm thấy trong dịch tiết phế quản, xoang, nước ối, nước bọt, thể dịch, dịch não tủy, thanh mạc, tai giữa ở nồng độ trị liệu.
- Amoxicilline qua được hàng rào nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ.
- Tỷ lệ kết dính với protéine khoảng 17%.

Chuyển dạng sinh học : sau khi vào cơ thể, một phần amoxicilline được chuyển hóa thành acide pécicilloique tương ứng. Khoảng 20% liều uống vào được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng này.

Bài tiết : tỉ lệ thuốc hấp thu được bài tiết dưới dạng có hoạt tính :

- đa số trong nước tiểu (70 đến 80%, sau 6 giờ).
- trong mật (5 đến 10%).

### **CHỈ ĐỊNH**

Hiconcil được chỉ định trong các nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm các nhiễm khuẩn đường hô hấp, tai mũi họng và miệng, nhiễm khuẩn thận và tiết niệu, nhiễm khuẩn phụ khoa, nhiễm khuẩn tiêu hóa và mật.

Trong trường hợp viêm màng não, nhiễm trùng huyết và viêm nội tâm mạc, Hiconcil được sử dụng như dạng chuyển tiếp theo sau khi dùng dạng tiêm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng với pécicilline.
- Nhiễm virus nhóm herpès, nhất là bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (tăng nguy cơ bị phản ứng da).
- Phối hợp với allopurinol (tăng nguy cơ bị phản ứng da).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Ngưng trị liệu nếu xuất hiện các biểu hiện dị ứng.
- Một số trường hợp được ghi nhận có các phản ứng quá mẫn (phản vệ) nặng có thể gây tử

vong khi điều trị bằng nhóm pénicilline A. Do đó phải hỏi tiền sử dị ứng thuốc trước khi dùng thuốc.

- Tỷ lệ dị ứng chéo giữa pénicilline và céphalosporine chiếm từ 5 đến 10%. Do đó dứt khoát không kê toa pénicilline cho bệnh nhân đã có dị ứng với céphalosporine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Nên lưu ý nguy cơ xảy ra dị ứng chéo với kháng sinh nhóm céphalosporine (xem Chú ý đề phòng).

- Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, cần chỉnh liều theo mức độ thanh thải créatinine hoặc theo créatinine huyết (xem Liều lượng).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Amoxicilline qua hàng rào nhau thai và qua sữa mẹ với số lượng rất ít.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Allopurinol : tăng nguy cơ gây phản ứng da.

### **Xét nghiệm cận lâm sàng :**

Dùng amoxicilline liều rất cao có thể làm biến đổi một vài thông số sinh học :

- giảm kết quả định lượng đường huyết,

- ảnh hưởng đến kết quả định lượng protide toàn phần trong huyết thanh bằng phản ứng màu,

- cho kết quả dương tính giả khi định lượng đường niệu bằng phương pháp bán định lượng bằng sắc kế.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Như với tất cả các pénicilline :

- biểu hiện dị ứng : nổi mề đay, tăng bạch cầu ưa acide, phù Quincke, khó thở, hiếm khi gặp sốc phản vệ,

- rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, mửa, tiêu chảy, nhiễm nấm candida.

Các biểu hiện khác có thể được ghi nhận, nhưng hiếm hơn :

- thay đổi công thức máu có thể hồi phục : thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu,

- viêm thận kẽ cấp tính,

- tăng transaminase vừa phải và tạm thời,

- rất hiếm trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Người lớn : 1 g đến 1,5 g hay 2 g/ngày, chia làm 2-3 lần.

Trẻ em trên 30 tháng tuổi : 25 đến 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần.

Trẻ dưới 30 tháng tuổi : 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần. Không dùng quá 3 g/ngày.

Suy thận : thanh thải créatinine  $\leq$  10 ml/phút : 8 đến 15 mg/kg mỗi 12 đến 24 giờ hoặc giữ liều bình thường nhưng tăng khoảng cách giữa các lần dùng.

Trường hợp nhiễm trùng nặng hoặc mãn tính : tăng số lần dùng thuốc.

Người lớn : 2 g/ngày.

Trẻ em/Nhũ nhi : tối đa 100 mg/kg/ngày ; chia làm 3 hoặc 4 lần.

Điều trị chuyển tiếp trong trường hợp nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc và viêm màng não : tăng số lần dùng thuốc.

Người lớn : tối đa 6 g/ngày.

Trẻ em/Nhũ nhi : tối đa 150 mg/kg/ngày.

#### **Cách dùng :**

Viên nang : uống thuốc với một ít nước trước bữa ăn.

Bột pha xirô : cho nước khoáng không có gaz hoặc nước đun sôi để nguội vào chai cho đến mức vạch trên chai. Sau đó lắc đều nhiều lần cho đến khi bột thuốc hòa tan hết. Nếu thấy mực nước thấp hơn vạch thì châm thêm nước vào cho đủ đến ngang vạch. Khi đó bạn đã có 60 ml dung dịch thuốc (12 muỗng lường), tương đương 3 g amoxicilline.

Sau khi pha, xirô có thể giữ được 1 tuần ở nhiệt độ phòng.

#### **BẢO QUẢN**

Sau khi pha, xirô có thể giữ được 1 tuần ở nhiệt độ phòng.

## **250. HIRMEN**

SEOUL PHARM

c/o IC VIET NAM

viên nang mềm : vỉ 5 viên, hộp 12 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Sodium chondroitine sulfate	90 mg
Pyridoxine HCl	25 mg
Inositol	30 mg
g-Oryzanol	5 mg
Cyanocobalamine	30 mg

Riboflavin tetrabutyrate	6 mg
Fursultiamine	50 mg
Calcium pantothenate	15 mg
Nicotinamide	50 mg

## DƯỢC LỰC

Hirmen có tác dụng dinh dưỡng thần kinh ngoại biên, hữu hiệu với các đau dây thần kinh :

Fursultiamine phối hợp với vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> có tác dụng dinh dưỡng thần kinh ngoại biên :

- Tăng cường tốc độ dẫn truyền luồng xung động thần kinh, bảo vệ bao myelin của sợi dây thần kinh.

- Kích thích quá trình tái tạo và chức năng tế bào thần kinh do gia tăng chuyển hóa protein, lipid, glucid, tạo năng lượng cho tế bào thần kinh.

Fursultiamine kích thích nhanh hơn sự tái sinh dây thần kinh :

Tiêm fursultiamine sau khi cắt và nối dây thần kinh tọa của thỏ con. Tỷ lệ loét do tư thế ở nhóm dùng fursultiamine 2,5 mg/kg là 29%, 15 mg/kg là 12% trong khi ở nhóm chứng là 42%. Thời gian cần thiết để điện cơ đồ trở lại bình thường ở nhóm dùng fursultiamine là 30 ngày, trong khi thời gian này ở nhóm chứng là gần 50 ngày.

Fursultiamine cải thiện các rối loạn chức năng dây thần kinh trong bệnh tiểu đường :

Gây tiểu đường thực nghiệm bằng Alloxan trên chuột chịu chế độ khống chế vitamin B<sub>1</sub> trong khẩu phần. Tiêm fursultiamine và thiamine vào phúc mạc với các liều khác nhau trên 2 nhóm.

So sánh cùng nhóm chứng không tiểu đường cho thấy :

- Fursultiamine (TTFD) cải thiện tốc độ dẫn truyền luồng thần kinh vận động tốt hơn so với thiamine.

- Hiệu quả của fursultiamine (TTFD) trên tốc độ dẫn truyền luồng thần kinh vận động phụ thuộc vào liều sử dụng và đạt kết quả tốt hơn với liều 35,90 mg/kg trở lên.

Hirmen ngăn ngừa và chữa trị đau mỗi cơ bắp, mỗi mắt :

Fursultiamine cải thiện các rối loạn chuyển hóa ở cơ, tăng cường khả năng hoạt động tiềm tàng của cơ, cho hiệu quả giảm đau, là co-enzyme của co-carboxylase, tham gia chuyển hóa pyruvic acid, lactic acid ứ đọng trong cơ khi hoạt động (gây nhức mỗi cơ) thành acetylcoenzyme A trong chu trình Krebs sinh năng lượng.

Hirmen ngăn ngừa và chữa trị các thương tổn sụn khớp, viêm thoái hóa khớp gây nhức mỗi khớp :

Chondroitin là một glycosaminoglycan (GAG) tham gia vào cấu trúc màng tế bào, có trong thành phần của sợi chun các mạch máu lớn, chiếm tỷ lệ lớn trong chất căn bản của mô sụn và xương, đảm bảo cho sụn xương không những có độ chắc mà còn có tính đàn hồi, là nguyên liệu quan

trọng trong quá trình tái tạo mô sụn, xương. Có tác động ngăn ngừa sự thoái hóa tế bào. Duy trì tính đàn hồi của các cấu trúc có nhiều sợi chun (gân, cân cơ, dây chằng). Ngoài ra chondroitin còn tham gia các cấu trúc trong suốt và đàn hồi của mắt, duy trì các hoạt động sinh lý của mắt. Trong thoái hóa khớp : chondroitin ức chế elastase, yếu tố trung gian trong quá trình thoái hóa mô sụn, đồng thời kích hoạt quá trình tổng hợp proteoglycan (cấu trúc căn bản của mô liên kết) bởi các tế bào sụn.

Hiệu quả lâm sàng của chondroitin sulfat trong điều trị thoái hóa khớp gối và háng :

Hiệu quả của chondroitin sulfat được đánh giá trên 120 bệnh nhân thoái hóa khớp gối và khớp háng bằng phương pháp ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng trong 3 tháng, kéo dài thêm 2 tháng không dùng thuốc để theo dõi hiệu quả kéo dài của thuốc. Chọn mức tiêu thụ thuốc chống viêm non-steroid (liều tương đương với liều diclofenac) là thông số chính. Trong 3 tháng điều trị, các bệnh nhân dùng chondroitin sulfat với liều 4 viên/24 giờ và đã giảm được mức sử dụng thuốc chống viêm non-steroid và sự giảm liều này kéo dài được 2 tháng tiếp theo mà không cần dùng chondroitin sulfat. Các thông số nghiên cứu khác như : đánh giá mức độ đau bằng bậc thang Huskisson, chỉ số đau chức năng của Lequesne cũng được đánh giá bởi cả bác sĩ và bệnh nhân và đều có kết quả chung là các triệu chứng đau thuyên giảm. Sự dung nạp của thuốc tốt. Nghiên cứu này chỉ ra lợi ích của sử dụng chondroitin sulfat trong điều trị thoái hóa khớp giảm được liều thuốc chống viêm non-steroid, thuốc có tác dụng kéo dài.

Hirmen hiệu quả chống mệt mỏi, tình trạng stress, táo bón :

- Tình trạng thiếu hụt sinh tố rất dễ dàng xảy ra trong cuộc sống hiện tại nếu không được bổ sung đầy đủ, gây ra uể oải, mệt mỏi, ăn ngủ kém, làm việc giảm hiệu suất, giảm khả năng chịu đựng và sức đề kháng.
- Hirmen bổ sung các sinh tố, ngăn ngừa các rối loạn chuyển hóa do thiếu hụt các sinh tố gây ra. Đặc biệt Hirmen chứa g-oryzanol có hiệu quả lập lại cân bằng thần kinh giao cảm và nội tiết, fursultiamine kích thích đám rối thần kinh Auerbach, calcium pantothenate tham gia hình thành acetylcholin, tác dụng bình thường hóa nhu động ruột, chống táo bón mạn tính.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Đau nhức dây thần kinh, tê chân tay, viêm dây và đa dây thần kinh, rối loạn chức năng thần kinh do bệnh đái đường, dị cảm đầu chi (paresthesia), đau do Herpes.
- Đau mỏi cơ bắp, cứng cơ, mỏi mắt.
- Đau nhức khớp (đau lưng, đau mỏi vai, gáy, khớp gối, háng), thoái hóa khớp, viêm khớp mạn tính.
- Suy nhược cơ thể, tình trạng stress, thời kỳ dưỡng bệnh, phụ nữ cho con bú, bệnh tê phù do thiếu vitamin B<sub>1</sub>, táo bón mạn tính.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 8 tuổi : uống 1 viên, 2 lần mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn.

Thuốc tác dụng chậm nhưng duy trì lâu dài. Liều trình nên duy trì đều đặn từng đợt 4-6 tuần.

## 251. HISTODIL

GEDEON RICHTER

dung dịch tiêm 200 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 10 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Cimetidine	200 mg

### DƯỢC LỰC

Tác dụng trị liệu của cimetidine được đặt trên cơ sở các thụ thể H<sub>1</sub> và H<sub>2</sub>. Histamin làm co thắt nhiều cơ trơn như cơ trơn phế quản và động mạch nhưng nó làm giãn các cơ trơn khác kể cả các cơ trơn của các mao mạch nhỏ. Histamin cũng là một chất kích thích rất mạnh sự tiết dịch vị. Các thuốc kháng histamin quen thuộc đối kháng sự co thắt liên quan đến thụ thể H<sub>1</sub> trừ sự tiết acid là không đáp ứng với những chất đối kháng này. Đó là những thụ thể H<sub>2</sub>.

Cimetidine là thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> uống và không độc đầu tiên, ức chế cạnh tranh với thụ thể H<sub>2</sub> của những tế bào vách. Kết quả là, cimetidine ức chế sự tiết pentagastrin đã bị kích thích và chưa bị kích thích, histamin và acetylcholin, acid dạ dày. Cơ chế tác động của nó là duy nhất trong số các thuốc chống loét đã có trong việc giảm tiết acid dạ dày bằng cách ức chế theo cơ chế sinh lý qua đó làm tăng quá trình lành loét dạ dày tá tràng, loét chột dạ dày. Do kiểm soát được sự tăng tiết, thuốc thích hợp để phòng ngừa và phụ trị phản ứng phụ loét và loét chột do thuốc.

### CHỈ ĐỊNH

Được chỉ định điều trị xuất huyết tá tràng cấp và loét dạ dày không do u ác tính, loét chột. Kim chế xuất huyết đường tiêu hóa trên do phản hồi thực quản và các xuất huyết khác trong hội chứng Zollinger-Ellison, xuất huyết dạ dày tá tràng hậu phẫu.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định tuyệt đối chưa được biết. Trong suy gan, suy thận, suy tuần hoàn nặng phải giảm liều kèm theo kiểm tra chặt chẽ. Không nên điều trị Histodil cho trẻ em.

Phụ nữ đang mang thai và cho con bú : chỉ dùng sau khi đã xem xét không gây nguy hiểm đến tính mạng.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Dùng cimetidine cùng với thuốc chống đông máu cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông, vì tác dụng chống đông tăng lên có thể đưa đến xuất huyết.

Sau khi ngưng thuốc những triệu chứng tái phát có thể xảy ra.

Nếu phải dùng antacid, nên dùng 1 giờ sau khi dùng Histodil vì dùng đồng thời làm giảm tác dụng cimetidin.

**Tương kỵ :**

Thuốc tương kỵ với pentobarbital và gentamycine.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do đặc tính ức chế enzyme, cimetidine ức chế sự phân cắt oxy hóa nhiều thuốc dùng đồng thời ở tiểu thể gan :

- Cimetidine làm tăng thời gian tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, phenytoin, theophyllin, benzodiazepine và thuốc chẹn beta.
- Sinh khả dụng của cimetidine bị giảm bởi antacid và metoclopramide.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Viêm gan (đôi khi là do ứ mật), tiêu chảy tạm thời, đau cơ, choáng váng và hồng ban. Nồng độ creatinin và transaminase huyết tương có thể tăng tạm thời. Nếu rối loạn tim mạch hay tiêm quá nhanh thì loạn nhịp tim và hạ áp có thể xảy ra.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong những trường hợp xuất huyết cấp đường tiêu hóa trên, tiêm tĩnh mạch hay truyền dịch Histodil thêm 48 giờ nữa sau khi ngưng xuất huyết. Chỉ tiêm khi không thể uống được. Tốc độ truyền dịch nhỏ giọt không được vượt quá 75 mg cimetidine/giờ. Khi pha tiêm tĩnh mạch, pha 1 ống (200 mg) vào 20 ml dung dịch nước muối sinh lý, tiêm chậm. Liều có thể lặp lại mỗi 4-6 giờ. Liều trung bình hàng ngày là 800-1200 mg, tổng liều hàng ngày không vượt quá 2 g.

Ở các bệnh nhân suy thận nặng, liều giảm theo độ giảm thanh thải creatinin. Với các bệnh nhân rối loạn tim mạch, nên ưu tiên truyền dịch ngắt quãng. Sau khi ngưng điều trị đường tiêm nên tiếp tục bằng đường uống.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi tối và lạnh.

Hạn dùng : 3 năm.

**252. HIVID**

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên nén 0,375 mg : hộp 100 viên - Bảng A.

Viên nén 0,750 mg : hộp 100 viên - Bảng A.

THÀNH PHẦN



cho 1 viên	
Zalcitabine	0,375 mg

cho 1 viên	
Zalcitabine	0,750 mg

### **DƯỢC LỰC**

Kháng rétrovirus.

Cơ chế tác động :

Zalcitabine là một hợp chất tổng hợp, có cấu trúc tương tự 2'-désoxycytidine, là một nucléoside tự nhiên, trong đó nhóm hydroxyle ở vị trí 3' được thay thế bằng nguyên tử hydrogène. Ở trong tế bào, zalcitabine được chuyển đổi thành một chất chuyển hóa có hoạt tính, là didésoxycytidine 5' triphosphate (ddCTP) bằng các enzyme của tế bào.

Chất didésoxycytidine 5' triphosphate bắt chước chất nền tự nhiên của men transcriptase đảo ngược của VIH là désoxycytidine triphosphate (dCTP), và hãm lại quá trình sao chép của VIH in vitro do ức chế cạnh tranh trên sự tổng hợp ADN của virus nhờ tác động làm đứt chuỗi ngay từ đầu.

Các nghiên cứu so sánh tác động kháng virus của zalcitabine trên các virus VIH-1 và VIH-2 in vitro không cho thấy có sự khác biệt nào đáng kể trên tính nhạy cảm giữa hai loại virus khi tác động được đánh giá dựa trên hiệu lực gây độc tính trên tế bào virus. Mối liên quan giữa một bên là tác động ức chế VIH bởi zalcitabine in vitro, và một bên là sự ức chế quá trình sao chép của VIH trên bệnh nhân đã bị nhiễm hoặc trên đáp ứng lâm sàng với điều trị, hiện chưa được thiết lập.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dược động học của zalcitabine đã được đánh giá qua các nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn đã bị nhiễm VIH sau khi dùng các liều uống 0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg và 1,5 mg và dùng đường tiêm tĩnh mạch liều 1,5 mg (trong 1 giờ).

Hấp thu và sinh khả dụng :

Bệnh nhân đã bị nhiễm VIH, sau khi uống thuốc, có sinh khả dụng trung bình tuyệt đối trên 80%.

Sự hấp thu zalcitabine liều 1,5 mg bằng đường uống (n = 20) bị giảm khi dùng chung với thức ăn, kết quả là nồng độ tối đa trung bình trong máu (Cmax) sẽ giảm 39%, từ 25,2 ng/ml xuống còn 15,5 ng/ml, và tăng gấp đôi thời hạn trung bình cần thiết để đạt được nồng độ tối đa (Tmax), từ 0,8 giờ (lúc đói) lên 1,6 giờ (khi có thức ăn). Diện tích dưới đường cong phản ánh

mức trung bình hấp thu cũng giảm 14%. Ảnh hưởng trên lâm sàng của sự giảm này chưa được biết đến.

**Phân phối :**

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1,5 mg zalcitabine, thể tích phân phối ở tình trạng cân bằng trung bình là 0,634 l/kg (+/- 0,127). Gắn kết với protéine huyết tương dưới 4%, điều này có nghĩa là không chắc có xảy ra tương tác với các thuốc có gắn kết cao với protéine huyết tương. Các nồng độ đo lường được của zalcitabine được phát hiện trong dịch não tủy từ 2 đến 3,5 giờ sau khi truyền tĩnh mạch 0,06 mg/kg hoặc 0,09 mg/kg. Tương quan giữa các nồng độ (dịch não tủy - huyết tương) được ghi nhận trong khoảng 9-37% (trung bình 20%), điều này cho thấy rằng hoạt chất thuốc đi qua được hàng rào máu não.

**Chuyển hóa và đào thải :**

Zalcitabine được phosphoryl hóa ở trong tế bào thành zalcitabine triphosphate, là chất nền của men transcriptase đảo ngược của VIH. Nồng độ của zalcitabine triphosphate rất thấp không thể định lượng được sau khi dùng với liều điều trị ở người.

Sự chuyển hóa của zalcitabine ở người không được đánh giá hoàn toàn. Zalcitabine không bị chuyển hóa đáng kể ở gan. Bài tiết qua thận là đường đào thải chính, chiếm khoảng 70% liều uống được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ trong 24 giờ đầu. Thời gian bán hủy đào thải trung bình là 2 giờ và dao động từ 1 đến 3 giờ ở từng bệnh nhân.

Thời gian bán hủy trong tế bào của chất chuyển hóa có hoạt tính (ddCTP) trong khoảng từ 7 đến 10 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thanh thải hoàn toàn trong cơ thể trung bình là 285 ml/phút.

Lượng zalcitabine đã được đánh dấu được đào thải qua phân dưới 10%.

Các kết quả ghi nhận được ở người suy thận (thanh thải créatinine dưới 55 ml/phút) cho thấy rằng thời gian bán hủy của zalcitabine dài hơn (cho đến 8,5 giờ) so với người có chức năng thận bình thường. Sau khi dùng liều duy nhất, đỉnh hấp thu trong huyết tương cao hơn ở một vài bệnh nhân.

Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, dược động học của zalcitabine không bị biến đổi sau khi dùng các liều lặp lại 3 lần/ngày. Sự tích tụ của hoạt chất trong huyết tương không đáng kể.

## **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

**Khả năng gây ung thư :**

Các u bạch huyết bào ở tuyến ức đã được quan sát ở chuột sau khi dùng dài hạn ddC với liều 1000 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, cho đến nay không phát hiện có gây u bạch huyết bào trong các nghiên cứu lâm sàng.

**Khả năng gây đột biến :**

Các test Ames được thực hiện trên các chủng khác nhau có hoặc không gây hoạt hóa sự chuyển hóa, không ghi nhận thấy một khả năng gây đột biến nào. Các test trên tế bào phổi của chuột

lang Trung quốc (với có hoặc không gây sự chuyển hóa hoạt hóa) và trên các tế bào của u bạch huyết bào của chuột cũng không ghi nhận một khả năng gây đột biến nào. Một test về sự tổng hợp ADN không có trong chương trình, được thực hiện trên các tế bào gan của chuột cống, không ghi nhận có tăng khả năng hồi phục các sang thương của ADN.

Các bạch huyết bào ở máu ngoại biên ở người được điều trị bằng zalcitabine, có hoặc không có sự chuyển hóa hoạt hóa ; ở nồng độ  $\geq 1,5$  mg/ml, mức độ gây sai lệch nhiễm sắc thể tăng phụ thuộc vào liều đã được phát hiện. Ở liều uống từ 2500 đến 4500 mg/kg zalcitabine gây rạn nứt (clastogène) trong các test trên vi nhân (micronucleus) ở chuột.

Khả năng sinh sản :

Khả năng thụ tinh và sinh sản đã được đánh giá ở chuột cống ở những nồng độ trong huyết tương cao, theo giá trị của diện tích dưới đường cong, cho đến gấp 2142 lần nồng độ đạt được ở người khi dùng liều điều trị tối đa khuyến cáo. Không một tác dụng ngoại ý nào được ghi nhận ở những nồng độ này trên khả năng thụ thai và sinh sản. Ở liều cao hơn, được ghi nhận có khả năng gây chết phôi và gây quái thai. Ở liều thấp hơn (nồng độ trong huyết tương tương ứng với 485 lần nồng độ đạt được ở người khi dùng liều điều trị tối đa khuyến cáo), tỉ lệ gây độc tính trên phôi rất thấp và không có tác dụng gây quái thai.

### **CHỈ ĐỊNH**

Hivid (zalcitabine) được chỉ định đơn liệu pháp ở người lớn bị nhiễm VIH, ở giai đoạn phát bệnh và có biểu hiện không dung nạp zidovudine hoặc thất bại khi điều trị với zidovudine.

Sự không dung nạp về máu có liên quan đến zidovudine được định nghĩa như sau :

- giảm hàm lượng hémoglobine ít nhất 2 g/100 ml hoặc nồng độ tổng cộng của hémoglobine thấp hơn 8,5 g/100 ml.
- giảm bạch cầu trung tính ít nhất 200 tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc nồng độ tổng cộng dưới 750 tế bào/mm<sup>3</sup>.

Sự không dung nạp trên lâm sàng bao gồm hoặc có tổn thương cơ với tăng các enzyme ở cơ, giảm khi ngưng zidovudine, hoặc có các triệu chứng trên đường tiêu hóa, hoặc xuất hiện tất cả các triệu chứng lâm sàng khác đã biết có liên quan đến zidovudine.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Hivid bị chống chỉ định ở bệnh nhân đã biết bị quá mẫn với một trong các thành phần của viên thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tính dung nạp của Hivid chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 13 tuổi và ở bệnh nhân bị nhiễm VIH nhưng không có triệu chứng.

Bệnh thần kinh ngoại biên :

Biểu hiện ngộ độc chính của Hivid trên lâm sàng là gây các bệnh thần kinh ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên có liên quan đến Hivid là bệnh thần kinh cảm giác-vận động được đặc trưng ban đầu bởi sự đờ đẫn và loạn cảm giác kiểu cảm giác rât bông ở các đầu ngón. Sau đó là

các cảm giác đau nhói cấp tính hoặc có cảm giác rát bỏng kéo dài và trầm trọng nếu không ngưng dùng thuốc. Bệnh thần kinh có thể tiến triển theo hướng gây các cơn đau nặng cần phải dùng đến các dẫn xuất opium để làm dịu, và có thể không hồi phục được, nhất là nếu không ngưng sớm Hivid. Ở một vài bệnh nhân, các triệu chứng bệnh thần kinh có thể tiếp tục và tiến triển thêm trong một thời gian mặc dầu đã ngưng dùng Hivid. Nếu Hivid được ngưng sớm, bệnh thần kinh thường thường sẽ được hồi phục từ từ.

Nên khuyên bệnh nhân nếu đã có biểu hiện của bệnh thần kinh từ trung bình đến nặng với các triệu chứng kèm theo các dấu hiệu cụ thể, nên tránh mọi sự điều trị bằng Hivid.

Hivid phải được sử dụng thật thận trọng ở những bệnh nhân đã có một bệnh lý thần kinh ngoại biên trước đó. Hivid cũng phải được sử dụng thật thận trọng ở những bệnh nhân có hàm lượng CD4 thấp ( $CD4 < 50$  tế bào/ $mm^3$ ) do có nguy cơ cao phát triển các bệnh thần kinh ngoại biên khi điều trị bệnh Hivid. Nên đặc biệt theo dõi ở những bệnh nhân này.

Viêm tụy :

Viêm tụy gây tử vong đã được quan sát khi điều trị bằng Hivid. Viêm tụy là một biến chứng ít xảy ra hơn khi điều trị bằng Hivid với tỉ lệ dưới 1% bệnh nhân. Tăng amylase huyết cũng xảy ra (nguyên nhân lẫn lộn) với tỉ lệ dưới 1%.

Phải thận trọng khi sử dụng Hivid cho bệnh nhân đã có tiền sử bị viêm tụy hoặc có yếu tố gây nguy cơ làm tăng khả năng bị viêm tụy.

Bệnh nhân có tiền sử bị viêm tụy hoặc tăng amylase huyết phải được theo dõi thật thận trọng khi điều trị bằng Hivid. Phải ngưng việc điều trị nếu amylase huyết tăng cao với loạn đường huyết, tăng triglycéride, giảm calci huyết hoặc các thông số khác cho thấy sắp xảy ra viêm tụy, cho đến khi đặt được chẩn đoán lâm sàng. Việc điều trị bằng Hivid cũng phải được gián đoạn nếu dùng chung với một thuốc khác có thể gây viêm tụy (chẳng hạn pentamidine đường tĩnh mạch).

Sử dụng Hivid trở lại sau khi đã loại trừ chứng viêm tụy. Nếu xảy ra viêm tụy khi điều trị bằng Hivid, cần ngưng vĩnh viễn Hivid ở những bệnh nhân này.

Các biểu hiện độc tính nghiêm trọng khác :

Một vài trường hợp ít gặp loét thực quản và phản ứng quá mẫn (phản ứng phản vệ, nổi mề đay không có các dấu hiệu khác của phản vệ) đã được mô tả ở bệnh nhân được điều trị bằng Hivid. Cần xem xét khả năng phải ngưng tạm thời Hivid nếu chứng loét thực quản không đáp ứng với những điều trị chuyên biệt được sử dụng nhằm loại các nguyên nhân gây bệnh cơ hội.

Một vài trường hợp ít gặp bệnh lý cơ tim và suy tim sung huyết đã được quan sát ở bệnh nhân được trị bằng Hivid. Hivid phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh lý cơ tim và suy tim sung huyết.

Những trường hợp hiếm gây nhiễm toan acide lactique khi không có giảm oxy huyết cũng như những trường hợp hiếm gây chứng gan to nghiêm trọng với nhiễm mỡ đã được báo cáo khi điều trị bằng các chất tương tự nucléoside (zidovudine, zalcitabine). Các tình huống này có thể

đe dọa đến tiên lượng sống còn.

Mặt khác, những trường hợp suy gan phối hợp với viêm gan siêu vi B tiềm ẩn khi điều trị bằng Hivid cũng đã được ghi nhận.

Do đó, việc điều trị bằng Hivid phải được thận trọng ở bệnh nhân đã bị bệnh gan trước đó, có các bất thường về men gan, có tiền sử nghiện rượu hoặc viêm gan. Việc điều trị bằng Hivid phải được gián đoạn hoặc ngưng vĩnh viễn, do thận trọng, trong những trường hợp sau : nặng lên các kết quả về test chức năng gan, gan nhiễm mỡ, gan to tiến triển, nhiễm toan acide lactique không giải thích được.

Thông tin cho bệnh nhân :

Bệnh nhân phải được thông báo rằng Hivid không thể chữa khỏi nhiễm trùng do VIH, rằng họ vẫn có thể bị những bệnh có liên quan đến nhiễm trùng do VIH ở giai đoạn phát bệnh, chủ yếu là các nhiễm trùng cơ hội, và rằng Hivid không được chứng minh làm giảm được mức độ và tần suất xảy ra các bệnh này.

Rất khó phân biệt được sự xuất hiện của một vài triệu chứng là nguyên nhân do tác dụng ngoại ý của thuốc hay do biểu hiện của một bệnh tiềm ẩn, bệnh nhân cần báo cho bác sĩ tất cả những biến chuyển của tình trạng bệnh của mình.

Bệnh nhân cần biết rằng khi sử dụng Hivid hoặc các thuốc kháng rétrovirus khác cũng phải luôn áp dụng các biện pháp ngăn ngừa lây lan VIH.

Cần giải thích cho bệnh nhân về những triệu chứng đầu tiên của bệnh thần kinh ngoại biên và viêm tụy và yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu có xảy ra các triệu chứng này. Vì sự phát triển của bệnh thần kinh ngoại biên có liên quan đến liều, bệnh nhân cần tuân thủ về chế độ liều lượng đã được chỉ định với Hivid.

Khi điều trị bằng Hivid, phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Các tình huống lâm sàng đặc biệt :

Suy thận :

Tính dung nạp và hiệu lực của Hivid không được thiết lập ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan :

Bệnh nhân đã bị bệnh gan trước đó hoặc có tiền sử bị nghiện rượu, dùng Hivid có thể làm nặng thêm các rối loạn chức năng gan.

Trong nhi khoa :

Tính dung nạp và hiệu lực của Hivid chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 13 tuổi.

### **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại của Hivid trên phụ nữ mang thai hiện chưa được xác nhận. Tác dụng gây quái thai của zalcitabine đã được ghi nhận trên súc vật ở mức rất cao ; tuy nhiên các nghiên cứu thực nghiệm không đủ để đánh giá tính vô hại trên sự sinh sản, trên sự phát triển của phôi hoặc của bào thai, trên tiến trình của sự mang thai và trên sự phát triển cận và sau khi sanh.

Hivid chỉ được sử dụng cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích mong đợi cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, khi điều trị bằng Hivid phải áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Người ta không biết rằng zalcitabine có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có rất nhiều các thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và do zalcitabine tiềm tàng nhiều tác dụng ngoại ý cho trẻ bú sữa mẹ, nên quyết định hoặc ngưng cho con bú hoặc ngưng điều trị, tuy nhiên cần lưu ý đến tầm quan trọng của việc điều trị đối với người mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Phối hợp Hivid với các thuốc có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên, nếu có thể, cần nên tránh. Các thuốc có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên bao gồm : chloramphénicol, cisplatine, dapson, disulfirame, éthionamide, glutéthimide, vàng, hydralazine, iodoquinol, isoniazide, métronidazole, nitrofurantoine, phénytoine, ribavirine và vincristine.

Phối hợp Hivid và didanosine không được khuyến cáo.

Các thuốc như amphotéricine, foscarnet và aminoside có thể tăng nguy cơ gây các bệnh thần kinh ngoại biên và các tác dụng phụ của Hivid bằng cách ảnh hưởng lên sự thanh thải của zalcitabine ở thận.

Trường hợp dùng một trong các thuốc này với Hivid, cần theo dõi lâm sàng và sinh học thường xuyên và điều chỉnh liều nếu có thay đổi chức năng thận đáng kể.

Việc điều trị bằng Hivid phải được gián đoạn khi cần dùng một thuốc có khả năng gây viêm tụy. Đã có báo cáo về trường hợp bị tử vong do viêm tụy đột ngột có liên quan đến sử dụng Hivid và pentamidine đường tĩnh mạch : trường hợp điều trị một bệnh phổi do Pneumocystis carinii bằng pentamidine đường tĩnh mạch, phải ngưng điều trị bằng Hivid (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý chính là bệnh thần kinh ngoại biên, chiếm 20-30% trường hợp (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Các tác dụng ngoại ý khác thường được báo cáo (> 3%), bao gồm :

- ống tiêu hóa : loét miệng (7,8%), khó nuốt, chán ăn, tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, táo bón ;
- da và các phần phụ : phát ban, ngứa, vẩy mề hôi ;
- hệ thần kinh trung ương và ngoại biên : nhức đầu, chóng mặt ;
- hệ vận động : đau cơ, đau khớp ;
- các dấu hiệu tổng quát : giảm cân, mệt mỏi, sốt, rét run, đau ngực ;
- đường hô hấp : viêm hầu ;
- các tác dụng ngoại ý trên kết quả sinh học : thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa éosine, giảm tiểu cầu, tăng TGP, tăng TGO, tăng phosphate kiềm.

Các tác dụng ngoại ý ít gặp hơn hoặc hiếm hơn (< 3%) được báo cáo, bao gồm :

- các dấu hiệu tổng quát : suy nhược, đau đớn, đau sau xương ức, bất ổn, phù nề ;
- hệ tim mạch : cao huyết áp, đánh trống ngực, ngất, rung nhĩ, nhịp tim nhanh, bệnh cơ tim ;
- ống tiêu hóa : khô miệng, loét thực quản, khó tiêu, viêm lưỡi, đau thực quản, đau trực tràng, trĩ, loét trực tràng, đầy hơi, loét lưỡi, tăng thể tích bụng, bất thường ở nướu răng, viêm miệng, ợ hơi, viêm bao tử, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm tụy, tăng thể tích các tuyến nước bọt, vàng da, viêm thực quản ;
- gan : tổn thương tế bào gan, viêm gan, bất thường các chức năng gan ;
- hệ vận động : đau vai, vọp bẻ ở chân, đau bàn chân, đau cánh tay, viêm khớp, bệnh khớp, lạnh ở các đầu chi, đau ở cổ tay, viêm cơ ;
- hệ thần kinh : tăng trương lực, run rẩy (chủ yếu ở bàn tay), rung cơ cục bộ, co giật, mất điều hòa, bất thường trong sự phối hợp các động tác, dị cảm Bell, khó phát âm, tăng động, nhức nửa đầu, đau thần kinh, viêm thần kinh, trạng thái mê mẩn, chóng mặt ;
- tâm thần : lẫn lộn, khó khăn trong sự tập trung, mất trí nhớ, mất ngủ, ngủ gà, trầm cảm, kích động, mất nhân cách, xúc cảm không ổn định, cáu gắt, lo âu, sáng khoái, lập dị, sa sút trí tuệ ;
- hệ hô hấp : ho, khó thở, tím tái ;
- da : viêm da, rụng tóc, nổi mề đay, ban da dạng sần, tổn thương ở da, mụn trứng cá, phát ban có bọt nước, phản ứng vận mạch ;
- cơ quan cảm giác : hồng vị giác, khô mắt, bất thường thị giác, đau mắt, mất thính lực ở mắt, ù tai, điếc, loạn khứu giác ;
- đường niệu : đi tiểu nhiều lần, bất thường chức năng thận, suy thận cấp tính, u nang ở thận, bệnh goutte, bệnh thận do ngộ độc, đa niệu, sỏi thận, tăng urê huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :** liều khuyến cáo đối với Hivid là 0,75 mg bằng đường uống mỗi 8 giờ (ứng với liều hàng ngày là 2,25 mg).

Theo dõi bệnh nhân :

Đếm công thức máu và làm bilan sinh học thường xuyên. Theo dõi amylase huyết ở bệnh nhân có tiền sử bị tăng amylase huyết, viêm tụy hoặc uống nhiều rượu, cũng như ở bệnh nhân truyền các chất dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch hoặc ở bệnh nhân có biểu hiện có nguy cơ bị viêm tụy. Nên tập trung theo dõi và phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh thần kinh ngoại biên, đặc biệt ở bệnh nhân có tỉ lệ CD4 thấp là đối tượng có nguy cơ bị bệnh thần kinh ngoại biên cao khi điều trị bằng zalcitabine.

**Suy thận và suy gan :** chưa đủ kinh nghiệm để đề nghị việc điều chỉnh liều ; trẻ em dưới 13 tuổi cũng tương tự.

### **QUÁ LIỀU**

Cấp tính :

Kinh nghiệm còn rất hạn chế trong trường hợp bị quá liều Hivid cấp tính ; các hậu quả cũng

không được biết. Không có thuốc giải độc chuyên biệt. Người ta cũng không biết rằng zalcitabine có được loại qua biện pháp thẩm tách phúc mạc hay thẩm phân máu không.

Mẫn tính :

Trong các nghiên cứu ban đầu trong đó zalcitabine được dùng với liều cao gấp 25 lần (0,25 mg mỗi 8 giờ) so với liều khuyến cáo, một bệnh nhân đã phải ngưng dùng Hivid sau 1,5 tuần do bị phát ban và sốt.

Trong các nghiên cứu đầu tiên ở pha I, tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng Hivid với liều khoảng gấp 6 lần liều khuyến cáo hiện nay bị bệnh thần kinh ngoại biên sau 10 tuần, 80% bệnh nhân nhận liều gấp đôi khuyến cáo hiện nay đều bị bệnh thần kinh ngoại biên sau 12 tuần.

## 253. HOLOXAN

ASTA MEDICA

c/o ZUELLIG

bột pha tiêm 1 g : hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Ifosfamide	1 g

### CHỈ ĐỊNH

Chỉ có các bác sĩ có kinh nghiệm về Ung thư học mới ghi đơn chỉ định dùng Holoxan. Thuốc được chỉ định dùng trong các trường hợp u ác tính không thể mổ được mà nhạy với ifosfamide, như carcinoma buồng trứng, u tinh hoàn, sarcoma mô mềm, ung thư vú, carcinoma tụy, u thận dạng mô thượng thận, carcinoma nội mạc tử cung, lymphomas ác tính.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Holoxan bị chống chỉ định trong những trường hợp :

- Được biết có quá mẫn cảm với ifosfamide.
- Chức năng tủy xương bị suy giảm trầm trọng (đặc biệt ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc độc tế bào và/hoặc xạ trị).
- Nhiễm trùng hoạt động.
- Suy chức năng thận và/hoặc tắc nghẽn đường tiểu.
- Viêm bàng quang.
- Có thai và cho con bú (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).



## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trong quá trình điều trị với Holoxan, nếu viêm bàng quang kèm tiểu máu vi thể hay đại thể xuất hiện, nên ngưng điều trị Holoxan cho đến khi bình thường hóa nước tiểu.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trước khi bắt đầu điều trị, cần loại trừ hay điều chỉnh các tắc nghẽn đường tiểu, viêm bàng quang, nhiễm trùng và rối loạn điện giải.

Nói chung, Holoxan cũng giống như các thuốc kim tế bào khác, cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân lớn tuổi và ở những bệnh nhân đã được xạ trị trước đó.

Cũng cần thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có hệ miễn dịch suy yếu, như bệnh nhân đái tháo đường, suy gan hay suy thận mãn.

Những bệnh nhân bị di căn não, có triệu chứng não và/hoặc bị suy giảm chức năng thận phải được theo dõi chặt chẽ.

Các biện pháp và/hoặc các xét nghiệm sau được chỉ định làm để hạn chế hay làm giảm bớt các tác dụng bất lợi :

- Dùng thuốc chống ói kịp thời.
- Xét nghiệm công thức máu đều đặn.
- Kiểm tra đều đặn các thông số chức năng thận.
- Kiểm tra đều đặn xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu và cặn lắng nước tiểu.

Trong trường hợp tổn thương gan hay thận trước khi bắt đầu điều trị, việc sử dụng Holoxan phải được cân nhắc trên từng bệnh nhân. Người ta khuyến cáo các bệnh nhân này khi được điều trị với Holoxan cần phải được theo dõi thường xuyên hơn.

Phải kiểm tra đều đặn đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường để điều chỉnh việc điều trị kịp thời.

Nhất thiết phải bảo đảm bài niệu thỏa đáng.

Sốt và/hoặc giảm bạch cầu nặng đòi hỏi phải điều trị dự phòng bằng kháng sinh và/hoặc kháng nấm.

Cần lưu ý vệ sinh răng miệng kỹ càng.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc :

Holoxan có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc của bệnh nhân. Điều này có thể xảy ra do ảnh hưởng trực tiếp của bệnh não do dùng thuốc hay do ảnh hưởng gián tiếp của buồn nôn và ói, đặc biệt là khi có sử dụng đồng thời các thuốc có tác động lên thần kinh trung ương hay rượu.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Trong trường hợp phải chỉ định dùng thuốc vì sự sống còn của bệnh nhân ngay trong 3 tháng đầu của thai kỳ, cần phải đi khám để xem xét có cần thiết phải phá thai hay không.

Sau 3 tháng đầu của thai kỳ, nếu điều trị không thể trì hoãn được và bệnh nhân vẫn mong muốn giữ thai, có thể tiến hành hóa trị liệu sau khi thông báo cho bệnh nhân nguy cơ sinh quái

thai có thể có dù ít.

Các bà mẹ không được cho con bú trong lúc điều trị với Holoxan.

Các biện pháp ngừa thai :

Ifosfamide có thể gây ra các dị dạng bẩm sinh. Không nên có thai trong thời gian điều trị thuốc.

Nam giới điều trị với Holoxan phải được thông báo về việc dự trữ tinh trùng trước khi điều trị.

Phụ nữ không nên mang thai trong lúc điều trị. Nếu vẫn mang thai trong thời gian điều trị thuốc, bệnh nhân nên đi khám di truyền học. Thời gian ngừa thai sau khi kết thúc hóa trị liệu phụ thuộc vào tiên lượng của bệnh tiên phát và phụ thuộc vào mức độ mong muốn có con của bệnh nhân. Nên đi khám về di truyền học.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Độc tính lên tủy xương có thể tăng lên do sự tương tác với các thuốc kìm tế bào khác hay với xạ trị. Ifosfamide có thể làm tăng phản ứng da với tia xạ.

Cho trước đó hay sử dụng đồng thời các thuốc độc đối với thận như cisplatin, aminoglycosides, acyclovir hay amphotericin B có thể làm tăng tác dụng độc đối với thận của ifosfamide cũng như các tác dụng độc đối với huyết học và thần kinh (trung ương).

Do tác dụng ức chế miễn dịch của ifosfamide, có thể có sự giảm đáp ứng với thuốc chủng ngừa. Chủng ngừa virus sống có thể gây ra tổn thương do chủng ngừa.

Sử dụng đồng thời ifosfamide có thể làm tăng tác dụng kháng đông của warfarin và do đó làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Giống như cyclophosphamide, tác tương tác sau có thể xảy ra :

- Tác động ức chế tủy có thể bị tăng lên do dùng đồng thời allopurinol hay hydrochlorothiazide.
- Hiệu quả và tác dụng độc có thể tăng lên do dùng đồng thời chlorpromazin, triiodothyronine hay thuốc ức chế aldehyde dehydrogenase như disulfiram.
- Việc điều trị thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các sulfonylurea.
- Điều trị trước đó hay đồng thời với phenobarbital, phenytoin hay chloral hydrate ảnh hưởng đến khả năng dẫn nhập men gan qua ty thể và do đó làm chuyển hóa nhanh hơn ifosfamide.
- Việc điều trị thuốc này có thể làm tăng nhanh tác dụng dẫn cơ của suxamethonium.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bệnh nhân điều trị với Holoxan có thể gặp các tác dụng phụ sau :

Ức chế tủy xương :

Các mức độ ức chế tủy xương khác nhau có thể xảy ra (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu), phụ thuộc vào liều. Thường cần phải lưu ý đến giảm bạch cầu kèm nguy cơ nhiễm trùng đe dọa sự sống và giảm tiểu cầu kèm nguy cơ xuất huyết. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường giảm thấp nhất vào 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị và hồi phục trong vòng 3 đến 4 tuần. Việc phối hợp điều trị với các thuốc ức chế tủy khác có thể cần phải điều chỉnh liều. Điều trị cao một lần thường dẫn đến giảm bạch cầu nhiều hơn là chế độ điều trị phân liều nhỏ. Ở các bệnh nhân đã được điều trị từ trước (bằng hóa trị và/hoặc xạ trị) hay ở các bệnh nhân có kèm suy

chức năng thận, có thể bị ức chế tùy nặng nề hơn. Điều trị với ifosfamide cũng như với các thuốc kìm tế bào khác, cần phải làm công thức máu trước mỗi đợt hóa trị cũng như trong khoảng thời gian giữa các đợt điều trị. Tùy theo kết quả xét nghiệm máu mà sẽ có điều chỉnh liều cho thích hợp (xem bảng)

Lưu ý : Hướng dẫn giảm liều trong ức chế tùy

Số lượng bạch cầu	Số lượng tiểu cầu	
> 4000	> 100.000	100% liều dự định
4000-2500	100.000-50.000	50% liều dự định
< 2500	< 50.000	Hoãn điều trị cho đến khi công thức máu về bình thường hay hướng quyết định tùy từng bệnh nhân

Độc tính lên thận và đường tiểu :

Viêm bàng quang xuất huyết (tiểu máu vi thể và đại thể) là biến chứng thường gặp, phụ thuộc vào liều ifosfamide sử dụng.

Lưu ý : Liều phân nhỏ, bù nước đầy đủ, duy trì bằng nước điện giải và đặc biệt là dùng kèm thêm mesna (Uromitexan) có thể làm giảm đáng kể tần suất và mức độ nặng của viêm bàng quang xuất huyết.

Các rối loạn chức năng thận kèm tăng creatinine trong huyết thanh, giảm độ thanh lọc creatinine và tiểu đạm thỉnh thoảng có xảy ra, hay thường gặp hơn là các rối loạn chức năng ống thận kèm tăng acid amin trong nước tiểu, tiểu phosphate, toan hóa hay tiểu đạm. Các bệnh thận nặng hiếm gặp. Các yếu tố nguy cơ có thể có của rối loạn chức năng cầu thận là dùng thuốc liều cao và điều trị thêm các thuốc chứa platinum. Các yếu tố nguy cơ của rối loạn chức năng ống thận là cắt bỏ thận trước đó, điều trị thêm các thuốc chứa platinum hay xạ trị đồng thời vùng bụng gồm cả hai thận hay là một thận còn lại. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng gây độc cho thận như aminoglycosides, acyclovir hay amphotericin B. Các thuốc này không làm tăng rối loạn ống thận, nhưng có thể gây ra suy giảm hơn nữa chức năng cầu thận.

Trong các trường hợp hiếm, các bệnh nhân bị rối loạn ống thận mãn tính có thể có hội chứng Fanconi dẫn đến bệnh còi xương hay nhuyễn xương ở người lớn. Các yếu tố mở đường là liều

thuốc tích tụ cao và nhỏ tuổi (đặc biệt là dưới 3 tuổi). Do đó, chức năng cầu thận và ống thận phải được đánh giá và kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị, trong và sau khi điều trị.

Trong quá trình điều trị lâu dài với ifosfamide, cần thiết phải có bài niệu đầy đủ và kiểm tra đầy đủ chức năng thận. Điều này phải được áp dụng đặc biệt ở trẻ em. Trong trường hợp đã có bệnh thận, nếu vẫn phải tiếp tục điều trị với ifosfamide thì tổn thương thận bất hồi phục có thể xảy ra. Khi đó, đòi hỏi phải có sự đánh giá thận trọng giữa nguy cơ và lợi ích của việc dùng thuốc.

Cũng cần phải thận trọng ở bệnh nhân đã bị cắt thận một bên, những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương và ở bệnh nhân đã được điều trị trước đó với những thuốc độc cho thận (như cisplatin). Ở các bệnh nhân này, tần suất và độ nặng của độc tính đối với tủy-thận và não sẽ tăng lên.

Hệ thần kinh trung ương :

Trong 10-20% trường hợp, bệnh não xảy ra và phát triển trong vòng vài giờ đến vài ngày sau khi bắt đầu điều trị. Yếu tố nguy cơ gồm tình trạng sức khỏe kém, tổn thương chức năng thận (creatinin > 1,5 mg/dl), điều trị trước đó bằng các thuốc độc đối với thận (như cisplatin) và tắc nghẽn sau thận (như các khối u vùng chậu). Các yếu tố nguy cơ khác có thể có là lớn tuổi, tiền căn nghiện rượu, albumin hay hydrogen carbonate huyết thấp, rối loạn chức năng gan hay điều trị đồng thời các thuốc chống nôn ói với liều cao. Triệu chứng phổ biến nhất của bệnh não là tình trạng buồn ngủ có thể tiến triển tới ngủ gà và hôn mê. Các triệu chứng khác có thể là yếu mệt, hay quên, loạn thần trầm cảm, mất định hướng, vật vã, lú lẫn, ảo giác, triệu chứng tiểu não, tiểu không tự chủ và co giật. Các bệnh não thường có thể hồi phục và tự biến mất trong vòng vài ngày sau liều ifosfamide cuối. Diễn tiến nặng hiếm gặp, và tử vong chỉ thấy trong các trường hợp riêng lẻ có liên quan với việc dùng thuốc liều rất cao. Với chế độ điều trị phân liều nhỏ, các bệnh não ít gặp hơn và ít nặng hơn.

Lưu ý : Do độc tính trên hệ thần kinh trung ương của ifosfamide, bệnh nhân phải được theo dõi kỹ. Trong trường hợp có biến cố bệnh não, phải ngưng điều trị với ifosfamide và không được điều trị trở lại. Trong trường hợp có bệnh não do ifosfamide, nếu được nên ngưng dùng các thuốc có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương (như thuốc chống nôn, thuốc an thần, gây ngủ hay kháng histamine) hoặc phải dùng với thận trọng đặc biệt.

Các tác dụng phụ khác :

Buồn nôn và ói mửa là các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều. Các dạng trung bình đến nặng có thể thấy trong khoảng 50% trường hợp. Một tác dụng phụ thường gặp khác là rụng tóc có thể hồi phục được, xảy ra trong 100% bệnh nhân, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị. Do tác động của cơ chế alkyl hóa, Holoxan có thể gây ra tổn thương phần nào bất hồi phục sự tạo tinh trùng hay giảm tinh trùng kéo dài, còn trên phụ nữ là gây rối loạn phóng noãn bất hồi phục, ít gặp hơn, dẫn đến vô kinh và giảm nồng độ nội tiết tố sinh dục nữ.

Ngoài ra, có thể có :

- Xơ hóa phổi mô kẽ mãn tính trong một số trường hợp riêng lẻ. Phù phổi do cơ chế dị ứng - độc tính được báo cáo trong một số trường hợp.
- SIADH (hội chứng bài tiết ADH không thích ứng, hội chứng Schwartz-Bartter) kèm hạ Natri máu và ứ nước gặp trong một số ca riêng lẻ. Hạ kali máu được ghi nhận trong một số ca.
- Viêm tụy được ghi nhận trong một số trường hợp riêng lẻ.
- Viêm da và viêm niêm mạc hiếm gặp.
- Phản ứng quá mẫn cảm hiếm gặp, có một số trường hợp riêng lẻ dẫn đến choáng.
- Giảm thị lực và có cơn chóng mặt trong một số trường hợp hiếm.

Tăng men gan và/hoặc nồng độ bilirubin thỉnh thoảng cũng có thể xảy ra. Chán ăn, tiêu chảy, táo bón, viêm tĩnh mạch hay sốt có thể gặp nhưng hiếm hơn. Bệnh đa dây thần kinh, viêm phổi, giảm thị lực hay tăng phản ứng với tia xạ cũng thấy riêng lẻ. Có các báo cáo ghi nhận có loạn nhịp trên thất hay loạn nhịp thất, thay đổi đoạn ST và suy tim sau khi dùng ifosfamide liều rất cao và/hoặc sau khi đã điều trị trước đó hay điều trị đồng thời với anthracyclines. Trong tình huống này, một lần nữa cần nhấn mạnh sự cần thiết phải theo dõi đều đặn điện giải, và đặc biệt thận trọng khi điều trị các bệnh nhân có tiền sử bệnh tim. Như điều trị thuốc độc tế bào nói chung, đặc biệt là các thuốc alkyl hóa, điều trị ifosfamide có nguy cơ bị các u bướu thứ phát như là di chứng muộn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ có các bác sĩ có kinh nghiệm điều trị trong khoa ung thư mới được ghi đơn điều trị thuốc này. Liều phải được điều chỉnh thích ứng cho từng bệnh nhân. Trong điều trị một thuốc ở người lớn, cách điều trị phổ biến nhất được dựa trên việc phân thành liều nhỏ. Khi không có đơn chỉ định riêng cho từng cá nhân, các khuyến cáo sau có thể dùng như là nguyên tắc chỉ đạo.

Thông thường, Holoxan được cho tiêm tĩnh mạch các phân liều 1,2-2,4 g/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể (cho đến 60 mg/kg thể trọng) hàng ngày trong 5 ngày liên tiếp (thời gian truyền khoảng 30-120 phút, phụ thuộc vào thể tích). Holoxan cũng có thể được cho liều cao duy nhất thường là truyền kéo dài 24 giờ. Liều thông thường là 5 g/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể (125 mg/kg thể trọng) và không được vượt quá 8 g/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể (200 mg/kg thể trọng) cho mỗi đợt. Liều cao duy nhất có thể gây ra độc tính cao hơn đối với huyết học, thận-niệu và thần kinh trung ương.

Cần cẩn thận bảo đảm nồng độ ifosfamide của dung dịch không được vượt quá 4%.

Trong điều trị phối hợp với các thuốc kìm tế bào khác, liều phải được điều chỉnh cho thích ứng với kiểu phác đồ điều trị.

Lưu ý :

Do có độc tính lên hệ niệu, trên nguyên tắc ifosfamide nên được dùng phối hợp với mesna. Các độc tính khác và hiệu quả của ifosfamide không bị mesna làm ảnh hưởng. Nếu viêm bàng quang kèm tiểu máu vi thể và đại thể xuất hiện trong quá trình điều trị, nên ngưng trị liệu cho đến khi bệnh nhân được hồi phục.

Do hiệu quả kìm tế bào của ifosfamide xảy ra chỉ sau khi được hoạt hóa ở gan, sẽ không có nguy

hiểm làm tổn thương mô khi dùng thuốc không phải bằng đường tĩnh mạch.

Cách cho thuốc và thời gian điều trị :

Các đợt điều trị có thể được lặp lại mỗi 3-4 tuần. Khoảng cách giữa các đợt sẽ phụ thuộc vào công thức máu và vào sự hồi phục khỏi các phản ứng bất lợi và tác dụng phụ.

Nên duy trì thuốc bảo vệ đường niệu mesna (Uroprotector, Uromitexan) như đã hướng dẫn.

Cần xét nghiệm đều đặn công thức máu, chức năng thận, tổng phân tích nước tiểu và cấy lắng nước tiểu.

Cần chỉ định dùng thuốc chống nôn ói kịp thời, qua đó lưu ý ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương khi dùng phối hợp với Holoxan.

Pha chế dung dịch tiêm :

Việc sử dụng Holoxan phải luôn luôn có sự an toàn cần trọng như trong sử dụng các thuốc độc tế bào khác.

Để pha chế dung dịch tiêm đẳng trương 4%, thêm nước để tiêm vào nguyên chất với tỷ lệ 1 g thuốc bột Holoxan pha trong 25 ml nước cất pha tiêm.

Thuốc sẽ hòa tan nhanh nếu lắc mạnh lọ thuốc 0,5 đến 1 phút sau khi thêm nước để tiêm vào.

Nếu thuốc không hòa tan ngay và hoàn toàn, nên để dựng đứng lọ thuốc trong vài phút. Dung

dịch pha chế có thể giữ được khoảng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ không quá 8°C (trong tủ lạnh). Dung dịch Holoxan để truyền tĩnh mạch trong một thời gian ngắn (khoảng 30-120 phút)

được pha chế bằng cách pha dung dịch trên với 250 ml dung dịch Ringer hay dung dịch glucose 5% hay nước muối sinh lý. Để truyền lâu hơn trong 1 đến 2 giờ, nên pha loãng với 500 ml dung dịch Ringer hay dung dịch glucose 5% hay nước muối sinh lý. Để truyền liên tục 24 giờ liều cao Holoxan, dung dịch Holoxan pha chế, chẳng hạn 5 g/m<sup>2</sup>, phải được pha loãng với 3 lít dung dịch glucose 5% và/hoặc nước muối sinh lý.

**Lưu ý đặc biệt :**

Do tác động alkyl hóa, ifosfamide là một chất gây đột biến và cũng có khả năng gây ra ung thư.

Do đó, cần tránh tiếp xúc với da và niêm mạc.

**BẢO QUẢN**

Holoxan không được bảo quản trên +25°C.

Holoxan không được sử dụng sau thời hạn dùng được ghi trên bao bì.

Dung dịch đã pha chế phải được sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi pha chế (không được lưu trữ trên +8°C).

Để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em.

ASTA MEDICA

c/o ZUELLIG

Dung dịch tiêm 300 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 10 ống, 50 ống.

Viên nén 120 mg : hộp 50 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 5 ml thuốc tiêm	
Fosfestrol tetrasodium	300 mg

cho 1 viên	
Fosfestrol tetrasodium	120 mg

#### DƯỢC LỰC

Fosfestrol (muối diethylstilboestrol diphosphate tetrasodium, DESPP) có thể được xem như là dạng vận chuyển tan trong nước của oestrogen tổng hợp diethylstilboestrol (DES), chất này được chuyển thành dạng hoạt động nhờ sự phân tích men của nhóm acid phosphoric qua phosphatase acid.

Dùng oestrogen cho đàn ông dẫn đến cơ chế hồi lưu âm tính (vẫn chưa được hiểu hoàn toàn) trực hạ đồi - tuyến yên - sinh dục, có thể qua đường tương tác với các thụ thể androgen - làm giảm bài tiết LH ở tuyến yên và giảm sản xuất testosterone. Nồng độ testosterone giảm tới mức được thấy sau khi thiếu. Ngoài ra còn có sự can thiệp trực tiếp vào việc sản xuất ra androgen từ tinh hoàn. Oestrogen cũng gây ra tăng nồng độ prolactin và các globulin kết hợp với hormon sinh dục trong huyết thanh dẫn đến sự chuyển dịch về phía testosteron bất hoạt. Các thay đổi cũng xảy ra trong việc phân tách steroid ở gan, trong hệ thống võng nội mô và tình trạng miễn dịch.

Ngoài các đặc tính về nội tiết, fosfestrol và các chuyển hóa chất của nó DES monophosphate và DES đã cho thấy có tác dụng độc tế bào đáng kể trong nhiều loại mô bươu. Liều trung bình có hiệu quả tác dụng độc tế bào trực tiếp và hiệu quả chống gián phân là khoảng 0,5 mg/ml DES. Trong mô tiền liệt tuyến DES ức chế hoạt tính của DNA polymerase và có tác dụng ức chế tổng hợp DNA và RNA.

#### Độc tính :

LD<sub>50</sub> (tiêm tĩnh mạch) là 300 mg/kg ở chuột nhắt, 340 mg/kg ở chuột và 570 mg/kg ở thỏ.

Ở thỏ, tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 100 mg/kg diethylstilboestrol diphosphate không gây ra

triệu chứng độc nào hay thay đổi gì trên công thức máu (bao gồm cả số lượng tiểu cầu). Ở chó cũng vậy, không thấy độc tính sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 50 mg/kg diethylstilboestrol diphosphate.

Trong các thử nghiệm về độc tính lên các chủng động vật, sử dụng tiêm DES được dung nạp tốt ở tại chỗ lẫn toàn thân. Dùng 200 mg/kg tiêm dưới da hàng ngày ở chuột trong 20 ngày không gây ra tổn thương cơ quan nào.

Ở chuột nhất, diethylstilboestrol gây ra sự hình thành các tế bào phân chia không điển hình ở tủy xương và phổi. Liều fosfestrol đến 300 mg/kg gây ra đột biến chỉ ở tinh trùng. Ở liều 600 mg/kg fosfestrol gây ra đột biến trội có thể tử vong. Các nghiên cứu in vivo ở tế bào tủy xương cho thấy có sự tăng sai lệch nhiễm sắc thể phụ thuộc liều, đặc biệt là ở chuột cái. Tổn thương tiêu sắc và xóa bỏ tiêu sắc cũng thường gặp hơn ở các con vật cái ở liều 100 mg/kg.

Do đó diethylstilboestrol có khả năng có độc tính di truyền.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các chuyển hóa chất chính của fosfestrol là DES monophosphate, DES, và các dạng liên hợp DES monoglucuronide, DES monosulphate và DES glucuronide sulphate.

Sau khi cho tiêm tĩnh mạch, DES diphosphate và DES monophosphate có thể chỉ được hồi phục trong huyết thanh sau một thời gian rất ngắn ( $t_{1/2}$  = 5 phút đối với diphosphate và 30 phút đối với monophosphate).

Sau khi cho uống, DES disphosphate và DES monophosphate không thể phát hiện được trong huyết thanh, do khởi phát vận chuyển sinh học nhanh kèm thủy phân ester trong niêm mạc ruột. Sự phân bố và nồng độ DES và các chuyển hóa chất của nó cũng giống như sau khi dùng đường tĩnh mạch. 90-95% DES đi vào tuần hoàn gan - ruột. Thuốc thường được đào thải khỏi tuần hoàn gan - ruột trong 24 giờ, mặc dù có thể thấy đỉnh thứ hai và đỉnh thứ ba ở trong máu đến 2 hay 3 ngày. 30-40% DES hiện diện trong máu được gắn với hồng cầu. Chỉ có các glucuronide và các chất liên hợp hỗn hợp với thành phần ít hơn (5-10%) được bài tiết qua thận. Các chất liên hợp khác, cũng như DES tự do được bài tiết qua đường mật. Các chất liên hợp có thể hoạt động như một tiền chất theo cùng kiểu như fosfestrol, phóng thích DES vào tế bào u bướu.

Tính khả dụng sinh học :

Ở chó, tính khả dụng sinh học của diethylstilboestrol sau khi uống Honvan cao hơn là sau khi uống stilboestrol. Hiệu quả lâm sàng của uống Honvan đã được báo cáo trong nhiều trường hợp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt di căn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

Được biết dị ứng với sodium fosfestrol hay với các thành phần tá dược khác.



Tương đối :

Tăng đông máu, suy tim tiềm ẩn trước đó hay đã có biểu hiện, tổn thương chức năng gan hay thận.

Cần thận ngừa thai :

Fosfestrol có thể gây ra các bất thường kiểu di truyền. Người ta khuyến cáo không nên có con trong hay sau khi điều trị. Do đó, đàn ông phải điều trị fosfestrol và mong muốn có con nên dự trữ tinh trùng trước khi bắt đầu điều trị.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chức năng gan bình thường không bị ảnh hưởng bởi Honvan. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân đã có tiền sử bệnh gan, nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị Honvan. Nếu kết quả bất thường, nên đợi cho các giá trị trở về bình thường trước khi bắt đầu điều trị Honvan, hoặc nếu cần thiết phải bắt đầu điều trị ngay thì các xét nghiệm chức năng gan phải được kiểm tra liên tục trong thời gian điều trị.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Fosfestrol có thể gây ra các bất thường kiểu di truyền. Người ta khuyến cáo không nên có con trong hay sau khi điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Honvan dạng dung dịch tiêm không được trộn lẫn với các dung dịch truyền có chứa muối canxi hay magnê.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bỏng rát, ngứa hay đau vùng hậu môn - sinh dục hay xảy ra. Các triệu chứng này vô hại và hết nhanh chóng. Ngoài ra, các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn và ói mửa cũng được thấy.

Điều trị fosfestrol có thể gây ra các dấu hiệu nữ hóa, đôi khi có chứng vú to đau.

Các tác dụng phụ khác bao gồm các biến chứng tim mạch, huyết khối thuyên tắc (như huyết khối tĩnh mạch sâu ở chân), phù ngoại vi, ứ dịch và phản ứng quá mẫn cảm (thường dưới dạng nổi mẩn đỏ ở da).

Đã có những báo cáo riêng lẻ ghi nhận có thiếu máu tán huyết, rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện muện ở da, vàng da ứ mật và tổn thương chức năng gan.

Cũng như các thuốc khác được sử dụng để điều trị u bướu, nguy cơ sinh u thứ phát cũng không thể được loại trừ hoàn toàn khi điều trị Honvan.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Liều phải được điều chỉnh tùy từng người, và phải phân biệt giữa điều trị ban đầu và điều trị duy trì.

Điều trị ban đầu :

Liều tiêm tĩnh mạch hàng ngày.

Điều trị nên được bắt đầu với 1200 mg fosfestrol tetrasodium tiêm tĩnh mạch chậm trong 10

ngày. Nếu không thể tiêm fosfestrol hàng ngày điều trị ban đầu cũng có thể cho qua đường uống (360-480mg fosfestrol tetrasodium 3 lần mỗi ngày).

Viên Honvan phải được uống trước bữa ăn, với nước vừa đủ.

Các bệnh nhân có tổng trạng sức khỏe kém và các bệnh nhân có suy tim, suy chức năng gan hay thận hay đòi hỏi bắt đầu điều trị ngay, nên bắt đầu cho với liều bằng nửa liều thông thường ban đầu.

Điều trị duy trì :

Sau khi điều trị ban đầu tiêm tĩnh mạch, có thể giảm liều hay chuyển sang điều trị fosfestrol uống, phụ thuộc vào các dấu hiệu lâm sàng. Nên khởi đầu điều trị uống 120-240 mg fosfestrol 3 lần mỗi ngày.

Liều hàng ngày của fosfestrol tetrasodium không nên dưới 240 mg.

#### **Cách cho thuốc và thời gian điều trị :**

Bệnh nhân nên nằm ngửa khi tiêm tĩnh mạch chậm Honvan. Một ống (5 ml) thường được tiêm ít nhất là 2 phút.

Kích thích vùng hậu môn sinh dục được kiểm soát bằng cách cho dùng kháng histamine, hay pha loãng fosfestrol trong dung dịch dextrose trước khi tiêm.

Viên bao phim nên được uống với nước vừa đủ trước bữa ăn.

#### **QUÁ LIỀU**

Không có báo cáo ghi nhận ngộ độc Honvan. Trong các nghiên cứu về độc tính mãn tính trên thú vật, không có tổn thương cơ quan nào được tìm thấy ở chuột ngay cả với liều 200 mg/kg/ngày tiêm dưới da trong 20 ngày.

## **255. HUMULIN**

ELI LILLY

Humulin R :

dung dịch tiêm 40 UI/mL : hộp 1 lọ 10 mL - Bảng B.

dung dịch tiêm 100 UI/mL : hộp 5 cartridge 1,5 mL - Bảng B.

Humulin N :

hỗn dịch tiêm 40 UI/mL : hộp 1 lọ 10 mL - Bảng B.

hỗn dịch tiêm 100 UI/mL : hộp 5 cartridge 1,5 mL - Bảng B.

Humulin L :

hỗn dịch tiêm 40 UI/mL : hộp 1 lọ 10 mL - Bảng B.

Humulin M3 (30/70) :

hỗn dịch tiêm 40 UI/mL : hộp 1 lọ 10 mL - Bảng B.

Humulin 70/30 :

hỗn dịch tiêm 100 UI/mL : hộp 5 cartridge 1,5 mL - Bảng B.

THÀNH PHẦN

Humulin R

Dạng lọ 40 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
<b>Human Insulin</b>	40 UI
<b>M-cresol chưng cất</b>	2,5 mg
<b>Glycerol</b>	16 mg
<b>Nước pha tiêm vđ</b>	1 mL

Dạng cartridge 100 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
<b>Human Insulin</b>	100 UI
<b>M-cresol chưng cất</b>	2,5 mg
<b>Glycerol</b>	16 mg
<b>Nước pha tiêm vđ</b>	1 mL

Humulin N

Dạng lọ 40 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
<b>Human Insulin</b>	40 UI
<b>M-cresol chưng cất</b>	1,6 mg
<b>Glycerol</b>	16 mg
<b>Phenol</b>	0,65 mg
<b>Protamine sulphate vđ để có tổng hàm lượng protamine base là</b>	0,108 mg
<b>Dibasic sodium phosphate</b>	3,78 mg
<b>Oxide kẽm vđ để cho tổng hàm lượng Zn<sup>2+</sup></b>	40 mg
<b>Nước pha tiêm vđ</b>	1 mL

Dạng cartridge 100 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
<b>Human Insulin</b>	100 UI
<b>M-cresol chưng cất</b>	1,6 mg
<b>Glycerol</b>	16 mg
<b>Phenol</b>	0,65

	mg
Protamine sulphate vđ để có tổng hàm lượng protamine base là	0,348 mg
Dibasic sodium phosphate	3,78 mg
Oxide kẽm vđ để cho tổng hàm lượng Zn <sup>2+</sup> là	40 mg
Nước pha tiêm vđ	1 mL

### **Humulin L**

Dạng lọ 40 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
Human Insulin	40 UI
Sodium acetate	1,6 mg
Sodium chloride	7 mg
Oxide kẽm vđ để cho tổng hàm lượng Zn <sup>2+</sup> là	0,084 mg
Methyl parahydroxybenzoate	1 mg
Dịch treo hạt Insulin vô khuẩn	vđ để tạo tinh thể
Nước pha tiêm vđ	1 mL

Humulin M3 (30/70)

Dạng lọ 40 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
Human Insulin	40 UI
M-cresol chưng cất	1,6 mg
Glycerol	16 mg
Phenol	0,65 mg
Protamine sulphate vđ để có tổng hàm lượng protamine base	0,0756 mg
Dibasic sodium phosphate	3,78 mg
Oxide kẽm vđ để cho tổng hàm lượng Zn <sup>2+</sup> là	40 mg
Nước pha tiêm vđ	1 mL

### **Humulin 70/30**

Dạng cartridge 100 UI/mL

<b>cho 1 mL</b>	
Human Insulin	100 UI
M-cresol chưng cất	1,6 mg
Glycerol	16 mg
Phenol	0,65 mg
Protamine sulphate (xấp xỉ)	0,244 mg
Dibasic sodium phosphate (heptahydrate)	3,78 mg

Oxide kẽm vđ để cho tổng hàm lượng Zn <sup>2+</sup> là	40 mg
Nước pha tiêm vđ	1 mL

## TÍNH CHẤT

Humulin (human insulin có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA, Lilly) là một hormone polypeptid gồm chuỗi A có 21 amino acid và chuỗi B có 30 amino acid, nối với nhau bằng hai cầu nối sulfur.

Về phương diện vật lý, hóa học, sinh học và miễn dịch học, Humulin giống như insulin được tiết từ tụy người, hơi khác với insulin của bò và heo về thành phần amino acid. Dạng trình bày của Humulin : dạng lọ và dạng cartridge.

Humulin R : (insulin tác dụng nhanh) human insulin dạng dung dịch trung tính có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA.

Humulin N : (insulin tác dụng chậm) human insulin dạng dịch treo (NPH) có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA.

Humulin L : (insulin tác dụng chậm) human insulin dạng dịch treo tinh thể insulin - kẽm, có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA.

Humulin 70/30 : Dạng hỗn hợp, gồm có 70% dịch treo (human insulin có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA) và 30% dạng dung dịch tác dụng nhanh (human insulin dạng trung tính có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA).

### Đóng gói

Humulin R : Dung dịch human insulin dạng nước trong suốt không màu vô khuẩn, trung tính được điều chỉnh để pH từ 6,6 đến 8,0 ; 40 đơn vị/mL trong lọ 10 mL đóng nắp cao su, và dạng 100 đơn vị/mL trong cartridge 1,5 mL để sử dụng trong bút Becton Dickinson-BD (đóng hộp gồm 5 ống).

Humulin N : Dung dịch treo màu trắng vô khuẩn, chứa human insulin dạng tinh thể tác dụng chậm trong dung dịch sulfate đệm đẳng trương, được điều chỉnh để pH từ 6,9 đến 7,5 ; 40 đơn vị/mL trong lọ 10 mL đóng nắp cao su và dạng 100 đơn vị/mL trong cartridge 1,5 mL để sử dụng trong bút BD (đóng hộp gồm 5 ống).

Humulin L : Dung dịch treo màu trắng vô khuẩn, chứa tinh thể human insulin dạng trong suốt không định hình trong dung dịch đệm acetate trung tính, được điều chỉnh để pH từ 7,0 đến 7,8 ; 40 đơn vị/mL trong lọ 10 mL đóng nắp cao su.

Humulin M3 (30/70) : Hỗn hợp dung dịch treo vô khuẩn NPH 30% và human insulin tác dụng nhanh 70% được điều chỉnh để pH từ 6,9 - 7,5 ; 40 đơn vị/mL trong lọ 10 mL đóng nắp cao su.

Humulin 70/30 : Hỗn hợp dung dịch treo vô khuẩn NPH 70% và human insulin tác dụng nhanh 30% được điều chỉnh để pH từ 6,9 - 7,5 ; 100 đơn vị/mL trong cartridge 1,5 mL để sử dụng trong bút BD (đóng hộp gồm 5 ống).

## **DƯỢC LỰC**

Dùng insulin liều thích hợp cho bệnh nhân tiểu đường kết hợp với thể dục và chế độ ăn kiêng có thể duy trì tạm thời khả năng chuyển hoá đối với các chất carbonhydrate, đạm và mỡ, tích lũy glycogen ở gan và chuyển glucose thành mỡ. Bệnh nhân tiểu đường dùng Insulin liều thích hợp ở những khoảng thời gian đều đặn, đường huyết sẽ được duy trì ở mức hợp lý, nước tiểu tương đối không có đường niệu và các thể ketone, cũng như phòng ngừa được chứng toan hóa máu và hôn mê do tiểu đường.

Các thử nghiệm cho thấy loại human insulin sinh tổng hợp bằng kỹ thuật tái kết hợp DNA không gây những phản ứng miễn dịch khi so sánh với insulin có nguồn gốc từ động vật. Human insulin dạng sinh tổng hợp không có lẫn các protein đầu chỉ ở dạng vết mà trong tất cả các insulin có nguồn gốc động vật thường có.

Các phương pháp tinh khiết được làm nghiêm túc khi sản xuất human insulin dạng sinh tổng hợp đã loại ra được các protein của E. coli phát hiện được nhờ những phương pháp hiện có. Ngay cả khi protein của E. coli chỉ hiện diện rất ít, các khảo sát lâm sàng cho thấy là cũng không phát hiện được kháng thể của protein E. coli, nên cũng không thể bị quy cho là do dùng human insulin dạng sinh tổng hợp. Human insulin dạng sinh tổng hợp đã không loại được đáp ứng kháng nguyên khi dùng cho chuột cống và chuột lang đã miễn cảm với polypeptid của E. coli. Mặc dầu human insulin ít tạo ra tính kháng nguyên hơn là insulin bò hoặc heo, nhưng không phải là không có tính kháng nguyên.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Humulin R là một chế phẩm có thời gian tác dụng ngắn. Thời gian bắt đầu có tác dụng khoảng sau 30 phút, kéo dài từ 6 đến 8 giờ và tác dụng đỉnh từ 2 đến 4 giờ.

Humulin N là một chế phẩm có thời gian tác dụng trung bình, bắt đầu tác dụng khoảng sau 1 giờ, kéo dài 16 đến 18 giờ và tác dụng đỉnh từ 4 đến 10 giờ.

Humulin L là một chế phẩm có thời gian tác dụng trung bình. Bắt đầu có tác dụng khoảng sau 1 giờ, kéo dài đến 24 giờ và tác dụng đỉnh từ 6 đến 12 giờ.

Humulin 70/30 là một loại insulin có thời gian tác dụng trung bình, với thời điểm bắt đầu có tác dụng sau khi dùng thuốc nhanh hơn dùng NPH đơn thuần. Thời gian tác dụng kéo dài từ 16 đến 18 giờ và tác dụng đỉnh ở khoảng 2 đến 12 giờ.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Dùng cho bệnh nhân tiểu đường có nhu cầu insulin để duy trì sự ổn định đường huyết.
- Kiểm soát ban đầu bệnh tiểu đường và tiểu đường lúc có thai.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Humulin R, Humulin N, Humulin L, Humulin M3 (30/70) và Humulin 70/30 chống chỉ định dùng trong trường hợp có hạ đường huyết.

Dị ứng với các thành phần của thuốc.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Từ các dạng insulin khác chuyển sang

Một số ít bệnh nhân dùng insulin có nguồn gốc động vật chuyển sang dùng insulin có nguồn gốc từ tái kết hợp DNA có thể cần phải giảm liều, nhất là ở những bệnh nhân cần được kiểm soát chặt chẽ và dễ bị hạ đường huyết. Có thể giảm ngay liều đầu tiên, hoặc trong những tuần đầu tiên. Nếu nhu cầu insulin giảm sẽ có nguy cơ hạ đường huyết, cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân đều cần biết đến khả năng này. Nguy cơ có thể được xem như là ít xảy ra nếu liều dùng hàng ngày dưới 40 đơn vị. Các bệnh nhân kháng với insulin dùng liều trên 100 đơn vị/ngày nên nhập viện khi cần chuyển sang dạng insulin khác.

Các khảo sát về dược học cho thấy, ở những bệnh nhân đã ổn định với hỗn hợp insulin tác dụng nhanh và insulin tác dụng chậm loại bò và heo, thì thời gian bắt đầu có tác dụng của human insulin sớm hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn so với insulin động vật. Có thể cần điều chỉnh lại tỷ lệ thành phần khi chuyển sang dùng dạng human insulin. Một vài bệnh nhân có phản ứng hạ đường huyết sau khi được chuyển sang dùng Humulin đã ghi nhận là các triệu chứng cảnh giác sớm này ít rõ rệt hơn so với dạng insulin có nguồn gốc động vật.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần phát hiện ngay và xử trí thích hợp các biến chứng của việc dùng insulin, để bảo đảm an toàn và kiểm soát có hiệu quả bệnh tiểu đường khi điều trị bằng insulin.

Số lần dùng và liều dùng hàng ngày, thời điểm sử dụng thuốc cũng như thể dục và ăn kiêng là những vấn đề mà các thầy thuốc cần giám sát trực tiếp và liên tục.

Trong những trường hợp đặc biệt (như gia tăng gắng sức, ăn không đủ.v.v...), liều insulin dùng hàng ngày cho bệnh nhân có thể là liều quá cao. Bệnh nhân nên luôn mang theo trong mình một ít đường glucose. Về triệu chứng, xin xem phần Quá liều.

Trong trường hợp các bệnh nhiễm khuẩn như cảm lạnh, mụn nhọt v.v... nhu cầu về insulin tăng, bệnh nhân phải nên hỏi ý kiến thầy thuốc đúng lúc để phòng tránh những biến chứng nguy hiểm.

Các bệnh lý như bệnh to cực, hội chứng Cushing, cường giáp và u tủy thượng thận sẽ làm cho việc kiểm soát bệnh tiểu đường phức tạp hơn.

Rối loạn thị giác trong bệnh tiểu đường không được kiểm soát do thay đổi khúc xạ sẽ được

phục hồi nếu được trị liệu hiệu quả ở giai đoạn sớm. Vài tuần lễ sau khi khởi đầu điều trị bằng insulin, cân bằng thẩm thấu giữa thủy tinh thể và các dịch ở nhãn cầu có thể không ổn định, do đó nên hoãn việc chọn kính đeo mắt trong vòng từ 3 đến 6 tuần.

Nhu cầu insulin có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi khi bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu.

Nhu cầu insulin có thể tăng khi đau ốm hoặc có xáo trộn về cảm xúc hoặc khi bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc gây tăng đường huyết như : uống thuốc ngừa thai, steroid, hormone tuyến giáp, hormone tăng trưởng, glucagon hoặc adrenaline.

Tác dụng hạ hạ đường huyết của insulin cũng có thể bị đối kháng bởi phenytoin. Nhu cầu insulin có thể giảm ở bệnh nhân bị suy gan hoặc thận, hoặc nếu bệnh nhân có dùng đồng thời các thuốc hạ hạ đường huyết như : các steroid tăng chuyển hóa, thuốc ức chế MAO, guanethidine, rượu, propranolol (che lấp tác dụng), những thuốc khác tác dụng lên thụ thể b-adrenergic hoặc salicylate với liều hàng ngày từ 1,5 g đến 6 g.

### **LÚC CÓ THAI**

Cần theo dõi liên tục bệnh nhân tiểu đường phụ thuộc insulin trong suốt thai kỳ. Nhu cầu insulin thường giảm trong 3 tháng đầu và tăng trong 6 tháng cuối của thai kỳ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nên dùng các chế phẩm của Humulin để làm giảm bớt tần suất xảy ra các phản ứng phụ thường gặp khi dùng insulin có nguồn gốc động vật. Tuy vậy, có một số rất ít báo cáo bệnh nhân phản ứng quá mẫn đối với human insulin, nhưng lại dung nạp được insulin có nguồn gốc động vật.

Các phản ứng đã được ghi nhận như sau :

Dị ứng tại chỗ : ngứa, nổi ban, đỏ da, cứng da.

Dị ứng toàn thân : phản ứng dạng phản vệ, nổi mề đay.

Teo tổ chức mỡ.

Phì đại tổ chức mỡ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng cho bệnh nhân phải do thầy thuốc quyết định vì tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân. Tiêm dưới da, thường được bệnh nhân ưa thích hơn, nên tiêm ở vùng trên cánh tay, đùi, mông, hoặc bụng. Nên thay đổi các vị trí tiêm, để cho ở cùng một vị trí không được dùng hơn một lần trong tháng.

Nên cẩn thận để đảm bảo không chích thuốc nhầm vào mạch máu. Không nên xoa nắn chỗ chích thuốc.



### **Loại Humulin đựng trong lọ :**

Humulin R là một insulin có tác dụng ngắn, có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Humulin N, Humulin L, Humulin M3 (30/70) và Humulin 70/30 chỉ nên dùng đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Humulin R có thể được dùng kết hợp với Humulin N tùy thuộc vào nhu cầu chuyển hóa từng bệnh nhân và sẽ do thầy thuốc quyết định. Hỗn hợp Humulin R và N thường được dùng theo công thức 2 lần/ngày.

Humulin N, Humulin L có thể được dùng như là một liều duy nhất trong ngày trước bữa ăn sáng, thường đó là thời gian tiêm thuốc thích hợp nhất.

Tác dụng của những hỗn hợp insulin này với các insulin có nguồn gốc động vật chưa được khảo sát, và được khuyên là không nên thực hiện điều này.

Humulin N, Humulin L, Humulin M3 (30/70) và Humulin 70/30 - Nên lắc lọ thuốc trong lòng bàn tay trước khi dùng để cho thuốc trở lại dạng dịch treo.

### **Dạng cartridge**

Humulin R, N và 70/30 dạng cartridge được đóng gói ở dạng 1,5mL (100 đơn vị/mL) để dùng với bút Becton Dickinson (BD) và dạng này thiết kế để không thể trộn với bất kỳ insulin nào khác.

Humulin N và 70/30 dạng cartridge nên lắc trong lòng bàn tay trước khi dùng để thuốc được trở lại dạng dịch treo.

Humulin R, N và 70/30 dạng cartridge chỉ nên dùng để tiêm dưới da.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu bệnh nhân dùng quá nhiều insulin, trễ bữa ăn, tập thể dục hoặc làm việc quá mức trước bữa ăn, hoặc bị nhiễm khuẩn, bị bệnh (nhất là bị nôn mửa hay tiêu chảy), hoặc nhu cầu insulin của cơ thể thay đổi vì một lý do nào khác. Các triệu chứng gồm bơ phờ, lẫn lộn, hồi hộp, đổ mồ hôi, nôn mửa, đói, ngất và chóng mặt. Bệnh nhân cũng có thể bị nhức đầu, ngủ gà, mệt, lo âu, nhìn mờ, nhìn đôi, tê môi, mũi hoặc các chi. Các triệu chứng có thể xuất hiện khi nồng độ đường huyết dưới 40 mg/100 mL, nhưng cũng có thể xảy ra khi đường huyết tụt đột ngột ngay cả khi nồng độ glucose trong máu vẫn còn trên 40 mg/100 mL. Biểu hiện lâm sàng của hạ đường huyết có thể bị che khuất đi do sử dụng đồng thời thuốc propranolol, hoặc các thuốc ức chế thụ thể b-adrenergic khác.

Xử trí :

Hạ đường huyết mức độ trung bình, đáp ứng được khi uống glucose, đường hoặc nghỉ ngơi.

Trường hợp hạ đường huyết tương đối trầm trọng có thể cần phải bổ sung thêm dùng glucagon tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, cách mỗi 20 phút tiêm 1 đơn vị cho 2 hoặc 3 liều. Nếu bệnh nhân bị hôn mê, cần phải tiêm tĩnh mạch 10 - 20 gam dung dịch dextrose vô khuẩn.

## **BẢO QUẢN**

**Các chế phẩm Humulin đựng trong lọ** (lọ mới hoặc chưa mở nắp) nên bảo quản ở tủ lạnh từ 2°C đến 8°C. Không nên để vào ngăn làm đông, nơi nóng quá, hoặc để ngay dưới ánh nắng mặt trời.

Với những điều kiện trên, thuốc có hiệu lực trong 2 năm tính từ ngày sản xuất. Các lọ thuốc Humulin khi đang dùng có thể để ở nhiệt độ trong phòng được đến 30 ngày, hoặc để trong tủ lạnh được đến 3 tháng mà không mất hiệu lực. Insulin đã mở nắp và bảo quản ở nhiệt độ trong phòng mà không được dùng sau một tháng, nên loại bỏ đi.

Pha trộn các loại insulin - Nên rút loại insulin tác dụng ngắn (Humulin R) vào bơm tiêm trước để phòng tránh thuốc tác dụng dài hơn (Humulin N) lẫn vào. Nên tiêm hỗn hợp ngay sau khi pha trộn thuốc.

**Dạng cartridge** : Nên được bảo quản ở tủ lạnh, nhiệt độ từ 2°C đến 8°C. Bảo quản ở nhiệt độ này có thể để được 2 năm.

Không để Humulin ở tủ đông.

Humulin R, N và 70/30 dạng cartridge khi cài vào bút BD, hoặc được đem theo như là một ống dự trữ, không cần để ở tủ lạnh, nhưng phải giữ chỗ mát (dưới 30°C), tránh chỗ quá nóng hoặc ngay dưới ánh nắng mặt trời. Humulin R, N và 70/30 dạng cartridge nếu không bảo quản trong tủ lạnh, thì nên loại bỏ đi sau 21 ngày dù các ống này vẫn còn chứa insulin.

## **256. HYDRITE**

UNITED LABORATORIES

Viên nén : vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

Viên nén : hộp 100 viên.

<b>THÀNH PHẦN cho 1 viên</b>	
Sodium chlorure	0,35 g
Sodium bicarbonate	0,25 g
Potassium chlorure	0,15 g
Dextrose khan	2,00 g

Na <sup>+</sup>	45 mEq
K <sup>+</sup>	10 mEq
Cl <sup>-</sup>	40 mEq
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	15 mEq
Glucose	55,5

Công thức trên sẽ cho nồng độ chất điện giải và glucose trong dung dịch như sau :

Pha 1 viên/200 ml

Nồng độ (mEq/lít)

### CHỈ ĐỊNH

Thay thế nước và chất điện giải mất trong các bệnh tiêu chảy cấp, nôn mửa và tiêu hao do biến dưỡng khi luyện tập nặng nhọc hay điền kinh.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trong trường hợp mất nước nghiêm trọng, chỉ được áp dụng liệu pháp bù nước bằng đường uống khi liệu pháp tiêm truyền không có sẵn để thực hiện.

Cần tuân theo đúng cách pha và khối lượng dung dịch cho uống đã đề nghị. Một dung dịch loãng quá và/hoặc khối lượng cho uống ít hơn như đã đề nghị sẽ không cung cấp đầy đủ nước, các chất điện giải và glucose. Trong khi một dung dịch đậm đặc quá và một khối lượng cho uống nhiều hơn như yêu cầu có thể dẫn đến sự quá tải nước và chất điện giải đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ em còn nhỏ tuổi.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Nếu cách pha và khối lượng dung dịch cho uống được theo đúng thì không có tác dụng ngoại ý.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Viên nén pha thành dung dịch có mùi vị dễ uống.

n Hướng dẫn xác định độ mất nước và biện pháp bù nước nếu cần thiết :

	<b>Độ mất nước</b>		
	nhẹ	vừa	nặng
Dấu hiệu lâm sàng	tỉnh táo, thờ ơ và khát nước	ngủ lịm, yếu ớt và rất khát nước	hôn mê và rất yếu
Nhịp mạch	nhanh và mạnh	rất nhanh và yếu	rất nhanh và khó bắt
Hở mắt	hơi trũng	trũng vừa	rất trũng
Da, môi	da khô, tái nhợt, môi khô	da khô và lạnh, môi hơi xanh	da lốm đốm, rất lạnh và khô
Độ dẫn của da	bình thường	nhéo da lên, co lại gần	nhéo da lên, co lại chậm (hơn 3

		như tức khắc	giây)
Lượng nước tiểu	có thể bình thường hay ít hơn 1 ml/kg/giờ	ít (ít hơn 0,5 ml/kg/giờ)	không tiểu
Số lượng dung dịch mất cần được bù trong vòng 6-8 giờ (khi xuất hiện các dấu hiệu kể trên)	nhũ nhi (dưới 3 tuổi) : 50 ml/kg ; trẻ em : 30 ml/kg	nhũ nhi : 100 ml/kg ; trẻ em : 60 ml/kg	nhũ nhi : 150 ml/kg ; trẻ em : 90 ml/kg
Liệu pháp bù nước cần thiết	đường uống	đường uống hay truyền dịch (khi nôn mửa nặng)	truyền dịch hay truyền bằng ống qua mũi tới dạ dày

Nếu mất nước nặng, da lạnh và ẩm. Trong khi mất nước nhẹ, da ấm và nhão.

n Liệu pháp bù thiếu : Bù nước trong vòng 6-8 giờ đầu tiên có mục đích bù nước và chất điện giải đã mất.

Trong giai đoạn này, nếu bệnh nhân còn uống được thì nên khuyến khích uống càng nhiều càng tốt. Nếu nhũ nhi có thể mút và đang còn bú, việc cho ăn này có thể xen kẽ với dung dịch uống, nước cháo cũng có ích để bổ sung liệu pháp bù nước sơ khởi. Liều lượng dung dịch uống hay dung dịch tiêm truyền trong liệu pháp bù thiếu có thể căn cứ trên trọng lượng cơ thể của trẻ (tính theo kg) nhân cho lượng nước (tính gần đúng theo ml) đã mất tùy theo bệnh cảnh của sự mất nước. Nếu không có cân thì theo hướng dẫn về cách tính liều dùng Hydrite. Lượng dung dịch để bù tính được sẽ được cho uống trong vòng 6-8 giờ. Nếu việc bù nước thành công trong khoảng thời gian này, mọi dấu hiệu mất nước phải biến mất trừ lượng nước tiểu cần có thời gian để bình thường trở lại.

Nếu sự mất nước được cải thiện trong vòng 6-8 giờ và tiêu chảy cũng như ói mửa ngưng lại, trẻ nên được tiếp tục điều trị tiếp theo bằng liệu pháp duy trì. Nếu còn tiêu chảy thì áp dụng biện pháp bù tích cực và tiếp tục cho đến khi ngưng tiêu chảy, sau đó dùng tiếp liệu pháp duy trì.

n Liệu pháp duy trì : Khi tiêu chảy đã ngưng và thành công trong việc thay thế nước bị mất, bệnh nhân phải tiếp tục uống đủ dung dịch. Liệu pháp duy trì giúp bù nước và chất điện giải đã mất đi qua biến dưỡng và hồi phục lại sự nuôi dưỡng và qua đó, kiểm soát tác động về dinh dưỡng do tiêu chảy. Lượng dung dịch glucose-chất điện giải để duy trì là 100 ml/kg thể trọng cho nhũ nhi và 60 ml/kg thể trọng cho trẻ em cũng như người lớn và được cho uống trong vòng 24 giờ sau khi bù nước thành công. Nên tiếp tục cho bú nếu trẻ bú sữa mẹ. Nếu trẻ bú sữa bò thì cũng có thể cho bú lại nhưng nên giới hạn khoảng 150 ml mỗi 4 tiếng và được pha loãng với nước hoặc dung dịch glucose-chất điện giải. Tuy nhiên, nếu tiêu chảy lại xuất hiện sau mỗi lần cho bú sữa bò (đặc biệt với sữa khô đã lấy bớt chất béo) thì nên tránh cho ăn loại sữa bò đó. Cũng không nên cho ăn thức ăn rắn nếu đứa trẻ từ chối ăn hay chưa thực tỉnh táo như trong những trường hợp mất nước nghiêm trọng. Khi bệnh nhân có thể ăn được rồi thì có thể bắt đầu

cho ăn thức ăn rắn như vẫn ăn lúc chưa bệnh. Ngũ cốc, chuối, rau chín, khoai tây là những nguồn năng lượng tốt. Khi bắt đầu cho ăn thức ăn rắn nên cho ăn lượng nhỏ vì ăn no sẽ kích thích tiêu chảy.

n Liệu pháp bù chủ động : Thường tiêu chảy chấm dứt sau một hai ngày nhưng có thể kéo dài hơn mặc dầu các dấu hiệu mất nước đã biến mất. Mục đích của biện pháp này là bù đắp tức khắc lượng nước và điện giải mất đi nếu có xảy ra. Liều lượng dịch uống bù đề nghị (xem bảng) áp dụng cho mọi trường hợp tiêu chảy với lượng lớn phân lỏng.

Nếu trọng lượng của bệnh nhân được theo dõi mỗi 8 giờ, trọng lượng cơ thể mất đi tương đương lượng nước mất liên tục. Lượng nước mất đi này cần được thay thế trong vòng 2 giờ với một lượng tương đương dung dịch glucose-chất điện giải để duy trì đủ nước.

n Liều lượng đề nghị và cách uống dung dịch Hydrate : Sử dụng trọng lượng của bệnh nhân để tính thể tích cần dùng. Nếu không có cân, nên theo bảng hướng dẫn liều dùng Hydrate.

n Liệu pháp bù thiếu (6-8 giờ đầu tiên) : Pha 2 viên Hydrate trong 200 ml nước chín để nguội, nếu cần khối lượng lớn thì dùng số viên tỷ lệ với lượng nước (ví dụ 10 viên trong 1000 ml).

	<b>Khối lượng (ml) dung dịch Hydrate cần</b>	
Nhóm tuổi (trọng lượng tính gần đúng bằng kg)	Mất nước nhẹ : nhũ nhi : 50 ml/kg ; trẻ em và người lớn : 30 ml/kg	Mất nước vừa : nhũ nhi : 100 ml/kg ; trẻ em : 60 ml/kg
1-3 tháng (3-5)	150-250	300-500
3-6 tháng (5-7)	250-350	500-700
6-12 tháng (7-10)	350-500	700-1000
1-3 năm (10-15)	500-750	1000-1500
3-6 năm (15-20)	450-600	800-1200
7-12 năm (22-30)	650-900	1300-1800
> (30-50)	900-1500	1800-3000

n Liệu pháp duy trì : (khi tiêu chảy và ói mửa đã ngưng sau khi áp dụng liệu pháp bù thiếu).

Pha 1 viên Hydrate trong 200 ml nước chín để nguội, nếu cần khối lượng lớn hơn, dùng số viên tỷ lệ với lượng nước (ví dụ 5 viên trong 1000 ml).

Hướng dẫn liều dùng Hydrate : (Khối lượng cho uống trong vòng 24 giờ xen kẽ với sữa mẹ, sữa bò (nếu dung nạp được), nước, nước cháo, nước quả, trà, nước thịt...).

Căn cứ trên thể trạng bệnh nhân, khối lượng cần để duy trì là :

**Nhũ nhi** : 100 ml/kg/ngày.

**Trẻ em và người lớn** : 60 ml/kg/ngày.

Nếu không có sẵn cân thì theo hướng dẫn các thể trọng gần đúng trong liệu pháp bù thiếu.

Sử dụng liều duy trì để bù nước và chất điện giải mất đi trong các trường hợp luyện tập nặng nhọc hay điền kinh.

n Liệu pháp bù chủ động : (sau khi dùng liệu pháp bù thiếu nhưng còn tiêu chảy).

Pha Hydrate như trong liệu pháp duy trì.

Hướng dẫn liều dùng Hydrate (Uống dung dịch Hydrate cho đến khi ngưng tiêu chảy, sau đó cần áp dụng bù nước duy trì).

p Liều dùng thực tế :

**Nhũ nhi** : 50 ml ;

**Trẻ em** : 100 ml ;

**Người lớn** : 200 ml.

p Có thể căn cứ trên tần số đi tiêu để tính thể tích dung dịch Hydrate cần thiết để bù :

<b>Tần số đi tiêu</b>	<b>Thể tích dung dịch Hydrate theo thể trọng thực tế hay thể trọng tính gần đúng</b>
Nếu bệnh nhân đi tiêu 1 lần mỗi 2 (hay hơn 2) giờ	100-200 ml/kg/ngày (5-10 ml/kg/giờ)
Nếu tần số là hơn 1 lần mỗi 2 giờ (tiêu chảy nặng)	15 ml/kg/giờ
Nếu sau vài giờ tiêu chảy vẫn còn nặng	10 ml/kg/giờ theo đường tiêm truyền và 20 ml/kg/giờ theo đường uống

p Hoặc căn cứ trên trọng lượng mất đi (nếu theo dõi được thể trọng) :Trọng lượng mất đi (ví dụ 250 g) = tình trạng mất nước ; được bù bằng 250 ml dung dịch Hydrate cho uống trong vòng 2 giờ sau khi tính được trọng lượng mất.

n Điều trị phòng ngừa (dùng để bù nước và chất điện giải ngay lúc bắt đầu có tiêu chảy) : theo như chỉ dẫn và liều lượng như liệu pháp bù chủ động.

**Chỉ dẫn đặc biệt :**

- Cần pha viên Hydrate ngay trước khi dùng. Dung dịch còn thừa nên đổ bỏ trừ khi được để trong tủ lạnh trong vòng một giờ sau khi pha. Nếu bảo quản trong tủ lạnh, dung dịch Hydrate có thể được giữ để uống cho 24 giờ. không nên dùng sau thời hạn đó.
- Dùng nước nguội để pha viên Hydrate. Sau khi pha, không bao giờ đun sôi dung dịch Hydrate.
- Khi pha viên Hydrate vào nước ta được một dung dịch đục. Cần lắc luôn hoặc khuấy kỹ trước khi cho uống.
- Cần tồn trữ viên Hydrate ở nơi khô mát.

## **257. HYDROCORTISON – RICHTER**

GEDEON RICHTER

hỗn dịch tiêm 125 mg/5 ml : lọ 5 ml, hộp 1 lọ - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ 5 ml	
Hydrocortisone acetate	125 mg
Lidocaine chlorure	25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng viêm loại steroid có tác động kéo dài.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viêm xương-khớp, các kiểu viêm đơn khớp (đầu gối, khuỷu tay, hông), viêm khớp do thấp khớp và các nguyên nhân khác (ngoại trừ khi kèm bệnh lao hay lậu). Hen phế quản. Viêm phế quản tắc nghẽn. Viêm quanh khớp ở xương bả vai và xương cánh tay, viêm bao hoạt dịch, viêm mỗm trên lồi cầu, viêm dây chằng âm đạo, viêm dây chằng.

Trước khi phẫu thuật cứng liền khớp, phụ trợ tại chỗ cho liệu pháp corticoid toàn thân. Viêm màng hoạt dịch do lao (ngoài việc điều trị lao).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Trong thời gian tiêm chủng, loét dạ dày tá tràng, loãng xương, bệnh Cushing, nguy cơ tạo huyết khối, suy thận, cao huyết áp trầm trọng, herpes simplex, thủy đậu, lao tiến triển. Chống chỉ định tương đối khi mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu, vì thuốc có thể gây nguy hại cho thai. Tỷ số lợi/hại nên được cân nhắc. Quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong trường hợp lao tiềm ẩn, nên dùng thêm thuốc kìm trực khuẩn lao. Trong tiểu đường, chỉ dùng khi có chỉ định tuyệt đối hay đã loại trừ sự kháng insulin. Trong các bệnh nhiễm khuẩn, điều trị đồng thời với các kháng sinh hay hóa trị liệu là cần thiết. Nếu dùng lâu dài, phải bổ sung kali. Để giảm nguy cơ dị hóa và loãng xương, nên dùng thuốc tăng đồng hóa.

Trong khi điều trị, phải kiểm tra huyết áp thường xuyên, cần xét nghiệm phân và nước tiểu. Nên ngừng thuốc dần dần và xem xét liệu pháp ACTH (test dưới da). Trong liệu pháp corticoid, phải điều chỉnh liều thuốc chống tiểu đường loại uống và thuốc chống đông dạng uống. Khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, phải kiểm tra cân bằng điện giải và bổ sung kali. Nếu liều corticoid giảm, thì liều các salicylate dùng đồng thời cũng phải giảm (sự giảm liều steroid làm giảm nồng độ salicylate trong huyết thanh đến một mức thấp hơn).

Lắc trước khi dùng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Barbiturate (ở những bệnh nhân Addison, cơn cấp tính sẽ trầm trọng hơn).

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc chống tiểu đường dạng uống (hạ glucose huyết có thể xảy ra).

- Thuốc chống đông dạng uống (tác dụng chống đông có thể tăng).
- Salicylate (nồng độ salicylate trong huyết thanh có thể giảm ; có thể thêm tác dụng ngoại ý như xuất huyết tiềm ẩn).
- Barbiturate (tác dụng corticoid giảm).
- Thuốc lợi tiểu ( tăng chứng giảm kali huyết).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đau khớp, bệnh khớp do steroid, giảm sức đề kháng với nhiễm khuẩn, cao huyết áp, glucose niệu, hạ kali huyết, cân bằng nitrogen âm tính (dị hóa), suy vỏ thượng thận, loãng xương, tăng tiết acid và loét có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều đơn cho người lớn : tùy thuộc vào độ lớn của khớp và độ trầm trọng của bệnh, tiêm 5-25 mg trong khớp hay quanh khớp.

Liều tiêm bắp : tiêm sâu vào cơ mông 125-250 mg/24 giờ. Trong bệnh rối loạn hô hấp, tiêm trong 3 ngày ; trong bệnh thấp khớp, tiêm 5-6 ngày.

Liều đơn cho trẻ em :

- từ 3 tháng - 1 năm : 25 mg (1 ml).
- từ 2-6 tuổi : 25-50 mg (1-2 ml).
- từ 7-14 tuổi : 50-75 mg (2-3 ml).

Có thể tiêm quanh khớp, hay vào các khớp nhỏ với liều thấp hơn.

Thuốc có tác dụng trong vòng 6-24 giờ và kéo dài trong nhiều ngày, thậm chí nhiều tuần. Nếu có tiền sử bệnh tâm thần, phải đặc biệt thận trọng.

## **258. HYPERIUM**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên nén 1 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Rilmenidine	1 mg

### **DƯỢC LỰC**

Rilmenidine là một oxazoline có đặc tính trị tăng huyết áp, tác động đồng thời trên trung tâm



điều hòa vận mạch của hành não và ở ngoại biên. Rilmenidine có tính chọn lọc cao hơn trên các thụ thể của imidazoline so với các thụ thể  $\alpha_2$ -adrenergic ở não, do đó khác biệt với các chất chủ vận  $\alpha_2$ .

Thực nghiệm trên chuột tăng huyết áp di truyền cho thấy tác dụng hạ huyết áp của rilmenidine phụ thuộc vào liều dùng. Trong thử nghiệm trên động vật, rilmenidine chỉ gây tác dụng trên thần kinh trung ương như thường thấy ở các thuốc chủ vận  $\alpha_2$  khi dùng đến liều cao hơn liều trị tăng huyết áp. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương dường như không đáng kể. Việc tách biệt giữa tác động trị tăng huyết áp và tác dụng trên thần kinh đã được xác nhận ở người.

Rilmenidine có tác động trị tăng huyết áp phụ thuộc vào liều trên huyết áp động mạch thì tâm thu và thì tâm trương ở tư thế nằm và tư thế đứng.

Ở liều điều trị 1 mg/ngày uống một lần hoặc 2 mg/ngày chia làm 2 lần, các nghiên cứu có đối chứng với giả dược cho thấy thuốc có hiệu lực trị tăng huyết áp trên chứng tăng huyết áp nhẹ và vừa. Hiệu lực của thuốc được duy trì qua đêm và khi có gắng sức. Các kết quả này đã được xác nhận qua các nghiên cứu dài hạn đều cho kết quả điều trị tốt.

Ở liều 1 mg/ngày, các nghiên cứu có đối chứng với giả dược cho thấy rằng thuốc không ảnh hưởng đến sự tập trung; một số trường hợp ngẫu nhiên như buồn ngủ, khô miệng, táo bón thì xảy ra với tần suất tương tự như nhóm giả dược.

Ở liều 2 mg/ngày, các nghiên cứu có đối chứng với thuốc chủ vận  $\alpha_2$  được dùng ở liều cho tác dụng hạ áp tương tự nhau cho thấy những tác dụng phụ xảy ra thấp hơn đáng kể về mức độ và tần suất đối với nhóm sử dụng rilmenidine.

Ở liều điều trị, rilmenidine không ảnh hưởng đến các chức năng của tim, không gây giữ muối - nước và không làm xáo trộn sự cân bằng chuyển hóa:

- thuốc duy trì tác dụng hạ huyết áp trong 24 giờ sau khi uống thuốc với giảm kháng lực ngoại biên toàn phần, không làm thay đổi lưu lượng tim. Các chỉ số về tính co bóp và điện sinh lý của tim không bị thay đổi;
- thuốc không ảnh hưởng đến khả năng thích ứng khi thay đổi tư thế, đặc biệt là ở người già, và đáp ứng sinh lý của tần số tim khi gắng sức;
- thuốc không làm thay đổi lưu lượng máu ở thận, quá trình lọc ở cầu thận và các chức năng của thận;
- thuốc không làm thay đổi sự điều hòa glucid, kể cả ở người bị tiểu đường lệ thuộc insulin hoặc không, và không làm thay đổi các thông số của chuyển hóa lipid.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu:

- nhanh: sau khi uống một liều duy nhất từ 1 giờ 30 đến 2 giờ, thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 3,5 ng/ml;
- hoàn toàn: sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc là 100%, không bị giảm tác dụng sau vòng chuyển hóa qua gan đầu tiên;

- đều : sự khác biệt về mức độ chuyển hóa giữa người này và người khác rất thấp và thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng của thuốc ; tỷ lệ hấp thu không thay đổi khi dùng ở liều khuyến cáo.

Phân phối :

Tỷ lệ gắn với protein huyết tương dưới 10%.

Thể tích phân phối là 5 l/kg.

Chuyển hóa :

Rilmenidine bị chuyển hóa rất ít. Các chất chuyển hóa được tìm chỉ ở dạng vết trong nước tiểu, chủ yếu là do sự thủy phân vòng oxazoline hoặc do bị oxy hóa. Các chất chuyển hóa không có hoạt tính chủ vận  $\alpha_2$ .

Đào thải :

Rilmenidine được đào thải chủ yếu qua thận : 65% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không bị biến đổi. Sự thanh thải ở thận chiếm 2/3 thanh thải toàn phần.

Thời gian bán hủy là 8 giờ : thời gian này không bị liều dùng hay số lần dùng lặp lại làm thay đổi.

Thuốc có thời gian tác dụng kéo dài, duy trì một cách đáng kể trong 24 giờ sau lần dùng cuối cùng, ở người tăng huyết áp được điều trị với liều 1 mg mỗi ngày.

Sau khi uống nhiều liều lặp lại, tình trạng cân bằng đạt được ngay từ ngày thứ 3 ; nghiên cứu về nồng độ trong huyết tương trong 10 ngày đã cho thấy tính ổn định của thuốc.

Theo dõi dài hạn các nồng độ trong huyết tương ở bệnh nhân bị tăng huyết áp (điều trị trong vòng 2 năm) đã cho thấy rằng nồng độ của thuốc trong huyết tương luôn ở tình trạng ổn định.

- Ở người già : các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân trên 70 tuổi cho thấy rằng thời gian bán hủy của thuốc là 12 giờ.

- Ở người bị suy gan : thời gian bán hủy là 11 giờ.

- Ở người bị suy thận : do thuốc chủ yếu được đào thải chủ yếu qua thận, nên ở những bệnh nhân này tốc độ đào thải của thuốc bị chậm lại tùy thuộc vào mức độ suy thận. Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút), thời gian bán hủy vào khoảng 35 giờ.

## **CHỈ ĐỊNH**

Tăng huyết áp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tình trạng trầm cảm nặng.

- Suy thận nặng (thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút), do thận trọng vì hiện nay chưa có nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không ngưng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Cũng như tất cả các thuốc trị tăng huyết áp khác, những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh mạch máu gần đây (đột quy, nhồi máu cơ tim) khi dùng thuốc phải được kiểm tra y khoa đều đặn.

Không nên uống rượu trong thời gian điều trị.

Trong suy thận, nếu thanh thải creatinin trên 15 ml/phút thì không cần phải chỉnh liều.

Do chưa có kinh nghiệm trên y văn, không nên kê đơn cho trẻ em.

**Lái xe và điều khiển máy móc :** Các nghiên cứu so sánh với giả dược không cho thấy thuốc có ảnh hưởng đến sự tập trung khi dùng ở liều điều trị (1 hoặc 2 viên mỗi ngày). Trường hợp vượt quá liều này hay có phối hợp với những thuốc có thể làm giảm độ tập trung, cần phải báo trước cho những người lái xe hay điều khiển máy móc về khả năng bị buồn ngủ.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Như đối với các thuốc mới được lưu hành, nên tránh dùng cho phụ nữ có thai mặc dầu thử nghiệm trên động vật không cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai hay độc phôi.

Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, do đó không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- IMAO.

- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng : phải thật thận trọng khi phối hợp, tác động tăng huyết áp của rilmenidine có thể bị đối kháng một phần.

Có thể phối hợp :

- Do đã quan sát thấy không có tương tác với một số liệu pháp khác nên có thể dùng phối hợp : thuốc trị tiểu đường loại uống, insuline, thuốc hạ acid uric máu, thuốc hạ lipid máu, thuốc chống loạn nhịp, thuốc chống đông máu, thuốc giảm đau, thuốc kháng viêm, các thuốc trị tăng huyết áp khác, đặc biệt là các thuốc lợi tiểu, dihydralazine và thuốc chẹn beta, ức chế calci, ức chế men chuyển.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở liều 1 mg/ngày, trong các nghiên cứu có kiểm soát, các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất tương tự như ở nhóm dùng giả dược.

Ở liều 2 mg/ngày, trong các nghiên cứu có kiểm soát, so sánh với clonidine liều 0,15-0,3 mg/ngày hay amethyldopa liều 500-1000 mg/ngày, các tác dụng ngoại ý được ghi nhận xảy ra với tần suất ít hơn đáng kể so với của clonidine và amethyldopa.

Các tác dụng ngoại ý hiếm khi xảy ra, lành tính và chỉ thoáng qua khi dùng ở liều điều trị, bao gồm : suy nhược, đánh trống ngực, mất ngủ, buồn ngủ, mệt khi gắng sức, đau dạ dày, khô miệng, tiêu chảy, nổi ban ; ngoại lệ : lạnh đầu chi, hạ huyết áp tư thế, rối loạn dục năng, lo âu, hội chứng trầm cảm, ngứa, phù, chuột rút, nôn, mửa, bốc hỏa.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo là 1 viên mỗi ngày, uống 1 lần duy nhất vào buổi sáng.

Trường hợp chưa đạt kết quả điều trị như mong muốn thì có thể tăng lên 2 viên mỗi ngày, chia làm 2 lần (buổi sáng và tối), uống vào đầu bữa ăn.

Thuốc có thể dùng được cho người lớn tuổi bị tăng huyết áp và người tiểu đường bị tăng huyết áp.

Ở người suy thận, nếu thanh thải creatinin trên 15 ml/phút thì không cần phải chỉnh liều.

Phải dùng thuốc liên tục.

### **QUÁ LIỀU**

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo. Các triệu chứng dự kiến có thể là bị hạ huyết áp và rối loạn sự tập trung. Việc trị liệu ngoài biện pháp rửa dạ dày có thể dùng các thuốc giống giao cảm. Thuốc ít được thẩm phân.

## **259. HYPNOVEL**

HOFFMANN - LA ROCHE

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch người lớn 50 mg/10 ml : ống 10 ml, hộp 6 ống.

Dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch và đường trực tràng 5 mg/ml : ống 1 ml, hộp 6 ống.

Dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch và đường trực tràng 5 mg/5 ml : ống 5 ml, hộp 6 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống 10 ml dung dịch tiêm	
Midazolam	50 mg

cho 1 ống 1 ml dung dịch tiêm và đường trực tràng	
Midazolam	5 mg

cho 1 ống 5 ml dung dịch tiêm và đường trực tràng	
Midazolam	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Hypnovel là thuốc an thần, gây ngủ, giải lo âu, giãn cơ và chống co giật.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Midazolam hoàn toàn chuyển hóa trong cơ thể người. Dạng chuyển hóa quan trọng nhất với

số lượng lớn là  $\alpha$ -hydroxymethyl, tồn tại dưới dạng tự do và có hoạt tính dược lý : chính chất này tạo nên tác dụng dược lý của midazolam, nhưng tác dụng không kéo dài vì thời gian bán hủy rất ngắn.

- Sau tiêm bắp, midazolam tái hấp thu vào máu nhanh và hoàn toàn.
- Sau tiêm tĩnh mạch, nồng độ midazolam trong huyết tương giảm 10 % so với nồng độ ban đầu trong vòng 2 giờ, vì lý do thời gian bán hủy phân phối rất ngắn ( $t_{1/2 \alpha} = 0,5$  giờ).
- Gắn kết với protéine 98 % và ảnh hưởng chủ yếu vào albumine mà không phụ thuộc nồng độ midazolam.
- Bài tiết của midazolam chủ yếu qua nước tiểu và lượng tổng cộng phụ thuộc vào các dạng chuyển hóa sinh học (Hydroxy hóa tiếp theo sau gắn kết với acide glucuronique).
- Thời gian bán hủy thải trừ huyết tương ( $t_{1/2 \beta}$ ) từ 2-3 giờ và có thể tăng lên ở người nhiều tuổi, bệnh nhân suy tim, suy gan và suy thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

1. Hypnovel 5 mg/1 ml và 5 mg/5 ml :

Ở người lớn :

Gây mê toàn thân :

- Dẫn mê và duy trì mê trong gây mê toàn thân.
- Tiền mê.

An thần không gây mê toàn thân :

- Các thủ thuật gây khó chịu và làm đau : nội soi, đặt catheter tim, chọc dò sinh thiết.
- Gây tê cục bộ và gây tê tủy sống.

Ở trẻ em :

Tiền mê bằng đường trực tràng trước khi gây mê toàn thân.

2. Hypnovel 50 mg/10 ml :

An thần kéo dài trong khoa sản sóc tích cực ở các bệnh nhân thở máy.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhược cơ.
- Có tiền căn không dung nạp và quá mẫn với benzodiazépine.

Hypnovel 50 mg/ 10 ml : không dùng cho trẻ em < 15 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Lưu ý : Bệnh nhân không được uống rượu, lái xe và vận hành máy trong vòng ít nhất 12 giờ sau khi dùng thuốc, bởi thuốc có thể gây buồn ngủ nhiều.

Thận trọng :

- Ưc chế hô hấp : cần hỗ trợ hô hấp ngay lập tức nhất là khi dùng đường tĩnh mạch. Thận trọng khi tiêm bắp, nhất là ở người nhiều tuổi hoặc tổng trạng suy yếu, hoặc bệnh nhân đã có suy hô hấp sẵn (xem phần tác dụng ngoại ý).

Đặc biệt cần tôn trọng liều lượng khuyến cáo ở trên khi dùng cho người lớn tuổi.

- Điều chỉnh lại tình trạng giảm thể tích tuần hoàn khi cần.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Như các benzodiazépine tiêm khác, thuốc này không được dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ, trừ khi tối cần thiết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không phối hợp :

Với rượu : vì cồn làm tăng tác dụng gây ngủ của benzodiazépine.

Có thể gây nguy hiểm nếu lái xe hoặc vận hành máy. Tránh dùng thức uống hoặc dược phẩm có chứa cồn.

Phối hợp cần thận trọng :

- Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương : các dẫn chất giảm đau, giảm ho gốc morphine, barbiturique, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có gây ngủ, các thuốc giải lo âu ngoài nhóm benzodiazépine, thuốc liệt thần kinh, clonidine và các thuốc có chứa clonidine. Sự tăng tính trầm cảm trung ương có thể dẫn đến hậu quả trầm trọng, nhất là khi lái xe và vận hành máy.

- Với cisapride : làm tăng thoáng qua hiệu quả gây ngủ của benzodiazépine do làm tăng tốc độ hấp thu. Có thể gây nguy hiểm nếu lái xe hoặc vận hành máy.

Phối hợp có cân nhắc :

- Với érythromycine : thật thận trọng vì có thể làm tăng nồng độ midazolam trong máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ này cũng như các thuốc benzodiazépine tiêm khác :

- Buồn ngủ.

- Tác dụng ức chế hô hấp :

Giảm thông khí phổi.

Vài trường hợp ngừng thở được báo cáo chủ yếu là do các chỉ định gây ngủ không có gây mê toàn thân, và vì không chuẩn bị máy giúp thở ở các đối tượng có nguy cơ (người lớn tuổi, người có tổng trạng bất ổn, người có suy hô hấp từ trước) hoặc khi phối hợp với các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp nhanh.

- Tác dụng trên huyết động :

Thay đổi nhịp tim, thường làm tăng nhịp tim.

Làm giảm tạm thời sức cản thành mạch, thường thấy rõ ở người cao huyết áp.

Giãn tĩnh mạch chủ dẫn đến giảm tiền tải.

Các biến đổi này dẫn đến giảm nhẹ huyết áp động mạch.

Khi dùng liều cao có thể làm giảm sức bóp cơ tim.

- Đau nhói tại nơi tiêm.

- Các phản ứng nghịch thường xảy ra ở một số người : các phản ứng này có thể gặp sau khi dùng benzodiazépine.

- Các biểu hiện ngoài da : hiếm thấy.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Hypnovel 50 mg/10 ml.**

#### **A. Người lớn :**

n Gây mê toàn thân :

p Liều ban đầu dẫn mê : Tiêm tĩnh mạch trong 15-30 giây : 0,15-0,30 mg/kg.

Trong phần lớn các kỹ thuật gây mê, sau khi tiêm tiền mê và/hoặc sau khi tiêm hỗn hợp liệt thần-giảm đau : 0,20-0,25 mg/kg.

Trong trường hợp không dùng thuốc tiền mê, Midazolam được tiêm trước tất cả các thuốc gây mê khác : 0,25-0,30 mg/kg.

Sau tiền mê, khi áp dụng kỹ thuật gây mê không sâu, thường bổ sung bằng một thuốc dẫn mê chính (thí dụ thuốc gây mê đường hít) hoặc khi không cần đặt nội khí quản : 0,15-0,20 mg/kg.

p Liều bổ sung dẫn mê : Nếu hiệu quả của liều đầu không đạt yêu cầu, có thể tiêm thêm một hoặc nhiều lần, thường với lượng bằng phân nửa liều ban đầu. Nên chờ trong vài phút (ít nhất 3 phút) trước khi quyết định tiêm tiếp : vì lý do có sự thay đổi về thời gian tác dụng dẫn mê của midazolam, nên các liều tiêm lại sớm hơn có thể làm tăng liều không cần thiết và kéo dài tác dụng.

p Liều duy trì mê : Tùy theo yêu cầu, trong quá trình gây mê, khi những biểu hiện mê giảm đi, thường người ta tiêm lập lại bằng nửa liều ban đầu (có thể giảm liều nữa sau nhiều lần tiêm lập lại).

Tùy theo tuổi, các liều này giảm từ 20-30 % ở người lớn tuổi.

n Tiền mê trước gây mê toàn thân :

Đường tiêm bắp (thường sử dụng) : 30 phút trước khi dẫn mê : trung bình 0,1 mg/kg, thay đổi tùy tuổi và sự khỏe mạnh của bệnh nhân, 0,07 mg/kg ở người nhiều tuổi và 0,12 mg/kg ở người trẻ và khỏe mạnh.

Tiêm tĩnh mạch (ít sử dụng) : dùng khi cấp cứu, vài phút trước khi dẫn mê : 0,05 mg - 0,1 mg/kg.

n Gây ngủ không gây mê toàn thân :

p Gây ngủ nông (bệnh nhân còn hợp tác được) :

- Tiêm tĩnh mạch, vài phút trước khi làm thủ thuật :

Ở người trẻ và người có tổng trạng tốt : 0,05 mg/kg - 0,1 mg/kg.

Ở người lớn tuổi và suy yếu : 0,025 đến 0,05 mg/kg.

- Tiêm bắp, 20-30 phút trước khi làm thủ thuật :

Ở người trẻ và người có tổng trạng tốt : 0,05mg - 0,12 mg/kg.

Ở người lớn tuổi và suy yếu : 0,025-0,07 mg/kg.

p Gây ngủ sâu (có can thiệp ngoại khoa bằng gây tê tại chỗ) :

- Tiêm tĩnh mạch :

Ở người trẻ và người có tổng trạng tốt : 0,15 mg/kg - 0,20 mg/kg.

Ở người lớn tuổi và suy yếu : 0,075 đến 0,15 mg/kg.

#### **B. Trẻ em :**

n Tiền mê trước gây mê toàn thân :

Đường trực tràng, 15 phút trước khi dẫn mê : 0,30-0,40 mg/kg, trung bình 0,35 mg/kg.

#### **Hypnovel 50 mg/10 ml :**

Đường tĩnh mạch - dùng cho người lớn và trẻ em > 15 tuổi.

Midazolam có thể pha vào các dung dịch khác để truyền và có thể dùng theo nhiều kỹ thuật khác nhau : truyền nhỏ giọt, bơm thể tích, bơm tiêm điện.

Liều lượng phải phù hợp với đáp ứng lâm sàng, tình trạng sinh lý, tuổi và các thuốc phối hợp.

- Liều ban đầu : 0,03-0,3 mg/kg.

Ở người lớn tuổi hoặc ở bệnh nhân tình trạng không ổn định, liều ban đầu có thể giảm hoặc bỏ hẳn.

- Liều duy trì : 0,03-0,2 mg/kg/giờ.

Liều này có thể giảm ở người lớn tuổi tùy theo tình trạng lâm sàng.

Liệu trình không nên kéo dài quá 7 ngày.

#### **QUÁ LIỀU**

Ngừng thở, ngủ quá sâu hoặc hôn mê tùy theo lượng thuốc tiêm vào và cơ địa.

## **260. HYPOSTAMINE**

PROMEDICA

c/o GALIEN

viên nén : tube 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tritoqualine	100 mg
Tá dược : tinh bột bắp, lactose monohydraté, talc, gelatine, magnesium stéarate.	

#### **DƯỢC LỰC**

Kháng histamine toàn thân : ức chế histidine décarboxylase trên cơ thể sống, làm ngưng sự



hình thành histamine nội sinh từ histidine trong mô và làm giảm hàm lượng histamine trong huyết thanh và trong mô. Hypostamine không gây tác động trên các thụ thể H<sub>1</sub>, tác động chống dị ứng của thuốc như thế dựa trên một cơ chế khác với cơ chế tác động của các thuốc kháng histamine thông thường. Hypostamine không có tác dụng làm trầm dịu và gây phản ứng dạng atropine như thường gặp ở đa số các thuốc thuộc nhóm này. Do đó dùng thuốc sẽ không gây buồn ngủ và không có chống chỉ định ở những bệnh nhân bị glaucome hay bị bệnh ở tuyến tiền liệt.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tritoqualine được hấp thu ở ruột sau khi đã được hòa tan trong dịch dạ dày ; nồng độ tối đa trong các cơ quan và trong huyết thanh đạt được từ 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc và chỉ còn khoảng 10% sau 7 đến 8 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các biểu hiện dị ứng khác nhau :

- viêm mũi co thắt (có chu kỳ hoặc không theo chu kỳ),
- mề đay.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Chống chỉ định tương đối : phụ nữ có thai.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- 2 đến 6 viên/ngày (1 đến 4 viên ở trẻ em), chia làm 2-3 lần.
- Nếu biết trước được những thời điểm có thể bị dị ứng, uống Hypostamine để dự phòng : 1 đến 2 viên trước khoảng 15 đến 30 phút.

## **261. HYPOSULFENE**

L.D.P

c/o KENI - OCA

viên bao : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Sodium thiosulfate	0,33 g
(Gluten)	
(Saccharose)	

#### **DƯỢC LỰC**

- Giải mẫn cảm.
- Thông mật.
- Có vai trò dinh dưỡng.
- Giải độc.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Các biểu hiện dị ứng đường tiêu hóa : nôn mửa, co thắt.
- Táo bón.
- Bệnh ngoài da.
- Các bệnh mạn tính ở đường hô hấp.
- Ngộ độc do kim loại nặng (bismuth, arsenic, thủy ngân, vàng, thalium).

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở những bệnh nhân có cơ địa không dung nạp gluten, cần lưu ý rằng có sự hiện diện của chất này trong thành phần của viên thuốc.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

4 đến 8 viên/ngày, chia làm nhiều lần. Uống thuốc trong các bữa ăn.

## **262.     HYTROL**

SUN PHARMA

Viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Enalapril maleate	5 mg

Tá dược: Acid maleic USP, tinh bột khô BP, lactose khan USP, talcum BP, silicon dioxid keo NF, magnesi stearat BP.	
--	--

## **DƯỢC LỰC**

### **Tác dụng dược lý :**

Hytrol, một chất ức chế Enzym chuyển loại mới, điều trị hiệu nghiệm trên diện rộng các tình trạng cao huyết áp thường gặp và suy tim xung huyết mãn tính.

Tác dụng lên chứng cao huyết áp :

Hytrol hạ thấp sức kháng tiểu động mạch hệ thống và huyết áp trung bình tâm trương và tâm thu trong những trạng thái cao huyết áp khác nhau. Mặc dù sự giảm ban đầu có xu hướng tương quan dương tính với hoạt tính huyết tương (PRA) và nồng độ Angiotensin II trước điều trị, điều trị tiếp theo với Hytrol làm giảm huyết áp đáng kể và do đó tác dụng chống cao huyết áp của Hytrol tương quan một phần hoặc không liên quan tới kết quả PRA trước điều trị. Huyết áp giảm cao điểm trong khoảng 4-5 giờ sau khi uống Hytrol.

Tác dụng lên suy tim xung huyết mãn tính :

Hytrol gây giãn tiểu động mạch hệ thống dẫn đến giảm hậu tải tăng hiệu suất tim, chỉ số tim và cả chỉ số công năng, thể tích tâm thu.

Hytrol giảm rõ rệt kháng mạch thận và do đó tăng lưu lượng máu thận. Natri-niệu gây ra bởi sự tăng lưu lượng máu thận và giảm kích thích chế tiết Aldosterone bằng Angiotensin II. Thể tích dư của dịch cơ thể co bóp dẫn đến giảm lượng trở về tim phải qua tĩnh mạch. Hytrol ức chế men chuyển gây giãn tĩnh mạch cũng đóng góp thêm vào sự giảm này. Đáp ứng đối với Hytrol cũng liên quan tới sự giảm áp suất động mạch phổi, áp suất đầy động mạch trái và thất trái (Tiền tải). Quá trình huyết động tốt hơn sẽ làm tăng khả năng gắng sức.

### **Cơ chế tác động :**

Hytrol là một liều thuốc mà bản thân nó không có hoạt tính cao. Nó được hủy phân thành Acid-dicarboxylic gốc Enalaprilat hoạt động. Tác dụng cần thiết của Hytrol lên hệ thống Angiotensin Renin là ức chế sự chuyển hóa Angiotensin II hoạt động. Ngăn chặn khả năng kích thích tiết Aldosterone của Angiotensin I.

Enalaprilat liên kết chặt với enzym chuyển và tồn tại lâu trong huyết tương dẫn đến kéo dài thời gian của thuốc nên chỉ dùng một liều đơn Hytrol mỗi ngày.

### **CHỈ ĐỊNH**

Hytrol chỉ định để kiểm soát các loại cao huyết áp và suy tim xung huyết mãn tính khác nhau.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

Bệnh nhân phải được nhắc nhở báo lại những cơn nhức đầu nhẹ, đặt biệt trong những ngày đầu trị liệu. Không chống chỉ định khi có sự hạ huyết áp tạm thời, có thể tiếp tục điều trị một khi áp huyết tăng sau sự giãn nở thể tích.

Bệnh nhân phải được nhắc nhở báo ngay bất kỳ dấu hiệu viêm nhiễm nào (viêm họng, sốt) mà có thể là dấu hiệu của giảm bạch cầu trung tính. Với những bệnh nhân có bệnh keo mạch hay bệnh thận phải theo dõi theo chu kỳ số lượng bạch cầu do chứng mất bạch cầu hạt và suy tủy xương có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật lớn hoặc đang gây mê bằng tác nhân gây giảm áp, Hytrol ngăn chặn sự hình thành Angiotensin II thứ phát đối với việc giải phóng Renin bù trừ. Nếu xảy ra giảm huyết áp và được xem như gây bởi cơ chế này, nó có thể được hiệu chỉnh nhờ sự giãn nở thể tích.

Bệnh nhân được nhắc nhở không sử dụng những dẫn xuất muối có chứa Kali nếu không có ý kiến bác sỹ

**Ghi chú :**

Tương tự như các thuốc khác, phải bảo đảm những điều cần dặn rõ ràng đối với các bệnh nhân được điều trị với Hytrol. Các thông tin này nhằm đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của thuốc. Nó không phải là ngoại ý đối với những tác động ngoại ý có thể và đã biết.

**Thận trọng lúc dùng :**

Cần thận sử dụng Hytrol trong trường hợp huyết áp thấp và loạn chức năng thận. Chỉ sử dụng Hytrol trong thời gian mang thai và cho con bú khi mà lợi ích điều trị lớn hơn những nguy hiểm tiềm tàng đã đề cập.

Về mức độ an toàn và hiệu quả của Hytrol nơi trẻ em chưa được kiểm chứng.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng giảm áp huyết của Hytrol tăng nhờ những tác nhân chống cao huyết áp giải phóng Renin như thuốc lợi tiểu. Hytrol có thể làm giảm sự mất Kali do thuốc lợi tiểu loại thiazid.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hytrol không phải là một hợp chất Sulfuhydryl, do đó tỷ lệ tác dụng ngoại ý là nhỏ hơn. Phần lớn những trường hợp ngoài mong muốn là nhẹ và tạm thời về bản chất, phản ứng đáng kể nhất chỉ là đau đầu, hoa mắt và mệt mỏi.

Để giảm tần suất, Hytrol thỉnh thoảng gây ra những tác dụng sau :

- Tim mạch : nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não, có thể thứ cấp đối với giảm huyết áp nhiều ở bệnh nhân nguy hiểm cao, ngất, hạ huyết áp đứng, đánh trống ngực, đau ngực.
- Dạ dày - ruột : buồn nôn, tắc ruột, viêm tuyến tụy, viêm gan hoặc vàng da ứ mật, đau bụng, ói mửa, loạn tiêu hóa, táo bón.
- Thần kinh / Tâm thần : căng thẳng, lẩn thần, ngủ gà, mất ngủ, hồi hộp, dị cảm.
- Thận : suy chức năng thận, giảm niệu, loạn chức năng thận.

- Hô hấp : co thắt phế quản, khó thở, chảy mũi.
- Những phản ứng khác : nổi ban, phù mạch (có thể phù thanh quản), chuột rút, tăng tiết mồ hôi, liệt dương, ngứa, suy nhược, mẫn cảm ánh nắng, rụng lông tóc, đỏ mặt, rối loạn vị giác, ù tai, viêm lưỡi, rối loạn tạo máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng uống.

Người lớn : 10 - 40 mg/lần/ngày hoặc theo hướng dẫn của bác sỹ. Liều lượng ban đầu cho bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu là 2,5 mg và bệnh nhân không dùng thuốc lợi tiểu là 5 mg. Liều lượng này có thể điều chỉnh từ từ theo phản ứng của huyết áp. Có thể sử dụng Hytrol kèm với các ức chế thụ thể Beta (b-adernergic), methydompa, nitrat, calci, hydrelazin và prazosin mà không có phản ứng ngoại ý có ý nghĩa y tế bào.

Đối với bệnh nhân suy thận : liều lượng Hytrol được điều chỉnh theo giá trị thanh thải Creatinine.

Thanh thải Creatinine > 30 ml/ phút (S. Creatinine < 3 mg/dl) : liều không thay đổi.

Thanh thải Creatinine < 30 ml/ phút (S. Creatinine > 3 mg/dl) : khởi đầu dùng liều 2,5 mg/lần/ngày, tối đa 40 mg/ngày.

Đối với các bệnh nhân thẩm tách, liều lượng ban đầu và liều lượng trong những ngày thẩm tách 2,5 mg/ngày. Liều trong các ngày không thẩm tách điều chỉnh tùy theo đáp ứng huyết áp.

### **BẢO QUẢN**

Nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

## **THUỐC VẦN I**

### **263. IDARAC**

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén dễ bẻ 200 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Floctafenine	200 mg
--------------	--------

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc giảm đau ngoại biên không có chất gây nghiện.

Không có nguy cơ nghiện floctafenine.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Floctafenine qua đường uống được nhanh chóng hấp thu và thủy phân thành chất chuyển hóa chính tìm thấy trong máu là acid floctafenic ; chất này có tác dụng giảm đau. Sau khi uống 400 mg, nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) của floctafenic acid là 3-4 mg/ml, đạt được sau 1 giờ ( $T_{max}$ ). Thời gian bán hủy ( $T_{1/2}$ ) là khoảng 6 giờ.

Sau đó acid floctafenic được oxyt hóa thành acid hydroxyfloctafenic và hydroxyfloctafenine. Ba chất chuyển hóa này hòa tan được. Cuối cùng chúng được đào thải sau khi kết hợp với acid glucuronic, 60% qua mật và 40% qua thận.

Acid floctafenic có lực học tuyến tính sau khi cho dùng các liều đơn 200 mg, 400 mg và 600 mg ở người trẻ.

Không thấy có tích lũy sau khi dùng lặp đi lặp lại 1200 mg/ngày trong 8 ngày.

Ở người già, chức năng thận có thể bị suy giảm, sự gia tăng của nồng độ tối đa trong huyết tương và của diện tích dưới đường cong không chứng minh cần phải điều chỉnh liều.

Trong suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 10 ml/phút), độ tăng của diện tích dưới đường cong cho thấy có thể phải giảm liều.

Dùng chung với thức ăn làm tăng độ khả dụng sinh học của floctafenine.

Floctafenine dùng trong giai đoạn cuối của thai kỳ qua được thai nhi.

Floctafenine dùng cho phụ nữ cho con bú qua được sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các chứng đau cấp tính và mạn tính ở người lớn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Có tiền sử tăng cảm với floctafenine, glafenine hay antrafenine, đơn chất hay phối hợp.
- Đang điều trị với thuốc ức chế beta.
- Suy tim nặng.
- Bệnh mạch vành.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tránh dùng thỉnh thoảng một viên lặp đi lặp lại (nhất là trong các chứng đau cấp tính) vì có thể gây ra tình trạng nhạy cảm với floctafenine.

Các phản ứng dị ứng toàn thân và da niêm, có khi đưa đến sốc, có thể xảy ra.

Các phản ứng này thường theo sau các phản ứng dị ứng nhẹ như : cảm giác kiến bò ở lòng bàn tay và lòng bàn chân, đỏ mặt và cổ đột ngột, mẩn đỏ, ngứa thanh quản, cảm giác khó chịu. Các dấu hiệu này có thể xảy ra ở lần dùng Idarac trước.

Trước khi kê một đơn mới, phải luôn luôn hỏi xem bệnh nhân có các triệu chứng trên trong lần dùng Idarac hoặc glafenine (đơn chất hay phối hợp) hay antrafenine trước. Nếu có, chống chỉ định Idarac ở các bệnh nhân này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Suy thận : Ở bệnh nhân suy thận nặng, nồng độ huyết thanh của floctafenine hơi tăng, do đó nên giảm liều.
- Trẻ em : Không nên dùng floctafenine cho trẻ em.

### **Lái xe hoặc làm công việc nguy hiểm khác :**

Phải cho bệnh nhân biết là có thể bị lờ đờ khi uống floctafenine.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở các khảo sát trên động vật, floctafenine qua được hàng rào nhau thai nhưng không thấy có tác dụng gây quái thai hay độc thai.

Không có kinh nghiệm về tác dụng của floctafenine trên phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Floctafenine qua được sữa mẹ. Do đó không nên dùng floctafenine khi cho con bú, hoặc nếu dùng thì phải ngưng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Chống chỉ định dùng chung với thuốc ức chế beta, vì nếu xảy ra phản ứng kiểu phản vệ, các thuốc này làm giảm cơ chế bù trừ về tim mạch và có thể dẫn đến hay làm nặng thêm hạ huyết áp hay sốc.
- Thay đổi thời gian prothrombine được nhận thấy ở bệnh nhân dùng dài hạn thuốc kháng vitamin K và floctafenine.
- Không có tương tác về dược động học với các thuốc kháng acid.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Phản ứng kiểu phản vệ như cảm giác kiến bò, cảm giác nóng bỏng ở mặt và các chi, ửng đỏ toàn thân kèm ngứa, mề đay, phù mạch, khó thở dạng suyễn, cảm giác khó chịu toàn thân với ngất xỉu và hạ huyết áp đưa đến trụy mạch, sốc.
- Triệu chứng tiêu hóa : buồn nôn, nôn, bón và tiêu chảy.
- Tiểu buốt.
- Suy thận cấp phục hồi được có hoặc không có thiếu niệu/vô niệu.
- Lờ đờ.
- Giảm tiểu cầu, rất hiếm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Đau cấp tính : khởi đầu 2 viên, sau đó uống tiếp 1 viên, cách quãng 6-8 giờ, nếu cần. Trung bình 4 viên/ngày (800 mg).
- Đau mạn tính : 2-3 viên/ngày (400-600 mg), cách quãng 8-12 giờ.
- Không nên dùng quá 6 viên/ngày (1200 mg).

- Uống thuốc với một ly nước.

### QUÁ LIỀU

Quá liều có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau thượng vị. Không có thuốc giải. Cần rửa dạ dày sớm.

Sạn đường niệu, có chứa acid floctafenic, hãn hữu có thể xảy ra sau khi dùng kéo dài floctafenine với liều cao hơn liều khuyến cáo.

### BẢO QUẢN

Không cần bảo quản đặc biệt.

Hạn dùng : 4 năm.

## 264. IGOL

RAPTAKOS BRETT

Thuốc cốm : hộp 40 gói 6 g.

### THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Vỏ hạt của cây Isapgol ( <i>Plantago ovata</i> , Plantaginaceae)	3,962 g

### DƯỢC LỰC

Hạt *Plantago* đã được dùng trong y học cổ truyền Ấn Độ từ hơn 3.000 năm nay. Thành phần hoạt chất chính của Igol là các acide béo chuỗi ngắn và các polysaccharides nhưng tác dụng chính là do polysaccharides (là các chuỗi polymer lớn, phân nhiều nhánh bao gồm D-galactose, D-glucose, lignin, L-rhamnose, D-xylose, L-arabinose, D-mannose với những chuỗi bên acide uronique). Arabinoxylans moiety (tương đương với sợi xơ cám) chiếm gần 90% cấu trúc.

Thuốc thuộc loại nhuận tràng tạo khối phân hay loại làm mềm phân. Do đó, một liều uống từ 3-5 g sẽ cho tác dụng trong vòng 24 giờ và kết quả chỉ tốt nhất khi dùng liều 3-5 g/lần, 2 lần/ngày, trong 2-3 ngày liền. Dù vậy, vẫn phải điều chỉnh liều tùy theo phản ứng của bệnh nhân.

Tác dụng của thuốc chủ yếu tùy thuộc vào sự tích tụ nước trong ruột non và ruột già. Nhờ các nhóm polysaccharides háo nước hút nước rất nhanh mạnh tạo thành khối nhão do đó làm gia tăng khối lượng phân và kích thích nhu động ruột. Vi khuẩn ruột già tiêu hóa các thành phần của thuốc sản xuất các acide béo dễ bay hơi từ polysaccharides làm căng ruột góp phần kích thích nhu động ruột. Các acide béo chuỗi ngắn (acetique, butyrique, propionique) ít được hấp thụ có tác dụng tạo áp lực thẩm thấu cũng như kích thích trực tiếp cơ trơn.



Thuốc còn có thể làm giảm sự tạo thành ammoniac bởi vi khuẩn kỵ khí trong ruột già khoảng 30% nhờ đó urê huyết giảm theo và điều này có thể có lợi cho bệnh nhân suy thận mạn. Lignin trong thuốc có khả năng kết hợp với các acide mật làm giảm hấp thụ các acide mật vào trong máu đồng thời bảo vệ chúng khỏi bị vi khuẩn phá hủy nhờ đó làm tăng tiết chúng ra phân. Hậu quả tất nhiên là gan phải tăng sử dụng cholesterol để tổng hợp acide mật dẫn đến việc giảm nồng độ cholesterol trong máu (đặc biệt là loại LDL). Ở liều điều trị, không có bằng chứng nào cho thấy khả năng gây ung thư hay quái thai. Đã có những báo cáo về việc Isapgol làm thay đổi sự phát triển của bướu ruột già. Điều này có lẽ do sự lên men sản phẩm butyrate mà đã được chứng minh là làm kéo dài sự nhân đôi tế bào và làm giảm tốc độ phát triển của tế bào ung thư ruột già người.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Đường vào : chỉ dùng bằng đường uống. 1-6% được thủy phân ở dạ dày. Số còn lại xuống đến ruột già nguyên dạng, không thay đổi cấu trúc hóa học.

Hấp thu : thuốc không hấp thu vào máu.

Bài tiết : hơn 70% được thải nguyên dạng qua phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Bổ sung chất xơ cho khẩu phần.
- Phòng và trị táo bón nhất là trong trĩ, nứt hậu môn, sau mổ hậu môn, loét trực tràng đơn thuần, khi có thai.
- Phòng tránh tình trạng phải rặn quá mức khi đi tiêu.
- Khi cần làm gia tăng khối lượng phân (như trong bệnh viêm đường ruột hay trong các trường hợp ít mắc tiêu).
- Hội chứng đại tràng kích thích.
- Liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng của bệnh nhân có tăng cholesterol nhẹ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trẻ sơ sinh.
- Tắc ruột.
- Quá mẫn cảm đối với các sản phẩm từ Plantago.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu pha khuấy không tan đều hay không đủ lượng nước, thuốc có thể vón cục và gây tắc ruột. Phải chú ý theo dõi chăm sóc người lớn tuổi khi kê đơn thuốc nhuận tràng loại giữ nước tạo khối phân vì khuynh hướng không thích uống nhiều nước do tuổi tác.

Đối với bệnh nhân liệt giường có táo bón, điều trước tiên là phải bảo đảm chế độ ăn và lượng nước vào trước khi nghĩ đến thuốc nhuận tràng.

Mỗi gói Igol có chứa 2,16 g đường, do đó người bị tiểu đường cần được bác sĩ hướng dẫn sử dụng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Isapgol có thể dùng điều trị táo bón ở phụ nữ mang thai. Không có báo cáo nào về việc Isapgol có ảnh hưởng bất kỳ trên việc cho con bú, bài tiết qua sữa mẹ hoặc đào thải qua sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Isapgol làm giảm thời gian chuyển vận trong ruột do đó có khả năng làm giảm sự hấp thu các thuốc dùng chung nhất là loại thuốc phân rã chậm. Dùng Igol cùng lúc với digoxine, chất sắt hay glucose có thể làm giảm hấp thu các chất này mặc dù đã có một công trình nghiên cứu cho thấy không có ảnh hưởng lên sự hấp thu digoxine.

Thuốc có thể làm sai lệch các xét nghiệm dung nạp đường. Không có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc trên các xét nghiệm bệnh lý lâm sàng khác.

Thuốc ức chế hoạt tính lipase nhưng không ảnh hưởng trên các enzyme tụy tạng khác in vitro.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra tắc ruột nếu uống không đủ nước.

Tác dụng phụ thường gặp nhất là đầy bụng.

Với người có cơ địa dị ứng, có thể có phản ứng nhạy cảm chủ yếu là tình trạng co thắt phế quản và viêm mũi do hít nhầm bột thuốc. Có lẽ do các thành phần sợi xơ tác động như là một kháng nguyên ngoại lai và phản ứng với IgE loại gắn tế bào trong cây phế quản, niêm mạc mũi và mô kết mạc mắt. Không có bằng chứng Igol hay sản phẩm thoái hóa của nó có thể hấp thu và tác động như là một hapten để làm trung gian cho phản ứng dị ứng.

Quá liều cấp tính : có nguy cơ cao dẫn đến tắc ruột, nhưng thường gặp nhất là đau bụng, trướng bụng và đầy bụng. Không có chất đối kháng đặc hiệu do đó rất cần chú ý uống nhiều nước để ngăn ngừa.

Có thể xảy ra tăng bạch cầu ưa éosine sau khi dùng Isapgol.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : mỗi lần 1 gói (6 g), 1-2 lần/ngày. Nên dùng ít nhất 3 ngày liên tiếp để đạt hiệu quả tốt nhất.

Trẻ em dưới 6 tuổi : phải do Bác sĩ chỉ định dùng và dùng nửa liều người lớn.

Trút 1 gói Igol vào một nửa ly nước hay sữa (125ml), khuấy đều và uống ngay. Sau đó có thể uống thêm một lượng nước hay sữa tương đương. Hoặc có thể chờ cho thuốc nở đặc để ăn.

## **265. INTÉTRIX**

BEAUFOR IPSEN

Viên nang : hộp 20 viên và 40 viên.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1 viên</b>	
Tiliquinol	50 mg
Tiliquinol laurylsulfate	50 mg
Tilbroquinol	200 mg
Tá dược : monohydrated lactose, tinh bột bắp.	
Thành phần của vỏ nang : gelatine, titanium dioxide (E71), azorubine (E122), indigotine (E132).	

#### DƯỢC LỰC

Kháng ký sinh trùng. Diệt amíp tiếp xúc. Thuốc tác động trên dạng thực vật Entamoeba histolytica minuta và dạng nang.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khi được uống, do không bị hấp thu nhiều bởi màng nhầy, Intetrix duy trì nồng độ cao tại ruột.

#### CHỈ ĐỊNH

Intetrix được đề nghị dùng trong điều trị lỵ amíp ruột ở người lớn :

- điều trị phụ trợ cho amíp ở mô ;
- đơn trị trong trường hợp người lành mang amíp trong lòng ruột không triệu chứng.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Các nghiên cứu mới đây xác nhận rằng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, Intetrix đôi khi gây ra một sự tăng nồng độ men chuyển transaminase ở mức vừa phải, không có triệu chứng và có tính chất hồi qui. Như vậy, trong trường hợp nồng độ men transaminase tăng, nhất là trường hợp bị vàng da, phải ngừng điều trị.

Không nên điều trị lâu dài với Intetrix do có nguy cơ của bệnh thần kinh ngoại biên (xem phần Tác dụng ngoại ý).

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Không có bất cứ dữ liệu đáng tin cậy nào về việc gây quái thai ở thú vật.

Hiện tại không có bất cứ dữ liệu nào đầy đủ cũng như thích đáng cho phép đánh giá tác dụng độc cho bào thai cũng như gây dị dạng do sử dụng thuốc này trong thai kỳ.

Tuy nhiên, không nên sử dụng Intetrix trong suốt thai kỳ.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Intetrix không được kê toa phối hợp với những thuốc khác có chứa hydroxyquinoline

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hiếm khi thấy có trường hợp nồng độ transaminase gan tăng cao, đa số các trường hợp này giảm và hết các triệu chứng sau khi điều trị.

Hiếm thấy các phản ứng da, hoặc thuộc loại quá nhạy cảm (chứng phát ban, phù Quincke) hoặc loại nổi bong bóng (ban da sắc tố thường xuyên).

Đặc biệt trong trường hợp điều trị lâu dài, bệnh thần kinh ngoại biên và các rối loạn thần kinh

thị giác đã được báo cáo.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Uống : 2 viên vào buổi sáng và 2 viên vào buổi tối.

Thuốc này phải được uống vào đầu bữa ăn.

Việc điều trị không nên vượt quá 10 ngày.

## 266. INTRAZOLINE

TORLAN

c/o KENI - OCA

bột pha tiêm 1 g : hộp 100 lọ bột.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Céfazoline dạng muối Na, tính theo céfazoline	1 g
(Na)	(48,3 mg)

#### DƯỢC LỰC

Céfazoline là kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ beta-lactamine, nhóm céphalosporine.

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

- Các loài thường nhạy cảm (CMI  $\leq$  8 mg/l) : Staphylococcus nhạy với méticilline, Streptococcus trong đó có Streptococcus pneumoniae nhạy với pénicilline, vi khuẩn đường ruột (Escherichia coli, Salmonella ngoại trừ các Salmonella gây sốt thương hàn và phó thương hàn, Shigella, Proteus mirabilis), Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Clostridium perfringens, Peptococcus ;
- Các loài nhạy cảm không thường xuyên : Klebsiella ;
- Các loài đề kháng (CMI  $\geq$  32 mg/l) : Staphylococcus kháng méticilline, Streptococcus pneumoniae kháng hoặc kém nhạy cảm với pénicilline, Enterocoques, Listeria monocytogenes, vi khuẩn đường ruột (Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus vulgaris, Morganella morgani, Providencia, Yersinia enterocolitica), Pseudomonas, Acinetobacter, Bordetella, Vibrio, Campylobacter, Mycobactérie, Chlamydiae, Mycoplasmes, Legionella, Bacteroides, Clostridium sp.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân phối :

Tiêm bắp :

Qua các khảo sát dược lý học trên người, nồng độ và thời gian lưu lại trong huyết thanh của cefazoline sau khi dùng bằng đường tiêm bắp được tổng kết như sau :

- Liều 1 g : nồng độ trong huyết thanh sau 1/2 giờ là 60,1 mg/ml, sau 1 giờ là 63,8 mg/ml, sau 2 giờ là 54,3 mg/ml, sau 4 giờ là 29,3 mg/ml, sau 6 giờ là 13,2 mg/ml, sau 8 giờ là 7,1 mg/ml.

Dạng tiêm tĩnh mạch :

Các nồng độ trung bình trong huyết thanh sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất 1 g được ghi nhận như sau : sau 5 phút là 188,4 mg/ml, sau 15 phút là 135,8 mg/ml, sau 30 phút là 106,8 mg/ml, sau 1 giờ là 73,7 mg/ml, sau 2 giờ là 45,6 mg/ml, và sau 4 giờ là 16,5 mg/ml.

Thời gian bán hủy đào thải trung bình là 100 phút. Các nồng độ điều trị đạt được trong dịch màng phổi, chất dịch ở khớp và ở cổ trướng.

Nếu đường dẫn mật không bị tắc, nồng độ của cefazoline trong mô của túi mật và trong mật được ghi nhận cao hơn nồng độ trong huyết thanh. Ngược lại, nếu đường dẫn mật bị tắc, nồng độ của kháng sinh trong mật thấp hơn nhiều so với nồng độ trong huyết thanh.

Cefazoline đi qua hàng rào nhau thai nhanh và vào thẳng trong máu của dây nhau và trong nước ối. Trong sữa mẹ, cefazoline có nồng độ rất thấp.

Tỉ lệ gắn kết với protéine là 85 đến 90% trong huyết thanh người và ở điều kiện sinh lý.

Cefazoline phân tán kém trong dịch não tủy.

Biến đổi sinh học : cefazoline không bị chuyển hóa.

Bài tiết :

Cefazoline được đào thải chủ yếu qua nước tiểu và một phần qua mật. Sau khi tiêm 500 mg và 1 g, đỉnh trong nước tiểu của cefazoline vượt quá 1000 và 4000 mg/ml ứng với từng liều.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng do chủng nhạy cảm, chủ yếu trong các biểu hiện nhiễm trùng ở miệng, đường tai mũi họng, phế quản-phổi, tiết niệu-sinh dục, nhiễm trùng huyết, viêm màng trong tim, nhiễm trùng răng miệng, ngoài da, thanh mạc, xương và khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với nhóm céphalosporine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Ngưng trị liệu nếu xuất hiện các biểu hiện dị ứng.

Cần phải hỏi bệnh sử trước khi kê toa nhóm céphalosporine do có dị ứng chéo giữa nhóm pénicilline và nhóm céphalosporine xảy ra trong 5-10% trường hợp. Thật thận trọng khi dùng céphalosporine cho bệnh nhân nhạy cảm với pénicilline ; cần theo dõi chặt chẽ.

Céphalosporine bị cấm dùng cho các đối tượng có tiền sử dị ứng với céphalosporine kiểu phản ứng tức thì. Trong trường hợp nghi ngờ, thầy thuốc cần phải túc trực bên cạnh bệnh nhân trong lần dùng thuốc đầu tiên để xử lý tai biến phản vệ nếu có.

Phản ứng quá mẫn (phản vệ) được ghi nhận khi dùng nhóm céphalosporine có thể nặng và đôi khi gây tử vong.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, liều được điều chỉnh theo độ thanh thải créatinine hoặc theo créatinine huyết.
- Cần thận trọng theo dõi chức năng thận trong thời gian điều trị nếu có phối hợp với các kháng sinh có độc tính trên thận (đặc biệt là aminoside) hoặc các thuốc lợi tiểu như furosémide hoặc acide étacrinique (xem Tương tác thuốc).
- 1 g céfazoline dạng muối Na có chứa 48,3 mg Na.

### **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại của nhóm céphalosporine chưa được xác nhận ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên các nghiên cứu tiến hành trên nhiều loài động vật chưa cho thấy có tác dụng sinh quái thai hay có độc tính trên thai nhi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cần thận trọng theo dõi chức năng thận trong thời gian điều trị nếu có phối hợp với các kháng sinh có độc tính trên thận (đặc biệt là aminoside) hoặc các thuốc lợi tiểu như furosémide hoặc acide étacrinique.

### **Phản ứng cận lâm sàng :**

Céphalosporine được ghi nhận làm dương tính test Coombs, điều này cũng có thể xảy ra đối với céfazoline.

Céfazoline cũng có thể cho kết quả dương tính giả trong xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu với các chất khử, nhưng không gây tác dụng này khi áp dụng các phương pháp chuyên biệt với glucose oxydase.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện dị ứng :

- mẩn đỏ ngoài da : nổi mào đay, phát ban dạng sởi, ngứa, nổi ban.
- phản ứng sốt.

Biểu hiện đường tiêu hóa :

- tiêu chảy, buồn nôn, ói mửa, chán ăn, đau bụng.
- bệnh nấm miệng do Candida.
- tăng men gan tạm thời (transaminase, LDH, phosphatase kiềm).

Biểu hiện ở máu :

- tăng bạch cầu ưa acide.
- giảm tiểu cầu hoặc hiếm hơn là tăng tiểu cầu.
- giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Việc dùng bêta-lactamine với liều rất cao có thể gây bệnh não do rối loạn chuyển hóa (rối loạn ý thức, cử động bất thường, cơn co giật, hôn mê), nhất là ở bệnh nhân suy thận.

Biểu hiện không dung nạp tại chỗ :

- tiêm bắp thịt : đau, viêm, khó chịu ở chỗ tiêm, có thể bị cứng và sốt.
- tiêm truyền tĩnh mạch : viêm tĩnh mạch hoặc viêm tắc tĩnh mạch khi tiêm truyền liên tục do có đặt cathéter.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Đường tiêm bắp : Hòa tan céfazoline trong dung môi pha tiêm bắp như lidocaine chlorhydrate, hay nước cất pha tiêm hay dung dịch NaCl 0,9%. Lắc mạnh cho đến khi tan hoàn toàn

n Đường tĩnh mạch :

p Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục : Hòa tan 1 g céfazoline trong 50 đến 100 ml nước cất pha tiêm hoặc một trong các dịch truyền sau : NaCl 0,9%, glucose 5 hay 10%, Ringer-lactate có glucose 5%, Ringer, Ringer-lactate, dung dịch glucose 5% và NaCl 0,9%.

p Tiêm tĩnh mạch trực tiếp : Hòa tan 1 g céfazoline trong ít nhất 5 đến 10 ml nước cất pha tiêm và tiêm chậm trong 3 đến 5 phút.

**Người lớn** : 0,50-1 g mỗi 8-12 giờ.

**Trẻ em** : 25-50 mg/kg/24 giờ.

Các liều này có thể được tăng lên tùy theo mức độ nhiễm trùng.

#### **Người suy thận :**

n Nhiễm trùng nặng :

p Hệ số thanh thải créatinine từ 20 đến 50 ml/phút :liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó là 250 mg/6 giờ hay 500 mg/12 giờ.

p từ 10 đến 20 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó là 250 mg/12 giờ hay 500 mg/24 giờ.

p từ 5 đến 10 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó là 250 mg/24-36 giờ hay 500 mg/48-72 giờ.

n Nhiễm trùng nhẹ hoặc không nghiêm trọng lắm :

p Hệ số thanh thải créatinine từ 20 đến 50 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó 125-250 mg/12 giờ.

p từ 10 đến 20 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó 125-250 mg/24 giờ.

p từ 5 đến 10 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó 75-125 mg/24 giờ.

p dưới 5 ml/phút : liều tấn công khởi đầu 500 mg, sau đó 50-75 mg/72 giờ.

## **267. INTRON A**

## SCHERING-PLOUGH

Bột pha tiêm dưới da, tiêm bắp 3 MIU : hộp 1 lọ bột - Bảng A.

Bột pha tiêm dưới da, tiêm bắp 5 MIU : hộp 1 lọ bột - Bảng A.

### THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Interferon alfa-2 b tái tổ hợp	3 MIU
(Albumine người)	
Ống dung môi : Nước cất pha tiêm	

cho 1 lọ	
Interferon alfa-2 b tái tổ hợp	5 MIU
(Albumine người)	
Ống dung môi : Nước cất pha tiêm	

### TÍNH CHẤT

Interferon alfa-2b tái tổ hợp.

Intron A được tạo thành qua quá trình đông khô, ổn định, tiệt trùng từ một chất có độ tinh khiết cao là Interferon alfa-2b, chất này được sản xuất bằng các kỹ nghệ tái tổ hợp DNA.

Interferon alfa-2b tái tổ hợp là 1 protéine tan được trong nước, có trọng lượng phân tử xấp xỉ 19.300 dalton. Chất này được chiết tách từ một dòng E. coli, plasmide của loài này được lai giống với gen Interferon alfa-2 từ bạch cầu của người bằng các công nghệ gen. Bột Intron A đông khô có màu trắng đến vàng kem.

Hoạt tính của Intron A biểu diễn theo đơn vị quốc tế (IU), với 1 mg protéine Interferon alfa-2b tái tổ hợp tương đương với  $2 \times 10^8$  IU. Đơn vị quốc tế này được xác định bằng cách so sánh hoạt tính của Interferon alfa-2b với hoạt tính của chất chuẩn quốc tế Interferon bạch cầu người do Tổ chức y tế thế giới quy định.

### TÁC DỤNG

Interferon alfa-2b tái tổ hợp có công hiệu ngăn chặn quá trình tăng sinh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên cả tế bào nuôi cấy và khối u của người được ghép trên thú vật. Nó cũng có



tác động điều hòa miễn dịch trong điều kiện in vitro. Interferon alfa-2b tái tổ hợp còn ức chế sự nhân đôi virus in vivo và in vitro.

Interferon tác động lên hoạt động tế bào bằng cách gắn vào các thụ thể màng tế bào đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy một khi đã gắn kết vào màng tế bào, Interferon bắt đầu một chuỗi hoạt động rất phức tạp bên trong tế bào trong đó có sự cảm ứng của một số enzyme. Người ta cho rằng quá trình này hoặc ít nhất một phần của quá trình này, chịu trách nhiệm cho các đáp ứng khác nhau của tế bào đối với Interferon, bao gồm việc ức chế sự sao chép của virus trong các tế bào bị nhiễm virus, ngăn chặn quá trình tăng sinh tế bào và có tác động điều hòa miễn dịch như gia tăng tính thực bào của đại thực bào và tăng độc tố tế bào đặc hiệu của limpho bào đối với tế bào đích. Một phần hoặc tất cả các hoạt tính này của Interferon đóng góp vào hiệu lực trị liệu của nó.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng đường toàn thân : điều trị bệnh viêm gan siêu vi B mãn tính, viêm gan C/không A, không B mãn tính, viêm gan delta mãn tính, u nhú thanh quản, bệnh bạch cầu thể tế bào tóc, bệnh bạch cầu mãn dòng tủy, bệnh tăng tiểu cầu đi kèm với bệnh bạch cầu mãn dòng tủy, bệnh đa u tủy, u bạch huyết không Hodgkin, Sarcome Kaposi ở những bệnh nhân bị AIDS, carcinome tế bào thận, ung thư buồng trứng, khối u carcinoide di căn (khối u nội tiết tụy) và u sắc tố ác tính.

Dùng tiêm trong bàng quang : ung thư bề mặt bàng quang.

Dùng tiêm trong sang thương : bệnh condyloma sùi mồng gà, carcinome tế bào đáy, u bạch huyết tế bào T ở da và chứng dày sừng quang hóa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử tăng mẫn cảm đối với Interferon alfa-2b hay bất cứ thành phần nào của Intron A.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Các phản ứng quá mẫn cấp tính trầm trọng (như nổi mề đay, phù mạch, co thắt phế quản, phản vệ) với Intron A rất hiếm gặp trong quá trình trị liệu với Intron A. Nếu có biểu hiện phản ứng như thế thì phải ngưng thuốc và áp dụng các biện pháp thích hợp ngay lập tức. Chứng nổi ban thoáng qua không cần thiết phải ngưng trị liệu.

Nên cẩn thận khi dùng Intron A cho bệnh nhân mắc những chứng bệnh làm suy nhược cơ thể như có tiền sử bệnh phổi (như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính) hay tiểu đường có khuynh hướng nhiễm acide-cétone. Cũng nên cẩn thận khi dùng cho bệnh nhân có rối loạn đông máu (như chứng viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn mạch phổi) hay suy tủy trầm trọng.

Sử dụng thuốc tiêm Intron A phối hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác có thể làm gia tăng nguy cơ ngộ độc (về mức độ và thời gian), có thể gây tử vong hay đe dọa tính mạng do tác động của thuốc dùng đồng thời. Các tác dụng ngoại ý thường thấy nhất có khả năng gây tử vong hay đe dọa đến tính mạng bao gồm viêm niêm mạc, tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, suy thận và rối loạn chất điện giải. Do nguy cơ gia tăng độc tính, cần điều chỉnh liều cẩn thận đối với Intron A và cả các tác nhân hóa trị liệu dùng đồng thời.

Vì sốt có thể gặp trong hội chứng giả cúm khi điều trị bằng Interferon, ta nên loại trừ các nguyên nhân gây sốt dai dẳng khác.

Không nên dùng Intron A cho bệnh nhân viêm gan mạn có suy gan mất bù, cho bệnh nhân viêm gan tự miễn hay có tiền sử bệnh tự miễn hay những người đã được ức chế miễn dịch để ghép các cơ quan bởi vì Intron A có thể làm bệnh gan trầm trọng hơn trên những bệnh nhân này. Nhiễm độc gan dẫn đến tử vong rất hiếm gặp. Do đó, nếu bệnh nhân có các bất thường chức năng gan trong quá trình điều trị với Intron A nên được theo dõi chặt chẽ và ngưng thuốc nếu các triệu chứng tiến triển nặng.

Không nên dùng Intron A cho bệnh nhân suy gan mất bù. Bệnh nhân viêm gan siêu vi mạn với bằng chứng suy giảm chức năng tổng hợp của gan (như giảm albumine hay kéo dài thời gian prothrombine), nếu được điều trị bằng Intron A có thể tăng nguy cơ mất bù lâm sàng nếu có sự dao động của aminotransférase trong quá trình điều trị với Intron A (xem phần Xét nghiệm). Nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích trị liệu khi chỉ định Intron A cho những bệnh nhân này. Nên duy trì bổ sung đầy đủ nước cho bệnh nhân điều trị với Intron A vì chứng hạ huyết áp do tình trạng mất nước đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân. Việc bù nước có thể rất thiết yếu.

Bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim và/hoặc có tiền sử hay đang bị loạn nhịp tim, nếu cần phải điều trị với Intron A, nên được theo dõi chặt chẽ. Bệnh nhân có các bất thường trước đó về tim và/hoặc đang trong giai đoạn ung thư tiến triển, nên làm điện tâm đồ trước khi dùng thuốc cũng như trong quá trình điều trị. Chứng loạn nhịp tim (chủ yếu là loạn nhịp trên thất) thường đáp ứng với các điều trị thông thường nhưng có thể đòi hỏi phải ngưng dùng Intron A.

Các bệnh thâm nhiễm phổi, viêm phổi bao gồm cả các bệnh có thể gây tử vong rất hiếm gặp trên bệnh nhân được điều trị với Interferon alfa, trong đó bao gồm cả bệnh nhân điều trị bằng Intron A. Bệnh căn học vẫn chưa được xác định. Nếu bệnh nhân bị sốt, ho, khó thở hay các triệu chứng hô hấp khác, nên kiểm tra bằng X quang. Nếu X quang phổi cho thấy có thâm nhiễm hay nếu có bằng chứng suy chức năng phổi, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận và ngưng thuốc nếu có thể. Trong khi ảnh hưởng này được báo cáo xảy ra thường xuyên hơn với bệnh nhân viêm gan siêu vi mạn C/NANB được điều trị với Interferon alfa, nó cũng được báo cáo xảy ra trên những bệnh nhân mắc các bệnh ung thư được điều trị với Interferon. Hơn nữa, các triệu chứng này đã được báo cáo xuất hiện thường hơn khi Interferon alfa được dùng đồng thời với shosaikoto, một thảo dược có nguồn gốc từ Trung quốc.

Bệnh nhân đã mắc bệnh tâm thần trước đó, đặc biệt là chứng trầm cảm hay tiền sử bệnh tâm thần nặng không nên điều trị bằng Intron A.

Nếu có các triệu chứng trầm trọng trên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là chứng trầm cảm, nên ngưng điều trị Intron A. Các tác động trên hệ thần kinh trung ương được biểu hiện với chứng trầm cảm, lú lẫn và những thay đổi tình trạng tâm thần đã được quan sát thấy trên một

vài bệnh nhân dùng Intron A và ý định tự tử cũng có thể xảy ra tuy nhiên rất hiếm. Các tác dụng ngoại ý này đã xảy ra trên bệnh nhân dùng Intron A với liều khuyến cáo cũng như với liều cao hơn. Vài bệnh nhân có thể hôn mê, nhất là những người già và điều trị liều cao. Những tác dụng này nói chung thường là có hồi phục, ở một vài bệnh nhân cần phải có đến 3 tuần để hồi phục hoàn toàn. Rất hiếm khi xuất hiện cơn động kinh khi sử dụng liều cao Intron A.

Chứng xuất huyết võng mạc, tắc nghẽn động mạch hay tĩnh mạch với những điểm như nốt bông rất hiếm gặp trên bệnh nhân được điều trị với Interferon alfa, trong đó có thuốc tiêm Intron A (Interferon alfa-2b tái tổ hợp). Chưa giải thích được nguyên nhân bệnh căn của những hiện tượng này. Các tác dụng này có vẻ như xuất hiện sau vài tháng dùng thuốc, nhưng cũng được báo cáo xảy ra trong những khoảng thời gian điều trị ngắn hơn. Chứng tiểu đường hay cao huyết áp cũng xuất hiện trên một vài bệnh nhân. Bệnh nhân có những thay đổi thị lực và thị trường hay những triệu chứng ở mắt trong quá trình điều trị với Intron A nên được khám mắt. Các dấu hiệu trên võng mạc gây bởi Intron A nên được phân biệt với các tai biến trên mắt trong các bệnh võng mạc do tiểu đường hay do cao huyết áp, do đó nên khám mắt cho bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường hay cao huyết áp trước khi điều trị với Intron A.

Khi bệnh nhân có rối loạn chức năng giáp, chỉ có thể bắt đầu hay tiếp tục điều trị với Intron A khi có thể duy trì nồng độ TSH ở mức độ bình thường bằng cách dùng thuốc. Việc ngưng điều trị với Intron A không làm hồi phục lại rối loạn chức năng giáp xảy ra trong quá trình trị liệu.

Do có các báo cáo về sự gia tăng bệnh vẩy nến đã có sẵn trước đó, chỉ nên dùng Intron A cho bệnh nhân bị vẩy nến khi lợi ích trị liệu lớn hơn nguy cơ có thể gây ra.

Trên bệnh nhân bị sarcome Kaposi do AIDS, không nên dùng Intron A khi có sự hiện diện của các bệnh nội tạng đang tiến triển nhanh chóng. Bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với zidovudine gây ra giảm bạch cầu trung tính với tỉ lệ cao hơn so với khi chỉ dùng zidovudine đơn thuần. Tác dụng của Intron A khi kết hợp với những thuốc khác trong điều trị bệnh liên quan tới AIDS chưa rõ ràng.

Các xét nghiệm tác nhân trung hòa Interferon được thực hiện trên những mẫu huyết thanh của bệnh nhân được tiêm Intron A trong một vài thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát. Tỉ lệ trên lâm sàng của hoạt động trung hòa phát triển trên bệnh nhân ung thư được điều trị toàn thân là vào khoảng 3%. Bệnh nhân viêm gan siêu vi NANB/C mạn tính được điều trị với liều 3 MIU ba lần mỗi tuần trong 6 tháng có tỉ lệ là 15% mà không có tác động nào lên kết quả lâm sàng. Tác động trung hòa của Interferon trong huyết thanh được tìm thấy trong khoảng 1% bệnh nhân tiêm Intron A vào trong sang thương để điều trị bệnh mồng gà. Nồng độ của yếu tố trung hòa trong hầu hết các trường hợp đều thấp và biểu hiện lâm sàng của hoạt động trung hòa này cũng không rõ. Sự phát triển của những kháng thể trung hòa chưa được chứng minh trên bệnh nhân được tiêm Intron A vào trong sang thương trong điều trị carcinome tế bào nền hay trên bệnh nhân được tiêm Intron A trong bàng quang trong điều trị ung thư bàng quang.

Xét nghiệm : các xét nghiệm huyết học tiêu chuẩn và sinh hóa của máu (công thức máu, số

lượng tiểu cầu, chất điện giải, các men gan, bao gồm ALT huyết thanh, bilirubine và albumine huyết thanh, protéine huyết thanh và créatinine huyết thanh) nên được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị và có định kỳ trong quá trình điều trị với thuốc tiêm Intron A. Nồng độ TSH phải được giữ trong các giới hạn bình thường trước khi bắt đầu điều trị với Intron A. Bệnh nhân có những triệu chứng cho thấy có rối loạn chức năng giáp trong quá trình điều trị với Intron A nên được thăm khám chức năng giáp. Trên bệnh nhân được điều trị viêm gan, phác đồ xét nghiệm khuyến cáo là vào tuần thứ 1, 2, 4, 8, 12, 16 và mỗi tháng sau đó, trong suốt quá trình điều trị. Nếu ALT tăng (gấp hai bình thường hay nhiều hơn) trong quá trình điều trị với Intron A, có thể tiếp tục dùng thuốc, trừ phi quan sát được những triệu chứng và dấu hiệu của suy gan. Khi ALT tăng, nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan như thời gian prothombine, ALT, phosphatase kiềm, nồng độ albumine và bilirubine cách khoảng mỗi 2 tuần.

Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản : Interferon có thể làm giảm khả năng sinh sản. Trong những nghiên cứu về sử dụng Interferon trên động vật linh trưởng, người ta thấy có những bất thường trong chu kỳ kinh nguyệt. Sự suy giảm nồng độ estradiol và progesterone đã được báo cáo xuất hiện ở phụ nữ được điều trị với Interferon bạch cầu của người. Do đó, phụ nữ trong tuổi sinh đẻ không nên dùng Intron A trừ khi áp dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu trong thời gian điều trị.

Thận trọng khi dùng Intron A cho nam giới trong tuổi sinh đẻ.

Dùng thuốc cho trẻ em : các liều lên đến 10 MIU/m<sup>2</sup> đã được dùng một cách an toàn khi dùng cho trẻ em bị viêm gan siêu vi B mạn tính hoạt động. Tuy nhiên, hiệu lực của liệu pháp chưa được chứng minh. Nói chung, kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân dưới 18 tuổi vẫn còn giới hạn và trong những trường hợp này, nên cân nhắc giữa lợi ích trị liệu với nguy cơ có thể xảy ra.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Intron A đã cho thấy có tác động gây sẩy thai trên Macca mulatta (khỉ rhesus) với liều gấp 90 và 180 lần so với liều tiêm bắp hay tiêm dưới da là 2 MIU/m<sup>2</sup>. Mặc dù sự sẩy thai được quan sát trên tất cả các nhóm liều (7,5, 15 hay 30 MIU/kg), tác dụng này chỉ có ý nghĩa thống kê đối với các kiểm soát ở nhóm liều trung bình và liều cao (tương ứng với gấp 90 và 180 lần liều khuyến cáo tiêm bắp hay liều tiêm dưới da 2 MIU/m<sup>2</sup>). Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng chặt chẽ trên phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng Intron A trong lúc có thai nếu lợi ích trị liệu cao hơn nguy cơ có thể gây ra cho bào thai. Không nên tiêm Intron A vào bàng quang cho phụ nữ có thai.

Việc bài tiết các thành phần của thuốc qua sữa mẹ chưa được xác định. Do Intron A có thể gây tác dụng ngoại ý cho trẻ bú sữa mẹ, quyết định ngưng cho bú hay ngưng điều trị phụ thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Điều trị kết hợp : acétaminophène (paracétamol) đã được dùng thành công để làm giảm triệu chứng sốt và nhức đầu có thể xảy ra khi điều trị bằng thuốc tiêm Intron A. Liều khuyến cáo

acétaminophène là 500 mg-1 g dùng 30 phút trước khi tiêm Intron A. Liều acétaminophène tối đa là 1 g, 4 lần/ngày.

Nên dùng thuốc mê, thuốc ngủ hay thuốc an thần cẩn thận khi cho đồng thời với thuốc tiêm Intron A. Chưa đánh giá được về tương tác thuốc giữa thuốc tiêm Intron A với những thuốc khác. Nên cẩn thận khi dùng Intron A kết hợp với các tác nhân có khả năng làm suy tủy. Tác dụng ngoại ý đồng vận trên số lượng bạch cầu có thể xuất hiện khi dùng đồng thời Intron A với zidovudine. Bệnh nhân dùng cả hai tác nhân này đồng thời có chứng giảm bạch cầu trung tính xảy ra phụ thuộc liều lượng và với tần suất cao hơn vượt quá mức chờ đợi so với khi dùng duy nhất một thuốc zidovudine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng toàn thân :

Các phản ứng phụ được thấy nhiều nhất là sốt, mệt mỏi, nhức đầu và đau cơ. Các dấu hiệu sốt và mệt mỏi có liên quan đến liều dùng và được hồi phục sau 72 giờ tạm ngưng thuốc hoặc ngưng trị liệu.

Các phản ứng phụ thường gặp là chuột rút, chán ăn và buồn nôn.

Các phản ứng phụ ít gặp hơn là ói mửa, tiêu chảy, đau khớp, suy nhược, buồn ngủ, chóng mặt, rụng lông tóc, khô miệng, các triệu chứng giống như cúm (không đặc hiệu), đau lưng, trầm cảm, khó ở, đau nhức, vã mồ hôi, thay đổi vị giác, kích thích, mất ngủ, lẫn lộn, giảm tập trung và hạ huyết áp.

Các phản ứng phụ hiếm gặp là đau bụng, nổi ban, lo lắng, tai biến tại nơi tiêm, dị cảm, herpes simplex, ngứa, đau mắt, lo lắng, chảy máu cam, ho, viêm họng, thâm nhiễm phổi, viêm phổi, giảm sáng suốt, sụt cân, phù mắt, khó thở, khó tiêu, tim đập nhanh, cao huyết áp, tăng cảm giác ngon miệng, giảm tinh dục, giảm cảm giác, thay đổi vị giác, phân lỏng, chảy máu lợi, bệnh thần kinh và bệnh đa dây thần kinh. Chứng cường hay nhược giáp cũng rất hiếm gặp. Nhiễm độc gan, bao gồm khả năng gây tử vong rất hiếm gặp (xem thêm mục Chú ý đề phòng).

Các phản ứng phụ về tim mạch, đặc biệt là loạn nhịp, thường có liên quan đến bệnh của hệ tim mạch đã có từ trước và tiền sử của việc điều trị độc tính trên tim. Bệnh cơ tim thoáng qua và có hồi phục rất hiếm gặp ở những bệnh nhân không có bệnh tim trước đó.

Những bất thường về xét nghiệm thường xảy ra khi dùng liều trên 10 MIU/ngày bao gồm giảm bạch cầu hạt và bạch cầu ; giảm nồng độ hémoglobine và số lượng tiểu cầu ; tăng phosphatase kiềm, lactate déhydrogénase (LDH), créatinine huyết thanh, urea nitrogène huyết thanh và nồng độ TSH. Sự gia tăng nồng độ ALT/AST (SGOT, SGPT) trong huyết thanh đã được ghi nhận như một bất thường trên những đối tượng không viêm gan cũng như trên một vài bệnh nhân viêm gan siêu vi mạn tính xảy ra cùng lúc với sự thải loại DNAp của virus.

Tiêm vào trong sang thương :

Hầu hết các tác dụng ngoại ý là nhẹ cho đến trung bình, thoáng qua và có thể hồi phục nhanh chóng. Mức độ của các tác dụng ngoại ý được báo cáo xảy ra trên những bệnh nhân được điều

trị bệnh mồng gà, cho thấy có gia tăng tương ứng với số lượng sang thương điều trị và do đó, phụ thuộc vào liều lượng.

Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là hội chứng giống như bệnh cúm, (ớn lạnh, sốt, nhức đầu, đau cơ và mệt mỏi). Các tác dụng ngoại ý thông thường khác được báo cáo bao gồm buồn nôn, mệt mỏi, chóng mặt, đau khớp, đau lưng và phản ứng tại chỗ (bỏng rát, ngứa, đau và chảy máu nơi tiêm). Trên bệnh nhân được điều trị bệnh mồng gà, phản ứng tại nơi tiêm cho thấy phụ thuộc vào diễn tiến của sang thương hơn là vào việc điều trị với Intron A.

Các tác dụng ngoại ý hiếm gặp bao gồm tiêu chảy, buồn ngủ, trầm cảm, đau, khó tiêu, vã mồ hôi, triệu chứng dạng cúm không đặc hiệu, lẫn lộn, yếu ớt, nôn mửa, nóng bừng, vọp bẻ ở chân, suy nhược, thay đổi vị giác, viêm da và ngứa.

Giảm bạch cầu, gia tăng nồng độ men gan trong huyết thanh (AST/SGOT) và giảm số lượng tiểu cầu đã được báo cáo xuất hiện trên một vài bệnh nhân tiêm Intron A vào trong sang thương.

Hầu hết các thay đổi cận lâm sàng này là thoáng qua, hồi phục nhanh chóng và chỉ ở trong mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Tác dụng ngoại ý và kết quả xét nghiệm bất thường quan sát được ở những bệnh nhân được tái điều trị bệnh mồng gà bằng Intron A thì tương tự về mặt định tính cũng như định lượng với những tác dụng ngoại ý được báo cáo trước đó.

Các tai biến sau đã được báo cáo xảy ra rất hiếm sau khi dùng Intron A :

Rối loạn về huyết học : thiếu máu huyết tán, tăng g-globuline, rối loạn đông máu.

Tổng thể : mất nước, tăng calci huyết, suy mòn, phù ngoại vi, bệnh hạch bạch huyết, phù quanh hốc mắt, sốt cao ác tính, thải loại cơ quan ghép và toan hóa máu.

Tim mạch : đánh trống ngực, hạ huyết áp tư thế, đau ngực, tim chậm, suy tim, rung nhĩ, loạn nhịp, ngoại tâm thu, đau thắt ngực, viêm tĩnh mạch huyết khối và thiếu máu cục bộ ngoại biên.

Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên : mất trí nhớ, trạng thái sững sờ, co giật, tăng trương lực cơ, tăng cảm, bừng hỏa, nhức nửa đầu, bệnh não, run rẩy, hôn mê, rối loạn ngoại tháp, sa sút trí tuệ liệt, rối loạn lời nói, ngất, ù tai, chóng mặt, phối hợp bất thường, mất điều hòa, thất ngủ, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương, dáng đi bất thường, tăng vận động, loạn trương lực cơ, liệt.

Hệ nội tiết : chứng to vú ở nam giới, nam hoá, nặng thêm bệnh tiểu đường, tăng đường huyết.

Hệ tiêu hóa : ợ hơi, viêm miệng, táo bón, tắc ruột, khát nước, đại tiện máu đen, tăng tiết nước bọt, viêm thực quản, xuất huyết trực tràng sau khi đi tiêu, khó nuốt, xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày, viêm lợi, tăng sản lợi, xuất huyết trực tràng, bạch sản miệng, nhọt nhọt niêm mạc đường tiêu hóa, trướng bụng, đầy hơi, lưỡi nhọt nhọt, viêm lưỡi, mất vị giác.

Hệ gan mật : kết quả xét nghiệm bất thường chức năng gan, tăng bilirubine huyết, vàng da, gan lách to, lách to, bệnh não do gan.

Hệ cơ xương : đau xương, yếu cơ, viêm khớp, bệnh khớp, bệnh cơ.

Rối loạn tâm thần : bất lực, bồn chồn, dễ xúc cảm, rối loạn tính cách, suy nghĩ bất thường, cố

gắng tự tử, ác mộng, lãnh đạm, trầm cảm nặng hơn, loạn thần kinh, phản ứng hung dữ, cảm giác giống say rượu, ảo giác, sa sút trí tuệ.

Hệ sinh dục : khí hư, đa kinh, xuất huyết tử cung, xuất huyết âm đạo, mất kinh.

Rối loạn cơ chế đề kháng : chắp mắt, viêm kết mạc, nhiễm nấm và virus, bệnh candida, nhiễm khuẩn.

Hệ hô hấp : giảm oxy không khí thở vào, tiếng thở rít, sung huyết mũi, viêm phổi, viêm xoang, viêm mũi, co thắt phế quản, tím tái, thở khò khè, đau màng phổi, hắt hơi, ho khan, nghẽn mạch phổi, phù phổi, viêm thanh quản.

Da và phần phụ của da : mề đay, trứng cá, bệnh móng, ban xuất huyết, thiếu máu cục bộ ngoại vi, nốt, mụn lở không herpes, hoại tử biểu bì, rối loạn tuyến lệ, nhạy cảm ánh sáng, da nốt nhạt, nám da, bất thường kết cấu tóc, tăng mọc tóc, mất sắc tố da, viêm da dạng liken, nhiễm hắc sắc tố và bạch biến da.

Hệ niệu : rối loạn tiểu tiện, tiểu đêm, đa niệu, tiểu ra máu, tiểu nhiều lần, viêm bàng quang, thiếu niệu, hội chứng thận hư, tiểu không kiềm chế, tăng acide urique huyết.

Rối loạn thị giác và thính giác : viêm kết mạc, sợ ánh sáng, nhìn mờ, song thị, khô mắt, liệt dây thần kinh vận động mắt, bệnh võng mạc, xuất huyết võng mạc, quáng gà, đau tai, điếc, tăng thính lực.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Intron A có thể được sử dụng bằng cách dùng dạng chai vô trùng hay ống tiêm nhựa.

Nên kiểm soát thuốc bằng mắt thường về độ đục và tính không màu trước khi tiêm.

Đối với phác đồ duy trì dùng đường tiêm dưới da, bệnh nhân có thể tự tiêm theo hướng dẫn của bác sĩ.

Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu nhỏ hơn  $50.000/mm^3$  không nên tiêm bắp Intron A mà nên dùng theo đường tiêm dưới da.

Nếu tác dụng phụ xuất hiện trong khi trị liệu với thuốc tiêm Intron A trong bất cứ chỉ định nào, nên điều chỉnh liều dùng (giảm 50%) hay phải tạm thời ngưng điều trị cho đến khi các tác dụng phụ bớt đi. Nếu biểu hiện không dung nạp xuất hiện dai dẳng hoặc tái đi tái lại dù đã điều chỉnh liều, hay bệnh lại tiến triển thêm, nên ngưng trị liệu bằng thuốc tiêm Intron A.

Viêm gan siêu vi B mạn tính : liều khuyến cáo là 30-35 MIU/tuần tiêm dưới da hay tiêm bắp hoặc 5 MIU/ngày hay 10 MIU, 3 lần/tuần, trong vòng 16 tuần. Nói khác đi, liều tác dụng thấp nhất của thuốc tiêm Intron A là 3 MIU, 3 lần/tuần, tiêm dưới da hay tiêm bắp. Những bệnh nhân có HBV-DNA trong máu trước khi điều trị thấp (nghĩa là dưới 100 pcg) có đáp ứng tốt nhất với trị liệu Intron A và hầu hết các đáp ứng là giảm 50% HBV-DNA trong vòng 1 tháng. Bệnh nhân có nguy cơ cao (HBV-DNA > 100 mg) hay những bệnh nhân không đáp ứng với trị liệu trong vòng 1 tháng, có thể được điều trị với liều lượng 5 MIU, 3 lần/tuần hoặc 5 MIU mỗi ngày. Liều lượng có thể được điều chỉnh tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Khi có đáp ứng, chế độ điều trị được chọn lựa phải duy trì tối đa 4 tháng, trừ khi có sự không dung nạp

trầm trọng.

Viêm gan siêu vi C/NANB mạn tính : liều lượng đề nghị là tiêm dưới da 3 MIU, 3 lần/tuần, trong 18 tháng. Hầu hết những bệnh nhân có đáp ứng cho thấy có sự cải thiện mức ALT trong 12 tuần. Một vài bệnh nhân không đáp ứng với liều 3 MIU có thể đáp ứng với liều cao hơn là 10 MIU, 3 lần/tuần. Những bệnh nhân tái phát sau khi trị liệu bằng Intron A có thể được tái điều trị với liều tương tự với lần đáp ứng trước.

Viêm gan siêu vi delta mạn tính : Intron A có thể tiêm dưới da với liều ban đầu 5 MIU/m<sup>2</sup> da, 3 lần/tuần, ít nhất từ 3-4 tháng dù rằng điều trị kéo dài hơn có thể được chỉ định. Liều lượng có thể được điều chỉnh theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Bệnh u nhú thanh quản : liều lượng khuyến cáo của Intron A là tiêm dưới da 3 MIU/m<sup>2</sup> da, 3 lần/tuần (cách ngày), bắt đầu sau phẫu thuật (bằng tia laser) lấy đi mô bướu. Liều lượng có thể điều chỉnh theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Có thể cần hơn 6 tuần trị liệu mới thấy đáp ứng.

Ung thư máu tế bào tủy : liều lượng đề nghị của Intron A là tiêm dưới da hay tiêm bắp 2 MIU/m<sup>2</sup> da, 3 lần/tuần (cách ngày). Liều lượng có thể điều chỉnh lại tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Những bệnh nhân không cắt lách cũng đáp ứng tương tự bệnh nhân cắt lách với những nhu cầu về truyền máu giảm dần giống nhau. Sự bình thường hóa một hay nhiều thông số huyết học thường bắt đầu trong vòng 2 tháng điều trị. Sự cải thiện tất cả ba thông số (lượng bạch cầu hạt, lượng tiểu cầu và mức hémoglobine) có thể cần đến 6 tháng hay hơn nữa. Trước khi bắt đầu điều trị, cần làm các xét nghiệm để đánh giá lượng hémoglobine, tiểu cầu, bạch cầu hạt và các tế bào tủy ở máu ngoại biên và các tế bào tủy xương. Các thông số này phải được kiểm tra định kỳ trong suốt quá trình điều trị để xác định có hay không có đáp ứng với điều trị. Nếu có đáp ứng, nên duy trì điều trị cho đến khi không cải thiện hơn nữa và các thông số trên được ổn định trong khoảng 3 tháng. Nên ngưng thuốc nếu không có đáp ứng trong vòng 6 tháng. Phác đồ điều trị này phải được duy trì trừ khi bệnh tiến triển nhanh hoặc có sự không dung nạp trầm trọng. Nếu việc điều trị với Intron A bị gián đoạn, nên lưu ý rằng hơn 90% bệnh nhân có đáp ứng lại với việc tái điều trị bằng Intron A.

Ung thư máu dòng tủy mạn tính : liều lượng đề nghị của Intron A là tiêm dưới da 4-5 MIU/m<sup>2</sup> mỗi ngày. Để kiểm soát lượng bạch cầu, có thể cần liều duy trì thay đổi từ 0,5-10 MIU/m<sup>2</sup>. Khi lượng bạch cầu đã được kiểm soát, có thể tiêm 3 lần/tuần (cách ngày). Các nghiên cứu đã cho thấy bệnh nhân ở giai đoạn bệnh mạn tính có đáp ứng với Intron A tốt hơn. Điều trị nên bắt đầu sớm ngay sau chẩn đoán và duy trì cho đến khi có đáp ứng hoàn toàn về huyết học hay ít nhất 18 tháng.

Nói chung, các bệnh nhân đáp ứng thường có đáp ứng về huyết học trong vòng 2- 3 tháng điều trị. Những bệnh nhân này phải được tiếp tục điều trị cho đến khi có đáp ứng hoàn toàn về huyết học, như đã được định nghĩa là có lượng bạch cầu vào khoảng 3-4 x 10<sup>9</sup>/l.

Tất cả các bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về huyết học phải được điều trị tiếp tục để đạt được



đáp ứng di truyền tế bào học, mà đáp ứng này ở một số bệnh nhân chỉ có thể đạt được sau 2 năm điều trị. Với bệnh nhân lúc chẩn đoán có lượng bạch cầu cao hơn  $50 \times 10^9/l$ , bác sĩ có thể chọn lựa để bắt đầu điều trị với liều chuẩn hydroxyurea và sau đó thay thế bằng Intron A khi bạch cầu giảm dưới  $50 \times 10^9/l$ . Những bệnh nhân mới được chẩn đoán ung thư máu dòng tủy mãn tính với Ph dương tính cũng nên được điều trị phối hợp Intron A và hydroxyurea. Intron A được bắt đầu dùng với liều thay đổi từ 6-10 MIU mỗi ngày tiêm dưới da. Hydroxyurea được thêm vào với liều 1,0-1,5 g, 2 lần/ngày nếu lượng bạch cầu ban đầu hơn  $10 \times 10^9/l$  và được tiếp tục cho đến khi lượng bạch cầu xuống dưới  $10 \times 10^9/l$ . Sau đó, ngưng hydroxyurea và chỉnh liều Intron A lên hay xuống để duy trì bạch cầu đa nhân trung tính giữa  $1-5 \times 10^9/l$  và tiểu cầu lớn hơn  $75 \times 10^9/l$ .

Bệnh tăng tiểu cầu đi kèm theo ung thư máu dòng tủy mãn tính : liều khuyến cáo giống như với liều điều trị bệnh ung thư máu dòng tủy mãn tính. Việc điều chỉnh liều áp dụng để kiểm soát lượng bạch cầu cũng tỏ ra thích hợp để kiểm soát lượng tiểu cầu. Dựa trên kinh nghiệm lâm sàng tích tụ cho đến nay, khoảng 1/4 (26%) bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu tủy mạn tính đồng thời có bệnh tăng tiểu cầu với lượng tiểu cầu trên  $500 \times 10^9/l$ . Lượng tiểu cầu đã được kiểm soát trên tất cả các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị. Lượng tiểu cầu được kiểm tra mỗi tháng không có lần nào dưới  $80 \times 10^9/l$ .

Bệnh đa u tủy :

Điều trị tấn công : thêm vào cùng với hóa trị liệu tấn công, Intron A có thể được tiêm dưới da với liều 3-5 MIU/m<sup>2</sup>, 3 lần/tuần (cách ngày) trong suốt giai đoạn tấn công.

Điều trị duy trì : ở những bệnh nhân trong giai đoạn ổn định sau đợt hóa trị liệu tấn công, có thể dùng duy nhất Intron A với liều 3-5 MIU/m<sup>2</sup>, 3 lần/tuần, tiêm dưới da.

Điều trị tái phát hay bệnh kháng trị : ở bệnh nhân có bệnh tái phát sau hóa trị liệu hay kháng với hóa trị, có thể chỉ cần tiêm Intron A đơn thuần với liều 3-5 MIU/m<sup>2</sup>, 3 lần/tuần.

U lympho bào không Hodgkin : bổ sung thêm trong hóa trị liệu, có thể tiêm Intron A dưới da với liều 5 MIU, 3 lần/tuần (cách ngày).

Ung thư Kaposi do AIDS : liều thích hợp vẫn chưa được xác định. Có hiệu quả khi tiêm dưới da hay tiêm bắp Intron A với liều 30 MIU/m<sup>2</sup>, 3-5 lần/tuần. Liều thấp hơn (10-12 MIU/m<sup>2</sup>/ngày) cũng được áp dụng mà không ghi nhận sự giảm rõ rệt hiệu quả điều trị.

Một cách khác, Intron A có thể dùng tiêm truyền tĩnh mạch với liều 50 MIU/m<sup>2</sup>/ngày trong 30 phút trong 5 ngày liên tiếp, sau đó ngưng ít nhất 9 ngày rồi mới bắt đầu đợt trị liệu 5 ngày kế tiếp. Khi bệnh ổn định hoặc điều trị có đáp ứng, nên tiếp tục trị liệu cho đến khi không có biểu hiện của bướu hoặc cho đến khi cần thiết ngưng thuốc do có dấu hiệu của nhiễm trùng cơ hội hay tác dụng phụ trầm trọng.

Kết hợp với zidovudine (AZT) : trong các nghiên cứu lâm sàng, những bệnh nhân AIDS cùng với Sarcome Kaposi được cho dùng Intron A kết hợp với AZT. Đối với hầu hết bệnh nhân, phác đồ điều trị sau được dung nạp tốt : Intron A 5-10 MIU/m<sup>2</sup> mỗi ngày ; AZT 100 mg mỗi 4 giờ. Trị

chứng độc tính để giới hạn liều là giảm bạch cầu trung tính. Intron A có thể được bắt đầu với liều 3-5 MIU/m<sup>2</sup> mỗi ngày. Sau 2-4 tuần, tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân, có thể tăng liều Intron A từ 5 đến 15 MIU/m<sup>2</sup> mỗi ngày ; AZT có thể tăng đến 200 mg mỗi 4 giờ. Liều lượng phải được điều chỉnh trên từng cá nhân, dựa vào sự đáp ứng trị liệu và sự dung nạp thuốc của mỗi người bệnh.

Ung thư tế bào thận : trong khi liều thích hợp vẫn chưa được xác định, liều khuyến cáo trong giai đoạn tấn công là 10 MIU/m<sup>2</sup>/ngày (tối đa đến 18 MIU/ngày), tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Liều lượng có thể được điều chỉnh tùy theo tuổi tác và tình trạng của bệnh nhân. Liều này có thể đạt đến bằng cách tăng từ từ theo từng nấc 3 MIU/m<sup>2</sup>/ngày trong khoảng thời gian 3 ngày (3 MIU/m<sup>2</sup>/ngày cho 3 ngày, 9 MIU/m<sup>2</sup>/ngày cho 3 ngày, rồi 18 MIU/ngày). Liều tối đa được khuyến cáo là 36 MIU/ngày, tùy vào sự dung nạp của bệnh nhân. Thời gian điều trị tấn công kéo dài ít nhất là 3 tháng để có thể quyết định tiếp tục hay ngưng trị liệu. Nếu bệnh nhân có bằng chứng tiến triển bệnh, phải ngưng ngay điều trị tấn công. Đối với trị liệu duy trì, có thể dùng liều tương tự với kéo dài khoảng cách dùng thành 3 lần mỗi tuần trong ít nhất 6 tháng.

Ung thư buồng trứng : liều khuyến cáo cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư buồng trứng dai dẳng, di căn đã giảm bớt là 50 MIU tiêm vào phúc mạc nếu chỉ dùng duy nhất một loại thuốc. Pha thuốc tiêm Intron A trong 250 ml dung dịch muối, thêm vào 1750 ml dung dịch thẩm phân và tiêm phúc mạc qua catheter. Nên thực hiện tiêm truyền nhỏ giọt trong khoảng một giờ. Có thể lặp lại cách thức này mỗi tuần, trong ít nhất 16 tuần trước khi bệnh nhân được đánh giá lại tình trạng bệnh.

Bướu di căn dạng carcinome (bướu tuyến tụy nội tiết) : hoạt tính trị liệu của Intron A đã được thấy rõ ràng ở bệnh nhân bướu di căn dạng carcinome và hội chứng sau khi dùng thuốc tiêm dưới da 3-4 MIU/m<sup>2</sup> mỗi ngày hay cách ngày, và tiêm dưới da 3 lần một tuần bắt đầu với liều 2 MIU/m<sup>2</sup> và tăng dần đến 3, 5, 7 và 10 MIU/m<sup>2</sup> với các khoảng cách 2 tuần tùy theo độc tính.

Trong khi sự thoái hóa bướu nguyên phát không xuất hiện, 20% bệnh nhân giảm 50% ở nước tiểu trong vòng 24 giờ [mức 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)]. Những bệnh nhân dùng Intron A trong 6 tháng (2 MIU/m<sup>2</sup>/ngày, tiêm dưới da trong vòng 3 ngày đầu sau đó tăng đến 5 MIU/m<sup>2</sup>, tiêm dưới da 3 lần/tuần) cho đáp ứng khách quan khoảng 50% trong điều trị kéo dài. Những bệnh nhân bướu ác tính dạng carcinome có thể xuất hiện bệnh tự miễn trong thời gian trị liệu Intron A, đặc biệt khi có tự kháng thể. Vì vậy, phải kiểm soát chặt chẽ bệnh nhân về các triệu chứng thực thể và triệu chứng cơ năng của bệnh tự miễn trong suốt quá trình điều trị.

Bệnh u sắc tố ác tính : được dùng như một điều trị hỗ trợ cho phẫu thuật, Intron A được tiêm tĩnh mạch với liều 20 MIU/m<sup>2</sup>, 5 lần mỗi tuần trong vòng 4 tuần, sau đó là 10 MIU/m<sup>2</sup>, tiêm dưới da 3 lần mỗi tuần trong vòng 48 tuần. Khi phối hợp với hóa trị liệu cho bệnh nhân u sắc tố di căn, Intron A được dùng tiêm tĩnh mạch với liều 15 MIU/m<sup>2</sup>, 5 lần mỗi tuần trong 3 tuần, sau đó tiêm dưới da 10 MIU/m<sup>2</sup>, 3 lần mỗi tuần cho đến khi có dấu hiệu cải thiện hay khi bác sĩ cảm thấy không còn cần thiết ; bệnh nhân được điều trị lâu hơn 2 năm.

Ung thư bề mặt bàng quang : đối với ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, liều khuyến cáo là 30-50 MIU mỗi tuần tiêm nhỏ giọt vào bàng quang trong khoảng 8-12 tuần ; đối với ung thư tại chỗ, liều khuyến cáo là 60-100 MIU, tiêm nhỏ giọt mỗi tuần trong vòng 12 tuần.

Cách thức tiêm truyền nhỏ giọt Intron A đã pha vào trong bàng quang : bệnh nhân nên nhịn uống trong 8 giờ trước khi tiêm truyền để giúp duy trì nồng độ thuốc tối ưu và tránh sự bài tiết quá sớm. Bàng quang nên trống trước khi tiêm truyền. Dung dịch được tiêm truyền từ bơm tiêm vào bàng quang qua 1 catheter tiết trùng. Bệnh nhân phải giữ dung dịch trong bàng quang trong 2 giờ. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân phải thay đổi tư thế mỗi 15 phút để bảo đảm toàn bộ bề mặt bàng quang được tiếp xúc. Sau 2 giờ, nên khuyến bệnh nhân đi tiểu để bài tiết hoàn toàn.

Condylomata Acuminata (condilom sùi, bệnh mồng gà) : các sang thương được tiêm thuốc trước tiên phải được lau sạch sẽ bằng gạc tẩm cồn vô trùng. Tiêm vào trung tâm sang thương bằng một kim nhỏ (số 30). Tiêm 0,1 ml dung dịch pha sẵn chứa 1 MIU Intron A vào sang thương 3 lần một tuần và cách ngày trong vòng 3 tuần. Có thể cùng lúc điều trị 5 sang thương. Liều tổng cộng tối đa cho việc tiêm thuốc mỗi tuần không được vượt quá 15 MIU. Sang thương rộng có thể được điều trị bằng cách tiêm nhiều mũi (tối đa 5 MIU Intron A tổng cộng trong một ngày) hay bằng cách tiêm liên tục lên những vùng khác nhau của sang thương.

Tái điều trị : sự cải thiện thường xuất hiện 4-8 tuần sau khi bắt đầu đợt điều trị đầu tiên. Nếu kết quả lần trị liệu này chưa thỏa đáng, nên trị liệu đợt thứ nhì với cùng phác đồ tương tự nếu các triệu chứng chức năng và thực thể hay các thay đổi về các thông số xét nghiệm không ngăn cản việc tái điều trị.

Điều trị các sang thương phụ : ngay sau khi kết thúc 3 tuần điều trị đầu tiên, có thể bắt đầu đợt điều trị thứ hai với phác đồ điều trị tương tự để điều trị tối đa 5 sang thương phụ ở bệnh nhân có từ 6-10 condylom. Bệnh nhân có hơn 10 condylom có thể được điều trị liên tiếp phụ thuộc vào số lượng condylom. Trong các nghiên cứu lâm sàng, những bệnh nhân có condylom cũng được điều trị với Intron A tiêm vào trong sang thương với liều 1,5 MIU/sang thương sau đó bôi tại chỗ podophylline 25%. Việc điều trị này được thực hiện mỗi tuần một lần, trong vòng 3 tuần.

Ung thư tế bào nền : sang thương trước hết phải được làm sạch bằng gạc tẩm cồn vô trùng.

Tiêm vào phần nền và phần chất của sang thương bằng một kim nhỏ (số 30) và 1 ống tiêm 1 ml. Với những sang thương có diện tích ban đầu dưới  $2 \text{ cm}^2$ , tiêm 0,15 ml dung dịch chứa 1,5 MIU Intron A vào sang thương 3 lần một tuần cách ngày, trong vòng 3 tuần. Liều tổng cộng nên đạt đến 13,5 MIU. Sang thương tế bào nền có diện tích rộng và nốt loét (sang thương rộng  $2-10 \text{ cm}^2$ ) nên được điều trị 3 lần một tuần trong vòng 3 tuần với  $0,5 \text{ MIU/cm}^2$  diện tích ban đầu của sang thương (liều tối thiểu là 1,5 MIU). Mỗi sang thương nên được điều trị một lần. Sự cải thiện tình trạng lâm sàng (hình dáng kích thước, ban đỏ...) của sang thương đã được điều trị là chỉ định đáng tin cậy cho việc điều trị bằng sinh thiết. Do đó tình trạng lâm sàng phải được kiểm tra định kỳ sau khi kết thúc điều trị. Sự cải thiện triệu chứng thực thể của bệnh thường xuất hiện

khoảng 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nếu không thấy cải thiện lâm sàng sau 2-3 tháng, nên dùng phẫu thuật cắt bỏ sang thương.

U bạch huyết tế bào T ở da (u sùi dạng nấm) : ở bệnh nhân có mảng u sùi dạng nấm, Intron A gây thuyên giảm lâm sàng khi tiêm vào trong vết thương với liều lượng 1-2 MIU/vị trí tiêm 3 lần mỗi tuần trong vòng 4 tuần liên tiếp. Trước hết, sang thương phải được lau sạch bằng gạc tẩm cồn tiệt trùng ; kim được tiêm theo một góc gần như song song với da. Tiêm vào biểu mô bề mặt dưới mảng sang thương với một kim nhỏ (số 30) và ống tiêm 1 ml. Cần chú ý không đưa quá sâu dưới sang thương và cần tránh tiêm dưới da. Nên lặp lại liệu pháp này 3 lần một tuần, trong vòng 4 tuần với tổng số 12 mũi tiêm vào mỗi sang thương. Trong những thử nghiệm lâm sàng, cải thiện ngay tại vị trí sang thương được ghi nhận duy trì vài tuần sau khi kết thúc điều trị bằng cách tiêm thẳng vào trong sang thương với liều tổng cộng là 2 MIU/lần thực hiện. Dày sừng quang hóa : sang thương có thể được điều trị với 500 000 ( $5 \times 10^5$  IU) Intron A trong 0,1 ml dung dịch, tiêm vào sang thương với 1 kim nhỏ (số 25-30). Kim nên đâm vào phần nền của sang thương với một góc gần như song song với mặt phẳng da. Cần phải chú ý không đưa vào dưới sang thương quá sâu ; cần nên tránh tiêm dưới da vì khu vực này ở dưới nền của sang thương. Mũi tiêm bề mặt có thể đưa đến chỗ rò rỉ với sự thâm nhiễm của duy nhất lớp sừng hoá. Nên lặp lại liệu pháp này 3 lần mỗi tuần trong vòng 3 tuần với tổng số 9 mũi tiêm vào mỗi chỗ dày sừng quang hóa/lần thực hiện với liều tổng cộng là 1,5 MIU/lần thực hiện. Nên chờ khoảng bốn tuần từ lúc kết thúc đợt trị liệu trước đó cho đến khi có kết quả lâm sàng rõ rệt. Sang thương có hình thái học hay triệu chứng học lâm sàng bất thường không nên điều trị bằng Intron A.

Pha chế bột đông khô Intron A để tiêm hay tiêm thẳng vào sang thương : lọ bột chứa liều duy nhất phải được pha với 1 ml nước cất pha tiêm. Cũng có thể dùng nước định khuẩn pha tiêm chứa 0,9 % rượu benzylique. Lọ chứa nhiều liều phải được pha với nước định khuẩn pha tiêm chứa 0,9 % rượu benzylique (5 ml cho lọ 25 MIU). Để tiêm vào sang thương, pha một lọ 10 MIU Intron A với 1 ml dung môi sẽ cho một dung dịch đẳng trương với nồng độ mong muốn là 1 MIU/0,1 ml. Pha thuốc với những lọ có kích cỡ khác nhau để đạt được liều lượng khuyến cáo cho một dung dịch nhược hay đẳng trương. Dùng bơm và kim tiêm tiệt trùng, tiêm một lượng thích hợp dung môi vào lọ Intron A.

Lắc nhẹ để hòa tan bột hoàn toàn. Sau đó, liều lượng thích hợp sẽ được rút ra bằng bơm tiêm tiệt trùng và tiêm dưới da, bắp thịt hay vào sang thương như được chỉ định.

Pha chế dung dịch Intron A để tiêm truyền tĩnh mạch : (xem Liều lượng và cách dùng). Không được tiêm truyền đồng thời thuốc khác cùng với Intron A.

Bệnh Sarcoma Kaposi : phác đồ liều lượng thay đổi : nếu có thể, nên pha dịch tiêm truyền ngay trước khi dùng. Bột đông khô Intron A nên được pha bằng cách thêm 1 ml nước cất pha tiêm vào lọ. Sau đó rút ra lượng Interferon được tính toán trước cho 1 liều thích hợp và cho vào 50 ml dung dịch muối vô trùng. Trước khi tiêm mỗi liều Intron A, bệnh nhân cần có sẵn một kim

bướm số 21 dùng tiêm tĩnh mạch (hay cỡ kim tiêm tĩnh mạch khác được cung cấp). Cần bắt đầu tiêm truyền dung dịch muối đẳng trương (tốc độ 200 ml/giờ) trước khi cho thuốc vào. Nên ngưng tiêm truyền dung dịch muối đẳng trương ngay trước khi bắt đầu cho Intron A vào. Dung dịch Intron A trong 50 ml dung dịch muối tiệt trùng đã pha sẵn nên được tiêm truyền trong khoảng thời gian là 30 phút. Sau khi truyền thuốc xong phải tiếp tục truyền dung dịch muối bình thường trong vòng 10 phút với tốc độ là 200 ml/giờ như ban đầu.

Bệnh u sắc tố ác tính : Bột đông khô Intron A nên được pha bằng cách thêm 1 ml nước cất pha tiêm vào lọ. Lượng Interferon được tính trước cho một liều thích hợp sau đó được rút ra và thêm vào trong 100 ml dung dịch muối đẳng trương tiệt trùng và tiêm truyền trong khoảng 20 phút. Không được truyền kết hợp Intron A với một thuốc khác.

Pha Intron A để tiêm vào bàng quang : cho liều khuyến cáo là 100 MIU Intron A, một số thích hợp các lọ 5, 10, 25, 30 hay 50 MIU để làm đủ 100 MIU được pha với nước cất pha tiêm. Không pha Intron A với nước định khuẩn pha tiêm để tiêm truyền vào bàng quang. Thêm vào mỗi lọ 1 ml nước cất pha tiêm. Lắc nhẹ để hòa tan bột hoàn toàn để được một dung dịch trong suốt. Gộp các dung dịch pha lại bằng cách hút vào một ống bơm tiêm 30 ml để được liều tổng cộng 100 MIU Intron A. Thêm một lượng vừa đủ nước cất pha tiêm vào bơm tiêm để có một thể tích là 30 ml dung dịch. Để tiêm nhỏ giọt vào bàng quang, bơm tiêm phải được nối vào một catheter tiệt trùng. Cần quan sát dung dịch bằng mắt thường để kiểm tra các tiểu phân lơ lửng và tính không màu trước khi đưa vào cơ thể. Dung dịch pha phải trong suốt và không màu đến vàng nhạt. Mặc dù dung dịch pha Intron A với nước cất pha tiêm có thể ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2-30°C, nên dùng dung dịch tiêm vào bàng quang trong vòng 4 giờ sau khi pha.

### **LƯU Ý KHI SỬ DỤNG**

Không tiêm truyền đồng thời các thuốc khác với Intron A.

Tương hợp với các dung dịch tiêm tĩnh mạch khác : trong dung dịch muối đẳng trương thông thường, nồng độ Intron A từ 50.000-1.000.000 IU/ml có tính ổn định và tương hợp với các dung dịch được kể phía dưới, khi giữ trong tủ lạnh trên 24 giờ hoặc để ở nhiệt độ phòng trong chai thủy tinh : dung dịch tiêm Ringer, dung dịch tiêm Lactate Ringer, dung dịch tiêm acide amine, dung dịch tiêm Natri bicarbonate 5%.

Hỗn hợp này được duy trì ổn định trong tiêm truyền kéo dài 6 giờ qua bộ truyền dịch.

Tính tương hợp của Intron A ở nồng độ tối thiểu  $10^5$  IU/ml trong dung dịch muối đẳng trương thông thường đã được đánh giá khi dùng qua nhiều bộ truyền dịch khác nhau.

Kết quả tóm lược như sau : tính tương hợp với các bộ tiêm đường tĩnh mạch.

Có thể tương hợp : 2C001 (Travenol), VI 400 (McGaw), Venoset 78 (Abbott), Ultipor Blood, bộ tiêm thuốc và lọc dịch truyền (Pall), Intrafix Air (B. Braun), bộ tiêm STK loại L76 (Aesca), Perfu Pal (Dubermarid Vitrum), Vacoset V34 (Baxter), Vacoset V2400 (Pharmaseal), Hipler-Venosteril, Venoset (Abbott), Vacoset V-736 (McGaw), Vacoset V-717U (McGaw).

Không tương hợp : Versaset V13 (Rivero), Addit IV V1444 (McGaw), Continue Flow (Travenol).

Tính ổn định : sau khi pha với 1 ml nước pha tiêm kìm khuẩn chứa 0,9% cồn benzyl, dung dịch sẽ được ổn định tối thiểu 1 tháng khi được bảo quản ở 2-8°C hoặc trong 2 tuần khi bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C).

Dung dịch sau khi pha trong suốt và không màu hoặc có màu vàng nhạt.

Khi pha với nước cất pha tiêm, Intron A có thể được bảo quản đông lạnh (dưới - 10°C) trong ống bơm tiêm polypropylène trong 28 ngày. Dung dịch pha ổn định trong suốt thời gian này khi được giải đông và được đông lạnh trở lại tối đa 2 lần.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong khoảng nhiệt độ 2-8 °C.

## **268. ISOBAR**

JACQUES LOGEAIS

c/o HYPHENS

Viên nén dễ bẻ : hộp 30 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Méthyclothiazide	5 mg
Triamterène	150 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

- Méthyclothiazide :

Thuốc lợi tiểu thải natri thuộc nhóm thiazide có tác dụng chủ yếu trên phần vỏ thận. Sau khi dùng liều duy nhất, tác động thải natri thu được đáng kể sau 2 giờ, tối đa sau 6 giờ và kéo dài trong vòng 24 giờ.

- Triamterène :

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thải natri mức độ vừa phải, tác động bằng cách ức chế chức năng trao đổi ion ở ống lượn xa, làm giảm sự bài tiết kali, tăng bài tiết natri, chlore và bicarbonate. Tác động này độc lập với sự hiện diện hoặc không của aldostérone. Như thế, do có tác động thải natri, triamterène có tác dụng chống phù nề và nếu được sử dụng lâu dài sẽ có tác dụng hạ huyết áp.

Thời hạn tác động : tác dụng lợi tiểu xuất hiện thường sau 1 giờ, tối đa từ giờ thứ 2 đến giờ thứ 4.

Kéo dài tác động : từ 6 đến 8 giờ, có thể lên đến 12 giờ, đôi khi đến 24 giờ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Méthyclothiazide :

Sau khi uống, thuốc lợi tiểu thiazide được hấp thu nhanh chóng. Méthyclothiazide được đào thải chủ yếu ở thận, dưới dạng không thay đổi, do sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận.

Thuốc qua được hàng rào nhau thai ; thuốc đi qua sữa mẹ yếu.

- Triamterène :

Sau khi uống, hàm lượng tối đa trong huyết tương đạt tới thường sau 45 đến 60 phút ; nồng độ của triamterène sau đó được duy trì trong khoảng 2 giờ, sau đó giảm cho đến khi xuống thấp trong khoảng 8 giờ. Một lượng nhỏ có thể được tìm thấy sau 24 giờ và đôi khi cho đến 36 giờ sau.

Triamterène được chuyển hóa thành parahydroxytriamterène, sau đó thành ester sulfurique acide của chất này.

Triamterène được đào thải ở thận do sự lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận.

Triamterène và các chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu sau 1 giờ. Triamterène được đào thải tối đa sau 2 đến 4 giờ. Sau 24 giờ, có khoảng 20 đến 40% liều uống vào được đào thải, trong đó 60% được đào thải trong 6 giờ đầu. Nếu ngưng thuốc sau một thời gian điều trị kéo dài, sự đào thải trong nước tiểu vẫn tiếp tục và giảm dần cho đến 5 đến 7 ngày sau.

Có khả năng nhuộm nước tiểu có màu xanh nhạt do một chất chuyển hóa của triamterène.

Triamterène đi ngang yếu qua hàng rào nhau thai (3% sau 1 giờ ở cừu cái).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Huyết áp cao.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy thận.

- Mẫn cảm với sulfamide.

- Bệnh não xơ gan.

- Tăng kali huyết.

- Phối hợp với một thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali khác.

- Phối hợp với muối kali (ngoại trừ bệnh nhân bị hạ kali huyết).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trong trường hợp có tổn thương gan, các thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây ra bệnh não xơ gan.

Trong trường hợp xuất hiện bệnh lý não như vậy, phải ngưng điều trị ngay.

Lưu ý vận động viên thể thao do thuốc cho kết quả dương tính các test về sử dụng chất kích thích (doping).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Triamtérène :

- Ở người tiểu đường : tình trạng tăng đường huyết có thể làm nặng thêm nguy cơ tăng kali huyết.

- Ở bệnh nhân suy gan : có khả năng bị toan huyết do tăng kali huyết ở người bị xơ gan. Với những bệnh nhân này, không nên dùng triamtérène nếu natri huyết dưới 125 mEq/l. Ngoài ra, tuy là những ngoại lệ, một vài trường hợp thiếu máu đại hồng cầu hay giảm huyết cầu toàn thể cấp tính cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân này (thiếu acide folique).

Thuốc lợi tiểu thiazide :

- Theo dõi natri huyết, kali huyết và chức năng thận, nhất là ở những bệnh nhân bị xơ gan.

- Kiểm soát đường huyết và acide urique huyết ở những bệnh nhân tiểu đường và goutte và phải cân nhắc kỹ việc sử dụng thuốc lợi tiểu nhóm thiazide ở những bệnh nhân này.

- Các thuốc lợi tiểu thiazide chỉ có tác dụng đầy đủ khi chức năng thận bình thường hay chỉ giảm nhẹ (nồng độ créatinine trong huyết tương dưới 25 mg/l, hay 220 mmol/l).

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng thuốc lợi tiểu thiazide trong điều trị phù nề và cao huyết áp lúc mang thai, vì có thể đưa đến tình trạng thiếu máu nhau thai, với nguy cơ suy dinh dưỡng bào thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng cho phụ nữ nuôi con bú (qua được sữa mẹ).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn dạ dày - ruột.

Phản ứng mẫn cảm chủ yếu ở da.

Nguy cơ bị mất nước với giảm thể tích máu, hạ natri huyết, tăng acide urique huyết, tăng đường huyết và hạ huyết áp thể đứng, cần phải ngưng thuốc hay giảm liều.

Rối loạn máu hiếm gặp : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy và thiếu máu tán huyết.

Có khả năng gây hạ kali huyết hoặc hiếm hơn gây tăng kali huyết, nhất là ở bệnh nhân suy thận và tiểu đường.

Ở bệnh nhân suy gan, có thể gây toan huyết do tăng kali huyết ở bệnh nhân xơ gan, có thể dẫn đến bệnh não xơ gan.

Rất hiếm khi bị sỏi niệu.

Nước tiểu có thể có màu xanh nhạt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 viên/ngày



SCHWARZ PHARMA

c/o RANBAXY

Dung dịch tiêm 0,1% : ống 10 ml, chai 50 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Isosorbide dinitrate	1 mg
Tá dược (mg/ml) :	
Sodium Chloride	9,0 mg
Nước pha tiêm	994,9 mg
Dung dịch Sodium Hydroxide 2N	0-0,00002 mg
Hydrochloride acid 1N	0-0,00002 mg

#### CHỈ ĐỊNH

Isoket 0,1% được chỉ định để điều trị suy thất trái không đáp ứng thứ phát sau nhồi máu cơ tim cấp, suy thất trái không đáp ứng do nhiều nguyên nhân khác nhau và chứng đau thắt ngực nặng hoặc không ổn định.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được sử dụng Isoket 0,1% trong điều trị sốc do tim trừ khi đã chuẩn bị một số phương tiện duy trì áp lực tâm trương đủ, ví dụ chỉ định thuốc làm co bóp cơ tim đồng thời.

Isoket 0,1% được chống chỉ định trong trụy tuần hoàn và tụt huyết áp nặng.

Không được chỉ định Isoket 0,1% cho bệnh nhân nhạy cảm với nitrates, thiếu máu nặng, chấn thương đầu, xuất huyết não hoặc giảm lưu lượng máu.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Cần chú ý thận trọng đến mạch và huyết áp trong suốt thời gian điều trị Isoket 0,1%.

Cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có glôcôm góc đóng, đang mắc chứng giảm năng tuyến giáp, suy dinh dưỡng, bệnh lý nặng về gan hoặc thận, hoặc hạ nhiệt.

Không được sử dụng thuốc trong thời kỳ có thai hoặc cho con bú trừ khi Bác sĩ xét thấy cần thiết phải sử dụng.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Khi áp lực động mạch giảm đột ngột có thể làm tăng triệu chứng thiếu máu não và làm giảm tưới máu vành, kinh nghiệm lâm sàng với Isoket 0,1% cho thấy đây không phải là một vấn đề

bình thường. Điều này phù hợp với tác dụng gây giãn mạch như đã biết của isosorbide dinitrate, tác dụng này thường chủ yếu xảy ra ở tĩnh mạch hơn là động mạch. Cũng giống như các nitrates khác, đau đầu và buồn nôn có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Sự tương hợp :**

Isoket 0,1% có chứa Isosorbide dinitrate trong dung dịch muối đẳng trương và tương hợp với các dung dịch truyền nói chung. Cho đến nay không thấy có sự bất tương hợp nào xảy ra.

Isoket 0,1% tương hợp với các chai truyền bằng thủy tinh và các túi truyền bằng polyethylene.

Isoket 0,1% có thể được truyền chậm bằng cách sử dụng một bơm tiêm bằng thủy tinh hoặc bằng nhựa cứng.

#### **Hướng dẫn sử dụng :**

Liều lượng :

Liều lượng phải được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Nói chung, liều từ 2 đến 7 mg mỗi giờ là thích hợp mặc dù đôi khi cần đến liều cao 10 mg.

#### **Nồng độ yêu cầu :**

5 ống 10 ml hoặc 1 chai 50 ml (50 mg) Isoket 0,1% được pha đến 500 ml với chất tải thích hợp như Sodium chloride tiêm hoặc Dextrose tiêm. Dung dịch thu được sẽ có nồng độ 100 mg/ml.

Khi cần phải giảm bớt lượng dịch truyền, có thể tạo dung dịch có nồng độ cao hơn bằng cách sử dụng 10 ống 10 ml hoặc 2 chai 50 ml Isoket, pha đến 500 ml để tạo thành dung dịch có nồng độ 200 mg/ml.

Isoket 0,1% cần được cho vào dung dịch truyền ngay sau khi mở ra. Phải pha chế hỗn hợp trong điều kiện vô khuẩn.

#### **Bảng tính liều :**

Nồng độ yêu cầu :

100 mg/ml : 5 ống hoặc 1 chai 50 ml pha thành 500 ml		Liều lượng Isoket	200 mg/ml : 10 ống hoặc 2 chai 50 ml pha thành 500 ml	
Tốc độ chảy			Tốc độ chảy	
m giọt/phút			m giọt/phút	
ml/giờ	giọt/phút	mg/giờ	ml/giờ	giọt/phút
10	3-4	1	5	1-2

20	7	2	10	3
30	10	3	15	5
40	13	4	20	7
50	17	5	25	8
60	20	6	30	10
70	23	7	35	12
80	27	8	40	13
90	30	9	45	15
100	33	10	50	17

1 ml = 60 giọt nhỏ nhi khoa = 20 giọt chuẩn

#### **Bảng tính liều :**

Bảng tính liều cho biết tốc độ truyền cần thiết để đảm bảo một liều lượng Isoket tính bằng mg/giờ, nồng độ sử dụng là 100 mg/ml hoặc 200 mg/ml.

Ví dụ :

Việc tính toán liều lượng rất đơn giản. Với nồng độ 100 mg/ml bệnh nhân cần 6 mg Isoket mỗi giờ và cần tốc độ nhỏ giọt là 60 giọt nhỏ nhi khoa mỗi phút (tương đương 60 ml/giờ) hoặc 20 giọt chuẩn/phút. Nếu cần phải hạn chế lượng dịch cần truyền, liều tương tự (6 mg/giờ) có thể chỉ định bằng cách sử dụng nồng độ 200 mg/ml với tốc độ nhỏ giọt là 30 giọt nhỏ nhi khoa mỗi phút (tương đương 30 ml mỗi giờ) hoặc 10 giọt chuẩn mỗi phút.

#### **Cách dùng :**

Isoket là một dung dịch có nồng độ và không bao giờ được tiêm thuốc trực tiếp. Cần phải chỉ định thuốc với dung dịch thích hợp như Sodium Chloride tiêm hoặc Dextrose tiêm. Dung dịch Isoket đã pha chế phải luôn luôn được cho bằng đường truyền tĩnh mạch hoặc với sự hỗ trợ của một bơm tiêm. Trong khi sử dụng phải theo dõi chặt chẽ huyết áp và mạch của bệnh nhân. Pha chế dung dịch bằng cách thay đổi lượng Isoket 0,1% yêu cầu với thể tích dịch truyền tương đương.

#### **Trẻ em :**

Mức độ an toàn và hiệu quả của Isoket 0,1% chưa được thiết lập ở trẻ em.

#### **BẢO QUẢN**

Ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

## 270. ISOMIL

### ABBOTT

Sữa bột dinh dưỡng : hộp 400 g, 1000 g

#### THÀNH PHẦN

Tinh bột bắp thủy phân, dầu bắp, sucrose, dầu thực vật, protein đậu nành tinh chế, **khoáng chất** (canxi phosphat tribasic, kali xitrat, kali chlorid, magiê chlorid, canxi carbonat, natri chlorid, sắt sulfat, kẽm sulfat, đồng sulfat, mangan sulfat, kali iodid), **vitamins** (ascorbic acid, cholin chlorid, a-tocopheryl acetat, niacinamid, canxi pantothenat, thiamin hydrochlorid, vitamin A palmitat, pyridoxin hydrochlorid, riboflavin, folic acid, phylloquinon, biotin, vitamin D<sub>3</sub>, cyanocobalamin), **amino acid** (L-methionin, taurin và L-carnitin).

Thành phần bột đường trong Isomil được cung cấp từ sucrose, tinh bột bắp thủy phân.

Thành phần protein bao gồm các protein đậu nành được tinh chế.

Chất béo, đa số là các acid béo không no chuỗi dài, được cung cấp từ dầu hướng dương, dầu dừa và dầu đậu nành (linoleic acid, linolenic acid).

Trong thành phần của Isomil không chứa lactose.

Phân tích thành phần	
	100 g bột
Năng lượng	
kcal	517
KJ	2163
Thành phần dinh dưỡng	
Chất đạm (g)	13,7
Chất béo (g)	28,1
Linoleic Acid (g)	5,1
Bột đường (g)	52,5
Khoáng chất (g)	3,4
Độ ẩm (g)	2,4
Khoáng chất	
Canxi (mg)	532
Phospho (mg)	380
Magiê (mg)	41
Natri (mg)	243
Kali (mg)	578
Clo (mg)	449

Kẽm (mg)	6
Sắt (mg)	7,8
Đồng (mg)	357
Mangan (mg)	304
Iốt (mg)	76
Sinh tố	
Vitamin A (mg)	600
Vitamin D (mg)	7,6
Vitamin E (mg)	12,9
Vitamin K <sub>1</sub> (mg)	42
Vitamin C (mg)	53
Vitamin B <sub>1</sub> (mg)	494
Vitamin B <sub>2</sub> (mg)	456
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	304
Vitamin B <sub>12</sub> (mg)	2,3
Niacin (mg)	5,3
Pantothenic Acid (mg)	3,8
Folic Acid (mg)	100
Biotin (mg)	23
Cholin (mg)	60
Taurin (mg)	34
L-carnitin (mg)	9

### **CHỈ ĐỊNH**

Isomil là công thức dinh dưỡng dành cho trẻ bị dị ứng với protein sữa bò ; và cho bệnh nhân bất dung nạp lactose.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng muỗng lường kèm theo hộp sữa. Pha 1 muỗng sữa bột với 60 ml nước đun sôi để nguội đến khoảng 50°C. Không nên thêm nước hoặc bột làm thay đổi nồng độ.

Đổ bỏ phần sữa thừa sau khi dùng.

### **BẢO QUẢN**

Hộp đã mở phải được đậy và bảo quản ở nơi khô mát (nhưng không cho vào tủ lạnh).

## **THUỐC VẤN K**

## 271. KALEORID LP

LEO PHARMA

c/o ZUELLIG

Viên phóng thích kéo dài 600 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Potassium chloride	600 mg

### DƯỢC LỰC

Bổ sung kali :

Trên phương diện sinh lý, kali máu giảm dưới 3,6 mmol/l cho biết rằng cơ thể đang thiếu kali ; việc thiếu kali có thể có nguồn gốc :

- do tiêu hóa : tiêu chảy, nôn ói, dùng thuốc nhuận trường kích thích.
- do thận : do tăng bài tiết qua thận, trong trường hợp có bệnh lý ở ống thận, bẩm sinh hoặc khi điều trị bằng thuốc lợi muối niệu, corticoid hay amphotericine B (IV), do dùng quá liều các chất kiềm hay các dẫn xuất của cam thảo.
- do nội tiết : tăng aldosterone nguyên phát (cần phải điều trị nguyên nhân).

Việc thiếu kali, về mặt triệu chứng, có thể gây : mỏi mệt ở các cơ, giả liệt, vọp bẻ và thay đổi điện tâm đồ, rối loạn khứ cực, tăng kích thích tâm thất.

Ion Cl<sup>-</sup> : cung cấp ion Cl<sup>-</sup> cho phép điều chỉnh nhiễm toan chuyển hóa thường có liên quan đến giảm kali máu.

Hoạt chất thuốc được phóng thích kéo dài làm giảm nguy cơ gây loét của KCl.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

KCl được phóng thích kéo dài trong 6 đến 8 giờ. Nếu làm xét nghiệm quang tuyến vùng bụng, sẽ thấy được viên thuốc do cấu tạo của viên thuốc có một khuôn không tan từ đó phóng thích ra hoạt chất. Viên thuốc sau khi đã phóng thích hết hoạt chất vẫn còn nguyên dạng và được đào thải qua phân, điều này là bình thường và không có gì phải lo lắng.

Hoạt chất thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu. Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, sự đào thải sẽ giảm và có thể gây tăng kali máu.

### CHỈ ĐỊNH

Tăng kali máu, nhất là khi do dùng thuốc : thuốc lợi muối niệu, corticoid, thuốc nhuận trường.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tuyệt đối :

- Tăng kali máu hay tất cả các tình huống có thể gây tăng kali máu, đặc biệt là : suy thận, hội chứng addison, tiểu đường không kiểm soát được (do nhiễm acid chuyển hóa), rối loạn trương lực cơ bẩm sinh, dùng đồng thời với thuốc giữ kali riêng lẻ hay kết hợp với thuốc lợi muối niệu (ngoại trừ khi có kiểm tra chặt chẽ kali máu).

Tương đối :

- Tacrolimus, ciclosporine, thuốc ức chế angiotensine II, thuốc ức chế men chuyển (ngoại trừ trường hợp giảm kali máu).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Kiểm tra kali máu trước và trong thời gian điều trị.

- Thận trọng khi sử dụng cho người già.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu tăng kali máu (amiloride, canrenone, spironolactone, triamterene, dùng một mình hay phối hợp) : nguy cơ tăng kali máu, có thể gây tử vong, nhất là ở bệnh nhân bị suy thận (phối hợp tác động tăng kali máu). Trong các trường hợp này phải chống chỉ định phối hợp, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang bị giảm kali máu.

Không nên phối hợp :

- Tacrolimus, ciclosporine, thuốc ức chế angiotensine II, thuốc ức chế men chuyển : nguy cơ tăng kali máu, có thể gây tử vong, nhất là ở bệnh nhân bị suy thận (phối hợp tác động tăng kali máu) : không phối hợp muối kali với một trong các thuốc trên, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang bị giảm kali máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Tăng kali máu (với nguy cơ đột tử) : để tránh điều này, nên kiểm tra kali huyết thường xuyên.

- Dùng liều cao có thể gây loét dạ dày tá tràng. Nguy cơ gây loét ruột non, ghi nhận ở một vài dạng uống, giảm do thuốc này được bào chế dưới dạng phóng thích kéo dài.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị thiếu kali đã được xác nhận : liều lượng được điều chỉnh theo giá trị kali máu định lượng trước và trong thời gian điều trị. Trường hợp chắc chắn hạ kali máu (dưới 3,6 mmol/l), bắt đầu với liều hàng ngày tương đương với 4 g KCl, tương đương với 52 mmol kali.

Liều hàng ngày được chia làm 2 đến 3 lần, nên uống thuốc vào cuối bữa ăn.

## **272. KANAMYCIN MEIJI**

MEIJI SEIKA

c/o NOMURA

Bột pha tiêm 1 g : hộp 10 lọ.

Bột pha tiêm 1 g : hộp 10 ống

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Kanamycine sulfate	1 g

cho 1 ống	
Kanamycine sulfate	1 g

### **DƯỢC LỰC**

#### **Tác động :**

Kanamycin là kháng sinh nhóm aminoglycoside, sản sinh bởi *Streptomyces kanamyceticus*. Thuốc có tác động trên vi khuẩn gram dương, gram âm và hiệu quả trong điều trị nhiều loại nhiễm trùng và bệnh lao.

#### **Ví sinh học :**

Tác động kháng khuẩn : Kanamycin có tác động kháng vi khuẩn gram dương, gram âm và *Mycobacterium tuberculosis*. Thuốc cũng được chứng minh hiệu quả đối với *Staphylococcus* đa kháng thuốc, *E.coli* và *Klebsiella* sp.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu và đào thải : Khi tiêm bắp kanamycin ở người lớn khỏe mạnh với liều duy nhất 0,5 g hoặc 1 g, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 1 giờ với các chỉ số lần lượt là 28 mg/ml và 43,1 mg/ml, sau đó nồng độ giảm xuống dần dần. Khoảng 77% liều dùng được đào thải trong nước tiểu trong vòng 6 giờ.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Các kết quả các thử nghiệm lâm sàng so sánh và thử nghiệm mở trên lâm sàng, bao gồm 3089 trường hợp được tổng kết như sau :

Hiệu quả lâm sàng : Thuốc đạt hiệu quả 82-100% trong nhiễm trùng đường hô hấp, như viêm phế quản, viêm phổi và ho gà ; 82-91% trong nhiễm trùng đường tiết niệu như viêm bàng quang, viêm thận-bể thận, viêm niệu đạo và lậu ; 75% trong viêm phần phụ tử cung ; 80% trong nhọt độc, viêm tấy, chốc ; 83-97% trong viêm vú, viêm hạch bạch huyết, viêm xương tủy ; 80-100% trong viêm amidan, viêm tai giữa ; 82-87% trong nhiễm trùng hậu phẫu và các nhiễm trùng khác.



Phản ứng phụ: Trong 11224 trường hợp từ các viện nghiên cứu trên thế giới, các phản ứng phụ có biểu hiện trong 2252 trường hợp (20,1%). Các phản ứng phụ thường gặp là : Giảm thính lực (8,3%), tổn thương thần kinh (0,1%), suy thận (1,4%), suy gan (0,2%), rối loạn tiêu hóa (2,3%), đau và chai nơi tiêm (1,8%), nổi mẩn (0,5%) và tăng bạch cầu ái toan (0,7%).

## ĐỘC TÍNH

**Độc tính cấp :**

Động vật thử nghiệm	Đường sử dụng				
	Tiêm IV	Tiêm trong phúc mạc	Tiêm IM	Tiêm SC	Uống
<b>Chuột đực</b>	240	1860	1320	2020	18.700
<b>Chuột cái</b>	245	1980	1190	1970	17.500
<b>(Litchfield-Wilcoxon method)</b>					

Nhiễm độc bán cấp và mãn tính : Khi tiêm bắp kanamycin với liều 100 mg/kg ngày 1 lần ở chó (trừ ngày thứ bảy và chủ nhật) trong vòng 6 tháng; không thấy bất thường gì trong các xét nghiệm máu, nước tiểu và chức năng gan thận hoặc trong các mô cơ thể ở nhóm dùng 100 mg/kg. Tuy nhiên, trong nhóm dùng 200 mg/kg có xuất hiện tiểu đạm và tiểu máu trong vòng 2-3 tuần và có giảm PSP và tăng NPN.

## CHỈ ĐỊNH

Các vi khuẩn nhạy cảm : Staphylococcus, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis, các dòng nhạy cảm với kanamycin của Streptococcus pneumoniae, Proteus sp, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Klebsiella sp. Các bệnh được chỉ định : Nhọt độc, viêm tấy, chốc. Viêm vú, viêm hạch bạch huyết, viêm xương tủy. Viêm amidan, viêm phế quản, viêm phổi, ho gà. Viêm thận bể thận, viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm tử cung và phần phụ, lậu. Viêm tai giữa. Nhiễm trùng thứ phát sau vết thương, bỏng và phẫu thuật. Lao phổi và lao ngoài phổi.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với kháng sinh nhóm aminoglycoside như streptomycin, kanamycin, gentamycin và fradiomycin hay bacitracin.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

**Lưu ý :**

Nên tránh dùng kanamycin cho các bệnh nhân sau : bệnh nhân có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị điếc do dùng streptomycin hoặc do nguyên nhân khác. Đặc biệt thận trọng khi bắt buộc phải dùng thuốc cho các bệnh nhân này.

Thận trọng :

Bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân lớn tuổi. Bệnh nhân dinh dưỡng kém hoặc bệnh nhân đang dinh dưỡng đường tĩnh mạch. Bệnh nhân có tổng trạng suy kiệt (Nên theo dõi sát do có thể xảy ra nguy cơ thiếu vitamin K).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Trẻ sơ sinh có thể bị tổn thương dây thần kinh số 8 ; do đó thuốc này chỉ nên sử dụng cho phụ nữ có thai hay nghi ngờ có thai khi hiệu quả điều trị mong muốn cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra.

Nên tránh cho con bú trong thời gian điều trị, do kanamycin qua được sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do kanamycin làm tăng khả năng độc thận các dịch truyền thay thế máu như dextrans, nên tránh dùng chung với các dịch trên.

Việc ức chế hô hấp do phong toả thần kinh cơ có thể xảy ra, do đó cần đặc biệt thận trọng khi dùng với thuốc vô cảm hoặc thuốc giãn cơ.

Nên tránh kết hợp với thuốc lợi tiểu quai như ethacrynic acid và furosemide, do khả năng tăng độc tính lên thận và tai.

Nên tránh kết hợp với các thuốc gây độc thận và độc tai, như vancomycin, capreomycin và enviomycin, do khả năng tăng độc tính lên thận và tai.

Nên tránh kết hợp với các thuốc gây độc thận, như ciplastin, carboplatin, cyclosporin và amphotericin B, do khả năng tăng độc tính lên thận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hệ thần kinh : tổn thương dây thần kinh số 8, gây ra các triệu chứng như ù tai, giảm nghe và chóng mặt (do tổn thương tiền đình) có thể xảy ra ; do đó, nên theo dõi chặt chẽ. Nên ngưng thuốc khi có các triệu chứng trên xảy ra. Đặc biệt thận trọng khi bắt buộc phải dùng thuốc.

Thận : hiếm khi có các bệnh thận nặng, suy thận cấp có thể xảy ra, do đó cần theo dõi sát bao gồm các xét nghiệm định kỳ. Nếu có gì bất thường, nên ngưng thuốc và thay thế bằng trị liệu thích hợp. Hiếm khi : phù, tiểu đạm, tiểu máu, rối loạn điện giải kali có thể xảy ra.

Sốc : nên theo dõi sát, dù triệu chứng sốc hiếm khi xảy ra. Ngưng thuốc và thay thế bằng trị liệu thích hợp khi có các triệu chứng như đau ngực, khó thở, đánh trống ngực, hạ huyết áp .v.v. xảy ra.

Quá mẫn : ngưng thuốc nếu có phản ứng quá mẫn như nổi mẩn xảy ra. Khi cần dùng thuốc lại (trong bệnh lao), cần làm giải cảm ứng.

Thiếu vitamin : hiếm khi gây thiếu vitamine K (giảm prothrombin máu, dễ chảy máu.v.v.) và thiếu vitamin B (viêm lưỡi, viêm miệng, chán ăn, viêm thần kinh v.v.).

Một số tác dụng ngoại ý khác : nhức đầu, tê môi có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều dùng :**

Điều trị bệnh lao :

Người lớn : liều thường dùng 2 g kanamycin tiêm bắp chia ra lần (sáng và tối), 2 lần mỗi tuần.  
Hoặc dùng liều 1 g ngày 1 lần trong 3 ngày/tuần. Thuốc có thể dùng tại chỗ khi cần thiết.

Bệnh nhân lớn tuổi (> 60 tuổi), 0,5-0,75 g dùng 1 lần.

Nên giảm liều ở trẻ em và bệnh nhân nhẹ ký.

Nói chung, thuốc này nên được dùng phối hợp với các thuốc kháng lao khác.

#### **Các nhiễm trùng khác :**

Liều thường ngày ở người lớn 1-2 g kanamycin tiêm bắp, chia ra 1-2 lần. Trẻ em: 30-50 mg/kg thể trọng/ngày tiêm bắp, chia ra 1-2 lần. Thuốc có thể dùng tại chỗ khi cần thiết.

Liều có thể được điều chỉnh tùy theo tuổi bệnh nhân và mức độ triệu chứng.

#### **Lưu ý khi sử dụng :**

Khi tiêm bắp, nên tuân theo các thận trọng sau để tránh tác dụng phụ cho mô và thần kinh :

- Không tiêm ở vị trí có dây thần kinh.
- Không tiêm lặp lại cùng một chỗ tiêm. Thận trọng đặc biệt khi tiêm cho trẻ sơ sinh, trẻ sinh non và trẻ bú mẹ, trẻ nhũ nhi.
- Khi bệnh nhân bị đau nhiều hoặc có chảy máu ngược lên tại nơi tiêm, nên rút kim ra ngay và tiêm nơi khác.
- Không nên trộn với các thuốc khác khi tiêm.
- Tránh dùng liên tục, dùng kéo dài.
- Sát trùng lọ thuốc bằng bông tẩm cồn.

Tác động ức chế thần kinh cơ và liệt hô hấp có thể xuất hiện, dù aminoglycoside được dùng bằng đường nào, nhất là khi bệnh nhân đang dùng thuốc vô cảm hoặc thuốc giãn cơ hay bệnh nhân đang được truyền lượng nhiều máu chống đông bằng citrate.

Dung dịch pha kanamycin sulphate phải trong suốt và không màu. Dung dịch hiếm khi có màu nhẹ và thường không gây hại khi sử dụng.

#### **BẢO QUẢN**

Tránh trộn chung với các thuốc khác vì kanamycin có thể gây nhuộm màu hay mất hiệu lực.

Sau khi pha thuốc nên dùng ngay, nếu không phải bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng.

## **273. KEFADIM**

ELI LILLY

Bột pha tiêm 1 g : hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Ceftazidime pentahydrate	1 g

### TÍNH CHẤT

Ceftazidime là kháng sinh nhóm cephalosporin có tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp protein ở thành tế bào vi khuẩn và ceftazidime kháng lại hầu hết các enzym b-lactamase. Với liều bình thường, nồng độ điều trị đạt được trong các mô của cơ thể là cơ sở cho các chỉ định đặc biệt. Sau khi tiêm bắp liều 500 mg và 1 g ceftazidime, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương lần lượt là 18 mg và 37 mg/mL.

Sau khi tiêm tĩnh mạch ceftazidime liều 0,5 g, 1 g và 2 g, nồng độ trung bình trong huyết tương lần lượt là 46 mg/mL, 87 mg/mL và 170 mg/mL. Nồng độ điều trị trong huyết thanh đạt được từ 8 đến 12 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Thời gian bán thải khoảng 1,8 giờ. Thuốc kết hợp kém với protein trong huyết tương, chỉ khoảng 10%. Ceftazidime không chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ nguyên vẹn ở nước tiểu qua lọc cầu thận. Khoảng 80-90% liều dùng được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ.

In vitro, ceftazidime diệt được các vi khuẩn sau đây :

- Gram âm : *Pseudomonas aeruginosa* và *Pseudomonas* spp., *Klebsiella pneumoniae* và *Klebsiella* spp., *Proteus* sp. (cả indole dương tính và indole âm tính), *Providencia* sp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng tạo b-lactamase và *Haemophilus parainfluenzae*).

- Gram dương : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* spp., *Streptococcus* spp. (bao gồm *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus pyogenes*).

- Vi khuẩn kỵ khí : *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. (nhiều chủng *Bacteroides fragilis* đều đề kháng).

In vitro, ceftazidime không tác động lên *Staphylococcus* kháng methicillin, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campilobacter* spp. hoặc *Clostridium difficile*. Thành phần muối sodium tổng cộng khoảng 52 mg (2,3 mEq) đối với mỗi gam Ceftazidime.

### CHỈ ĐỊNH

Ceftazidime được chỉ định trong các nhiễm khuẩn nặng, do những chủng vi khuẩn nhạy cảm đơn thuần hay phối hợp đã nêu ở trên, bao gồm các bệnh sau :

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn trong ổ bụng bao gồm viêm màng bụng và nhiễm khuẩn đường mật, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn phụ khoa,

nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và khớp.

Trước khi khởi đầu điều trị, nên thử nghiệm kháng sinh đồ, sơ bộ phân lập và định danh chủng vi khuẩn gây bệnh. **Nếu tình trạng nhiễm khuẩn trầm trọng và kiểu lâm sàng cho thấy do những vi khuẩn nhạy với ceftazidime, việc điều trị có thể bắt đầu ngay trước khi có kết quả kháng sinh đồ.** Nếu nhiễm khuẩn nặng đe dọa đến tính mạng, có thể phối hợp điều trị ngay Ceftazidime với một loại aminoglycoside và theo dõi sát chức năng thận. Liều dùng của cả hai loại kháng sinh trên tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh lý nhiễm khuẩn và toàn trạng của người bệnh.

Nếu nghi ngờ có nhiễm các vi khuẩn kỵ khí, nên phối hợp Ceftazidime với một kháng sinh thích hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng Ceftazidime với người bệnh quá mẫn cảm với kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trước khi dùng Ceftazidime, phải kiểm tra để biết người bệnh trước đây có mẫn cảm với cephalosporin, penicillin hoặc có tiền sử dị ứng với các thuốc khác hay không.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ceftazidime nên thận trọng khi dùng cho người bệnh được ghi nhận có quá mẫn cảm với penicillin hoặc có tiền sử dị ứng thuốc.

Khi có các dấu hiệu đầu tiên của sự quá mẫn cảm, cần ngưng điều trị ngay. Mặc dầu chưa có trường hợp nào độc với thận được ghi nhận, nhưng phải theo dõi sát chức năng thận ở người đang dùng liều cao hoặc phối hợp với aminoglycoside. Cần giảm liều dùng, tùy thuộc vào sự suy giảm của chức năng thận, để tránh những diễn biến do nồng độ thuốc cao, ví dụ những cơn động kinh (xin đọc phần Liều lượng và Cách dùng ở các bệnh nhân có chức năng thận giảm).

### **LÚC CÓ THAI**

Sự không nguy hại của Ceftazidime ở người mang thai chưa được xác định, vì vậy không nên dùng thuốc này khi có thai. Thuốc chỉ nên dùng trong những trường hợp ngoại lệ, khi mà việc đánh giá giữa lợi và hại đã được cân nhắc kỹ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Ceftazidime được bài tiết qua sữa với nồng độ thấp. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho các bà mẹ đang thời kỳ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Phối hợp Ceftazidime với các kháng sinh nhóm aminoglycoside có thể gây ra các dấu hiệu độc cho thận (xin đọc phần Thận trọng lúc dùng), và không nên trộn chung trong cùng một ống bơm tiêm, để tránh tương kỵ thuốc.

**Các sai lệch trong kết quả xét nghiệm :** Có thể gặp kết quả dương tính giả trong thử nghiệm Coombs hoặc xét nghiệm đường niệu bằng kỹ thuật dùng chất khử (Fehling, Clini-Test...), tuy vậy không ảnh hưởng đối với các phương pháp dùng enzym.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những tác dụng phụ sau đây được ghi nhận trong các trường hợp riêng biệt :

- Tại chỗ : Viêm tĩnh mạch hoặc viêm tắc tĩnh mạch do tiêm tĩnh mạch. Đau sau khi tiêm bắp.
- Quá mẫn cảm : Đỏ da, sốt và ngứa.
- Hệ tiêu hóa : Tiêu chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng và hiếm gặp viêm đại tràng.
- Huyết học : Tăng thoái qua urê và creatinine máu, hiếm gặp hơn là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu thoái qua.
- Gan : Tăng thoái qua các enzym gan : SGOT, SGPT và phosphatase kiềm.
- Hệ thần kinh trung ương : Nhức đầu, chóng mặt, dị cảm và rối loạn vị giác.

Dùng thuốc dài ngày có thể bội nhiễm các loại vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc. Trong một số hiếm trường hợp, có thấy cơn động kinh ở người bệnh suy thận mà liều Ceftazidime giảm không đủ mức.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều lượng, đường tiêm và khoảng cách giữa các lần tiêm tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn, tình trạng của người bệnh và độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với Ceftazidime.

Liều dùng cho tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp giống nhau, các liều cao hơn nên dùng theo đường tĩnh mạch.

### **Khi chức năng thận bình thường :**

Người lớn : Liều dùng 1 đến 6 g/24 giờ, ví dụ 0,5 g, 1 g hoặc 2 g dùng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho mỗi 8 hoặc 12 giờ.

Trong hầu hết những trường hợp nhiễm khuẩn, dùng thuốc với các liều 1 g cho mỗi 8 giờ hoặc 2 g cho mỗi 12 giờ.

Với nhiễm khuẩn đường tiết niệu và những nhiễm khuẩn ít trầm trọng, liều thường dùng 0,5 g hoặc 1 g cho mỗi 12 giờ là đủ.

Đối với người bệnh nhiễm khuẩn rất nặng, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch bao gồm các bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính và nhiễm Pseudomonas, nên dùng 2 - 3 gam cho mỗi 8 giờ.

Trẻ em : Trẻ sơ sinh đến 2 tháng tuổi : Mặc dầu còn có giới hạn về các thử nghiệm lâm sàng, nhưng liều 25 mg đến 60 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần dùng, đã chứng tỏ có hiệu quả.

Trẻ trên hai tháng tuổi và dưới một năm tuổi : 25 mg đến 50 mg/kg hai lần trong 24 giờ.

Trẻ em trên một năm tuổi : 30 đến 100 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 đến 3 lần dùng.

Ở trẻ em bị bệnh nặng, có thể dùng đến 150 mg/kg/24 giờ và tối đa là 6 g/24 giờ, có thể chia làm 3 lần dùng.

### **Khi chức năng thận kém :**

Trong trường hợp này, liều dùng nên xác định tùy thuộc vào mức độ suy giảm chức năng của thận.

Ở người lớn sau liều khởi đầu 1 g, các liều duy trì nên dùng tiếp theo và có thể xác định dựa theo bảng sau :

Hệ số thanh thải creatinine (mL/phút)	Nồng độ creatinine trong huyết tương mmol/L (mg/100mL)	Liều ceftazidime đề nghị dùng cho mỗi lần (gam)	Tần số dùng (giờ)
50 - 31	150 - 200 (1,7 - 2,3)	1,0	12
30 - 16	200 - 350 (2,3 - 4,0)	1,0	24
15 - 16	350 - 500 (4,0 - 5,6)	0,5	24
< 5	> 500 (> 5,6)	0,5	48

Liều dùng nên tăng lên ở người bệnh nhiễm khuẩn nặng, nhất là người bị giảm bạch cầu trung tính đi kèm. Liều dùng cho mỗi lần ở bảng trên có thể tăng thêm 50% hoặc chọn cách tăng tần số dùng thuốc. Nồng độ Ceftazidime trong huyết tương ở những đối tượng trên cũng phải được kiểm soát, không cho phép để nồng độ tối thiểu vượt quá 40 mg/mL.

Nếu chỉ biết trị giá nồng độ creatinine trong huyết tương (mg/100mL), ta có thể đổi sang trị giá độ thanh thải creatinine tương đương bằng cách tính toán qua công thức sau :

Nam =  $\frac{\text{Thể trọng (kg)} \times (140 - \text{tuổi})}{72} \times \text{creatinine huyết tương}$

Nữ = 0,85 trị giá của nam.

Sau khi thẩm phân lọc máu, người bệnh không cần phải dùng liều bổ sung. Tuy nhiên, phải tính liều dùng trong khi thẩm phân lọc máu, để người bệnh có thể được dùng một liều lúc kết thúc tiến trình này.

### Cách dùng

Các lọ thuốc được cung cấp ở dạng đã giảm áp lực. Khi pha thuốc, CO<sub>2</sub> được phóng thích ra và tạo nên áp lực dương. Để dễ dùng, nên tiến hành theo kỹ thuật sau :

Đường tiêm bắp : Pha lọ thuốc 1 g với 3 mL dung dịch ở ống pha loãng thuốc. Lắc đều để thuốc tan hết.

Đường tiêm tĩnh mạch : Đối với tiêm tĩnh mạch trực tiếp, pha thuốc với dung dịch ở ống pha loãng thuốc. Đối với truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian ngắn (ví dụ, dưới 30 phút), pha 2 g trong 50 mL dung dịch nước cất.

Các dung dịch này có thể được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch, hoặc qua đường dây truyền tĩnh mạch nếu người bệnh đang được truyền các dung dịch thích ứng với thuốc.

Lọ 1 g, tiêm bắp/tiêm tĩnh mạch :

1. Chọc kim xuyên qua nắp lọ và bơm vào dung dịch pha loãng thuốc. Vùng chân không trong lọ sẽ giúp dịch pha loãng vào dễ dàng. Sau đó, rút kim bơm tiêm ra.

2. Lắc lọ thuốc để hòa tan thuốc hoàn toàn. CO<sub>2</sub> được phóng thích và sau 1 - 2 phút sẽ được

một dung dịch trong suốt.

3. Lật ngược lọ thuốc. Với bơm tiêm đã ấn pít-tông xuống hết, hãy chích kim qua nắp lọ, dung dịch thuốc sẽ vào ống bơm tiêm (áp lực tạo nên trong lọ sẽ giúp đưa thuốc vào ống bơm tiêm). Phải đảm bảo là đầu kim luôn nằm trong phần dung dịch thuốc, mà không nằm trong phần khí bên trên. Dung dịch rút ra có thể chứa một ít bọt khí CO<sub>2</sub>, nên thổi khí đó ra trước khi dùng. Tính ổn định trong hầu hết các chất hòa tan thông thường : dung dịch tiêm sau khi hòa tan thuốc với một lượng dịch hòa tan đã chỉ định nên được dùng sau một thời gian ngắn. Nếu không thể thực hiện được, các dung dịch pha với nước hoặc với bất kỳ một loại dịch hòa tan thuốc thông thường nào khác sẽ được duy trì tốt đến 24 giờ nếu được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C. Ceftazidime ổn định ở nồng độ từ 1 mg/mL đến 40 mg/mL, trừ trong dung dịch sodium bicarbonate mà người ta khuyên không bao giờ nên dùng để pha thuốc.

Ghi chú : Để giữ cho thuốc được vô khuẩn, cần chú ý là kim dùng để hút khí ra không được ấn vào trước khi toàn bộ thuốc được hòa tan.

Đối với tiêm bắp, có thể dùng dung dịch lidocaine hydrochloride 0,5% hoặc 0,1% để pha thuốc. Dung dịch này có thể bảo quản đến 6 giờ ở 25°C.

### **QUÁ LIỀU**

Các dấu hiệu ngộ độc và các triệu chứng xảy ra sau khi dùng Cefatazidime quá liều bao gồm : đau, viêm tại chỗ và viêm tĩnh mạch ở chỗ tiêm thuốc.

Dùng đường tiêm cephalosporin những liều lớn không thích hợp có thể gây nên nhức đầu, dị cảm và chóng mặt. Động kinh do dùng quá liều đối với một số loại cephalosporin có thể xảy ra, đặc biệt ở người bệnh suy thận vì dễ bị tích lũy thuốc.

Những thay đổi bất thường về kết quả xét nghiệm sau khi dùng quá liều bao gồm : tăng creatinine, BUN, enzym gan và bilirubin, thử nghiệm Coombs dương tính, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu và kéo dài thời gian prothrombin.

Liều tiêm dưới da trung bình gây chết ở chuột cống và chuột nhắt trắng thay đổi từ 5,8 đến 20 g/kg, trong khi liều tiêm tĩnh mạch gây chết ở thỏ là trên 2 g/kg.

Xử trí : Khi điều trị việc dùng quá liều, nên quan tâm đến khả năng dùng quá liều với nhiều loại thuốc và dược động học bất thường của thuốc ở người bệnh.

Nếu người bệnh phản ứng với thuốc, phải ngừng ngay việc dùng thuốc.

Thuốc chống co giật có thể được dùng để điều trị, nếu có chỉ định lâm sàng. Bảo đảm đường thở thông, duy trì thông khí và truyền dịch.

Theo dõi sát và duy trì các chức năng sinh tồn trong những giới hạn cho phép : nồng độ các chất khí trong máu, các chất điện giải...

Nếu quá liều trầm trọng, nhất là trên người bệnh có suy thận và khi các phương pháp trị liệu căn bản thất bại, nên đặt vấn đề kết hợp truyền máu với thẩm phân lọc máu.



## 274. KEFLOR

### RANBAXY

hỗn dịch uống 125 mg/5 ml : lọ 60 ml.

viên nén tan rã nhanh 250 mg : vỉ 6 viên, hộp 5 vỉ.

viên nén tan rã nhanh 125 mg : vỉ 6 viên, hộp 5 vỉ.

viên nén bao phim phóng thích chậm 375 mg : vỉ 6 viên, hộp 5 vỉ.

### THÀNH PHẦN

cho 1 muỗng café Keflor hỗn dịch (5 ml)	
Cefaclor	125 mg

cho 1 viên Keflor Distab	
Cefaclor	125 mg

cho 1 viên Keflor Distab	
Cefaclor	250 mg

cho 1 viên Keflor MR	
Cefaclor	375 mg

### MÔ TẢ

Cefaclor là kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp thế hệ thứ 2. Cấu tạo hóa học của cefaclor là 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate. Công thức phân tử là  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$  và khối lượng phân tử là 385,8.

### DƯỢC LỰC

#### Cơ chế tác dụng :

Cefaclor là một cephalosporin diệt khuẩn và cũng như các cephalosporin khác, nó ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Nó axyl hóa các enzym transpeptidase gắn kết với màng vì vậy

ngăn ngừa sự liên kết chéo của peptidoglycan cần thiết cho sự vững chắc và độ bền của thành tế bào vi khuẩn.

### **Phổ kháng khuẩn :**

Phổ kháng khuẩn của cefaclor bao gồm các vi khuẩn sau :

Staphylococci (coagulase dương tính, coagulase âm tính và những chủng sinh penicillinase), Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis bao gồm những chủng sinh b-lactamase, Haemophilus influenzae bao gồm những chủng sinh b-lactamase, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella spp., Neisseria gonorrhoea.

Thử nghiệm tính nhạy cảm : Thử nghiệm về tính nhạy cảm bằng phương pháp dùng đĩa kháng sinh theo Hội Đồng Quốc Gia về các tiêu chuẩn xét nghiệm dùng cho lâm sàng (NCCL), đưa ra các tiêu chuẩn về đường kính vùng đối với cefaclor như sau :

<= 14 mm : kháng thuốc

15-17 mm : nhạy cảm trung bình

>= 18 mm : nhạy cảm

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Đối với dạng Keflor viên nang, bột pha hỗn dịch và Keflor Distab :

Cefaclor dung nạp tốt qua đường uống. Sự hiện diện của thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu nhưng lượng hấp thu thì không thay đổi. Nồng độ huyết thanh 6 mg/l và 13 mg/l được ghi nhận sau khi uống lần lượt 250 mg và 500 mg cefaclor. Nồng độ đỉnh huyết thanh được ghi nhận từ 0,5 đến 1 giờ. Khoảng 25% thuốc kết nối với protein. Cefaclor phân bố rộng đến khắp cơ thể. Thuốc thải trừ nhanh qua thận, 85% liều qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong 2 giờ. Thời gian bán hủy trong huyết tương của cefaclor khoảng 30 phút đến 1 giờ.

Đối với dạng Keflor MR :

Sau liều uống Keflor MR, thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, chủ yếu nhờ cơ chế khuếch tán thụ động. Keflor MR có thời gian bán hủy huyết thanh khoảng 0,7 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) sau liều uống Keflor MR khi đói vào khoảng 4,75 mg/ml sau khoảng 2 giờ. Nếu uống khi no, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương bị chậm đến hơn 3 giờ, và  $C_{max}$  cũng giảm xuống (4,36 mg/ml). Vì vậy, nên uống Keflor MR khi đói.

Đối với cefaclor (phóng thích chậm) nồng độ trong máu được duy trì lâu hơn so với cefaclor dạng phóng thích tức thì. Sự tuân thủ của bệnh nhân đối với cefaclor phóng thích chậm tốt hơn. Thời gian lưu trung bình (MRT) nghĩa là thời gian trung bình thuốc hiện diện trong cơ thể được kéo dài 50% đối với cefaclor (phóng thích chậm) so với cefaclor phóng thích tức thì, giúp cefaclor có thể được uống 2 lần trong ngày thay vì 3 lần như dạng phóng thích tức thì. Khoảng 25% cefaclor được gắn kết với protein huyết tương. Cefaclor được phân bố rộng rãi trong cơ thể, với nồng độ cao ở dịch tai giữa, dịch xoang và chất tiết khí quản. Thuốc đi qua nhau thai, và được tiết rất ít qua sữa.

Cefaclor không bị chuyển hóa ở gan, và người ta không phát hiện thấy các sản phẩm chuyển

hóa của cefaclor. Trong 2 giờ đầu sau khi uống thuốc, khoảng 38-54% thuốc được phát hiện trong nước tiểu, và sau 8 giờ từ khi uống thuốc, khoảng 85% thuốc được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không chuyển hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau đây gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm :

Viêm phế quản cấp và đợt cấp viêm phế quản mạn do *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, (bao gồm những chủng sinh b-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (bao gồm những chủng sinh b-lactamase) và *S. aureus*.

Viêm phổi do *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm những chủng sinh b-lactamase) và *Moraxella catarrhalis* (bao gồm những chủng sinh b-lactamase).

Viêm tai giữa cấp, viêm họng, viêm amydan và viêm xoang do *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* (bao gồm những trường hợp kháng amoxicillin).

Nhiễm khuẩn tiết niệu do *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* và *S. saprophyticus*.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do *S. aureus*, *S. epidermidis* và *S. pyogenes*.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Keflor phải được dùng thận trọng ở các bệnh nhân nhạy cảm penicilline. Cần nghi ngờ chẩn đoán viêm đại tràng màng giả ở những bệnh nhân bị tiêu chảy khi đang dùng Keflor.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát :

Cần thận trọng cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích khi chỉ định cho các bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu, viêm loét đại tràng, viêm ruột khu trú hoặc viêm đại tràng màng giả.

Phải ngưng dùng ở những bệnh nhân có phản ứng dị ứng với thuốc, và cần được điều trị thích hợp với các thuốc tăng áp loại amine, kháng histamine hay corticosteroide.

Dùng Keflor kéo dài có thể làm cho các vi khuẩn không nhạy cảm phát triển quá mức.

Tính sinh ung thư và đột biến :

Chưa có bằng chứng nào cho thấy cefaclor gây ra ung thư và đột biến.

Khả năng sinh sản :

Các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra ở người chưa được tiến hành. Tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật cho thấy cefaclor không ảnh hưởng lên khả năng sinh sản.

Sử dụng trong nhi khoa :

Chuyển hóa và/hoặc thanh thải qua thận của cephalosporin thấp hơn dẫn đến thời gian bán hủy kéo dài đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh.

Các nghiên cứu đầy đủ về mối liên hệ giữa tuổi và tác dụng của cefaclor chưa được tiến hành ở trẻ sinh thiếu tháng và trẻ dưới một tháng tuổi. Tuy nhiên, các ảnh hưởng đặc hiệu trên nhi khoa cho đến nay chưa được ghi nhận ở trẻ một tháng tuổi hoặc lớn hơn.

Sử dụng trong lão khoa :

Cho đến nay chưa ghi nhận được ảnh hưởng đặc hiệu nào trên lão khoa khi dùng cephalosporin ở người lớn tuổi. Tuy nhiên ở bệnh nhân lớn tuổi thường có giảm chức năng thận liên quan đến tuổi nên có thể cần điều chỉnh liều và/hoặc khoảng cách giữa liều nếu chỉ định cephalosporin cho các bệnh nhân này.

Sử dụng trong nha khoa :

Điều trị cephalosporin kéo dài có thể dẫn đến phát triển Candida albicans quá mức, dẫn đến nấm candida miệng.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan/ suy thận :

Vì cefaclor không chuyển hóa ở gan, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, liều dùng phải được giảm ở bệnh nhân suy thận.

### **LÚC CÓ THAI**

Cefaclor thấm được qua nhau thai. Tuy nhiên những nghiên cứu trên động vật cho thấy cefaclor không gây tác dụng phụ trên bào thai. Những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra ở người cho đến nay chưa được tiến hành. Keflor chỉ có thể dùng ở phụ nữ có thai nếu có chỉ định rõ ràng.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Cefaclor khuếch tán vào sữa mẹ, thường ở nồng độ thấp. Tuy nhiên các ảnh hưởng trên người cho đến nay chưa được báo cáo. Keflor chỉ có thể dùng ở phụ nữ nuôi con bú nếu có chỉ định rõ ràng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc kháng đông, coumarin hoặc các dẫn xuất indandione hoặc Heparin và chất tiêu huyết : Cephalosporin có thể ức chế sự tổng hợp vitamin K bằng cách ức chế khuẩn chí trong lòng ruột. Cần điều trị dự phòng bằng vitamin K khi dùng kéo dài một trong các thuốc này ở các bệnh nhân suy dinh dưỡng và bệnh nặng.

Probenecid : Probenecid làm chậm sự bài tiết cefaclor.

Sự hấp thu của Keflor MR giảm nếu dùng chung với các thuốc kháng acid có chứa aluminium hydroxide hay magnesium hydroxide trong vòng 1 giờ.

### **Thay đổi các giá trị xét nghiệm :**

Test Coombs (antiglobulin) : Phản ứng Coombs dương tính thường xảy ra ở các bệnh nhân dùng liều lớn cephalosporin ; tán huyết ít khi xảy ra nhưng đã được ghi nhận ; thử nghiệm cũng dương tính ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng cephalosporin trước lúc sinh.

Glucose niệu : Cefaclor có thể làm glucose niệu dương tính giả hoặc tăng cao giả tạo khi thử nghiệm dùng sulfate đồng (Benedict's, Fehling's, hoặc viên Clinitest). Các xét nghiệm tìm glucose bằng phương pháp lên men như Clinistix và Tes-Tape thì không bị ảnh hưởng.

Thời gian prothrombin (PT) : Cefaclor có thể ức chế sự tổng hợp vitamin K do ức chế khuẩn chí trong lòng ruột. Do đó thời gian prothrombin có thể kéo dài.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tiêu hóa : Buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm đại tràng màng giả, tăng nhẹ SGOT, SGPT hay phosphatase kiềm.

Huyết học : Tăng thoáng qua lympho, tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết và giảm bạch cầu đa nhân có hồi phục.

Thận : Tăng nhẹ creatinine huyết thanh, BUN hay bất thường kết quả phân tích nước tiểu, viêm thận kẽ có hồi phục.

Thần kinh trung ương : Kích động, mất ngủ, lú lẫn, giảm trương lực, chóng mặt, ngủ gà.

Các phản ứng quá mẫn : Ngứa, nổi mề đay, các phản ứng giống như bệnh huyết thanh, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Keflor viên nang, Kelfor hạt pha hỗn dịch, Keflor Distab :**

Người lớn :

250 - 500 mg mỗi 8 giờ. Liều cao nhất là 4 g/ngày.

Trẻ em :

Trẻ dưới 1 tháng : Liều lượng chưa được nghiên cứu.

Trẻ dưới 1 tuổi : 62,5 mg uống 3 lần/ngày.

Trẻ 1 - 5 tuổi : 125 mg uống 3 lần/ ngày.

Trẻ trên 5 tuổi : 250 mg uống 3 lần/ngày.

Cách dùng :

Keflor viên nang : Nuốt thuốc với một ít nước.

Kelfor hạt pha hỗn dịch : Pha thuốc theo hướng dẫn trong toa.

Keflor Distab : Hòa tan viên thuốc trong 1 thìa đầy nước (5 ml) trước khi uống.

#### **Kelfor MR :**

Người lớn : Đối với nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình : Một viên Keflor MR 2 lần mỗi ngày.

Đối với nhiễm khuẩn nặng : 2 viên Keflor MR 2 lần mỗi ngày.

Cần uống thuốc khi đói vì thức ăn làm giảm sinh khả dụng của thuốc. Uống nguyên cả viên.

Người lớn tuổi : Không cần điều chỉnh liều nếu chức năng thận bình thường.

Thời gian điều trị tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn, thay đổi từ 7 tới 10 ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Sau khi uống quá liều, bệnh nhân có các triệu chứng buồn nôn, ói, đau thượng vị và tiêu chảy.

Điều trị triệu chứng và nâng đỡ, bao gồm duy trì khí đạo, làm khí máu và điện giải đồ huyết thanh. Có thể dùng than hoạt, vì nó giúp làm giảm hấp thu cefaclor. Không nên dùng lợi tiểu mạnh, thẩm phân phúc mạc, chạy thận nhân tạo hoặc lọc máu với than hoạt để điều trị quá liều.

### **BẢO QUẢN**

Keflor viên nang, Keflor Distab và Kelfor MR : Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh ẩm.

Hỗn dịch : Bảo quản trong các bao bì kín ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh ẩm. Sau khi pha, hỗn dịch còn tác dụng sau 14 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh.

## 275. KEFZOL

ELI LILLY

Bột pha tiêm 1 g : hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Cefazolin sodium	1 g
(hàm lượng Natri : 48,3 mg)	

### DƯỢC LỰC

Cefazolin Sodium vô khuẩn là kháng sinh nhóm cephalosporin bán tổng hợp dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Tên hóa học 5-Thia-1-azbicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2yl)thio]methyl]-8-oxo-7-[[1H-tetrazol-1-yl]acetyl]amino]-muối monosodium (6R-trans). Hàm lượng Natri là 48,3 mg trong 1 g cefazolin sodium. Công thức phân tử  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ . Trọng lượng phân tử là 476,5. pH của dung dịch đã pha từ 4,5-6.

Các thử nghiệm in vitro cho thấy cephalosporin có tác động diệt khuẩn do ức chế sự tổng hợp thành tế bào. Cefazolin có hiệu quả trên các vi khuẩn sau cả trên in vitro và trên nhiễm khuẩn lâm sàng :

Staphylococcus aureus (kể cả các chủng tiết men penicillinase),

Staphylococcus epidermidis,

Staphylococci kháng methicillin (Meti-R) cũng kháng với cefazolin,

Streptococcus beta tán huyết nhóm A và các chủng streptococci khác (đa số các chủng

Enterococci đều đề kháng),

Streptococcus pneumoniae,

Klebsiella sp,

Escherichia coli,

Enterobacter aerogenes,

Proteus mirabilis,

Haemophilus influenzae.

Hầu hết các chủng Proteus Indole dương tính (*Proteus vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, và *Providencia rettgeri* đều đề kháng. *Serratia*, *Pseudomonas*, và *Acinetobacter calcoaceticus* (trước kia là *Mima* và *Herellea* sp) hầu như kháng cefazolin.

Kháng sinh đồ :

Các phương pháp định lượng đòi hỏi cần phải đo đường kính vòng vô khuẩn, phương pháp này cho phép ước lượng chính xác nhất tính nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh. Phương pháp dùng đĩa kháng sinh đã được đề nghị để thử tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với cefazolin. Với phương pháp này, báo cáo từ phòng thí nghiệm cho kết quả "Nhạy cảm" có ý nghĩa các vi khuẩn gây bệnh sẽ đáp ứng với sự trị liệu. "Đề kháng" có nghĩa vi khuẩn không đáp ứng với sự trị liệu. "Nhạy cảm trung gian" có ý nghĩa các vi khuẩn gây bệnh sẽ nhạy cảm nếu dùng kháng sinh liều cao hoặc nếu nhiễm khuẩn xảy ra ở các mô và dịch (như nước tiểu), những nơi mà nồng độ kháng sinh đạt được ở mức cao.

Đối với các vi khuẩn gram dương phân lập được, khi được thử với đĩa kháng sinh nhóm cephalosporin (30 mg cephalothin) hoặc với đĩa cefazolin (30 mg cefazolin), kết quả vòng vô khuẩn đường kính 18 mm cho biết vi khuẩn nhạy cảm với cefazolin.

Đối với vi khuẩn gram âm, nên thử với đĩa cefazolin (dùng các tiêu chuẩn như đã nêu trên) vì qua thử nghiệm in vitro cho thấy một số chủng Enterobacteriaceae nhạy cảm với cefazolin nhưng lại cho kết quả đề kháng khi thử với đĩa kháng sinh cephalothin. Khi dùng đĩa cephalothin các vi khuẩn gram âm có đường kính vòng vô khuẩn  $\geq 18$  mm có thể coi là nhạy cảm với cefazolin. Tuy nhiên, các vi khuẩn cho đường kính vòng vô khuẩn nhỏ hơn 18 mm ở đĩa cephalothin không nhất thiết là đề kháng hoặc nhạy cảm trung gian đối với cefazolin.

Không nên dùng đĩa cefazolin để thử tính nhạy cảm của các cephalosporin khác.

Các phương pháp pha loãng :

Mẫu vi khuẩn phân lập được xem như nhạy cảm nếu nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cefazolin nhỏ hơn hoặc bằng 16 mg/mL. Các vi khuẩn xem như đề kháng nếu MIC lớn hơn hoặc bằng 64 mg/mL.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược lý học trên người : Bảng 1 biểu diễn thời gian và nồng độ cefazolin tương ứng đạt được trong máu khi tiêm bắp.

**Bảng 1. Nồng độ trong huyết thanh sau khi tiêm bắp**

Nồng độ	Nồng độ thuốc trong huyết thanh (mg/mL)					

	1/2 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ	8 giờ
250 mg	15,5	17	13	5,1	2,5	3
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	7,1
1 g*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	

\* Trị số trung bình của 2 nghiên cứu

Các nghiên cứu về dược lý học lâm sàng cho thấy nồng độ đỉnh trung bình của cefazolin trong huyết thanh ở bệnh nhân nhập viện do nhiễm khuẩn và ở người tình nguyện bình thường tương đương nhau.

Trong một nghiên cứu (ở người bình thường), tiêm truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục liều 3,5 mg/kg trong 1 giờ (khoảng 250 mg) và 1,5 mg/kg trong 2 giờ tiếp theo (khoảng 100mg), nồng độ cefazolin trong huyết thanh ổn định ở giờ thứ 3 khoảng 28 mg/ml. Bảng 2 biểu diễn nồng độ trung bình trong huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 g ; thời gian bán hủy trung bình 1,4 giờ.

**Bảng 2. Nồng độ trong huyết thanh sau liều tiêm tĩnh mạch 1 g**

<b>Nồng độ thuốc trong huyết thanh (mg/mL)</b>					
<b>5 phút</b>	15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	4 giờ
<b>188,4</b>	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Trong các nghiên cứu có kiểm soát ở người lớn bình thường sử dụng liều 1 g, 4 lần 1 ngày, trong 10 ngày, không thấy có những sự thay đổi rõ rệt về mặt lâm sàng do cefazolin gây ra thông qua việc giám sát các trị số CBC, SGOT, SGPT, bilirubin, phosphatase kiềm, BUN, creatinine và phân tích nước tiểu.

Cefazolin được thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu, phần lớn qua sự lọc cầu thận và một phần nhỏ do sự bài tiết ở ống thận. Tiêm bắp liều 500 mg, khoảng 56% đến 89% liều sử dụng được phát hiện trong nước tiểu trong 6 giờ và từ 80% đến gần 100% trong 24 giờ. Với liều tiêm bắp 500 mg và 1 g, cefazolin đạt được nồng độ đỉnh trong nước tiểu cao hơn 1.000 mg/mL và 4.000 mg/mL.

Đối với bệnh nhân có thảm phân phúc mạc (2 L/giờ), sau 24 giờ nồng độ trung bình trong huyết thanh khoảng 10 mg/mL và 30 mg/mL tương ứng với dung dịch thảm phân chứa 50 mg/mL và 150 mg/mL. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 29 mg/mL (từ 13 đến 44 mg/mL) với



50 mg/mL (3 bệnh nhân) và 72 mg/mL (từ 26 đến 142 mg/mL) với 150 mg/mL (6 bệnh nhân). Cefazolin được dung nạp tốt khi sử dụng bằng đường tiêm qua màng bụng.

Khi sử dụng cefazolin cho những bệnh nhân không bị tắc nghẽn đường mật, nồng độ Cefazolin ở mô túi mật và mật cao hơn hẳn nồng độ trong huyết thanh. Tuy nhiên khi ống mật bị tắc nghẽn, nồng độ kháng sinh trong mật thấp hơn đáng kể so với nồng độ trong huyết thanh. Cefazolin thấm qua màng hoạt dịch bị viêm và nồng độ kháng sinh đạt được ở khớp có thể tương đương với nồng độ trong huyết thanh.

Cefazolin dễ dàng qua hàng rào nhau thai để đi vào dây rốn và dịch ối. Cefazolin có nồng độ rất thấp trong sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cefazolin được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm sau :

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae*, *Klebsiella* sp, *H. influenzae*, *S. aureus* (kể cả các chủng tiết men penicillinase), và các streptococci beta tán huyết nhóm A.

Penicillin G benzathine dạng tiêm được xem là thuốc được chọn lựa để điều trị và phòng ngừa nhiễm khuẩn do *Streptococcus* bao gồm phòng ngừa sốt thấp khớp.

Cefazolin có hiệu quả diệt các streptococci ở mũi hầu, tuy nhiên cho đến nay chưa có các dữ kiện cho biết tính hiệu quả của cefazolin trong ngăn ngừa sốt thấp khớp.

- Nhiễm khuẩn tiết niệu sinh dục do *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp, và vài chủng *Enterobacter* và *Enterococci*.

- Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da do *S. aureus* (kể cả các chủng tiết men penicillinase) và streptococci beta tán huyết nhóm A và các chủng streptococci khác.

- Nhiễm khuẩn đường mật do *E. coli*, các chủng streptococci, *P. mirabilis*, *Klebsiella* sp và *S. aureus*.

- Nhiễm khuẩn xương và khớp do *S. aureus*.

- Nhiễm khuẩn huyết do *S. pneumoniae*, *S. aureus* (cả chủng nhạy cảm với penicillin và kháng penicillin), *P. mirabilis*, *E. coli* và *Klebsiella* sp.

- Viêm nội tâm mạc do *S. aureus* (cả chủng nhạy với penicillin và kháng penicillin), và streptococci beta tán huyết nhóm A.

Nên có các môi trường nuôi cấy thích hợp và thực hiện các thử nghiệm về tính nhạy cảm để xác định tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh đối với cefazolin.

- Dự phòng trong phẫu thuật : Sử dụng cefazolin trước, trong và sau phẫu thuật có thể làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu phẫu ở những bệnh nhân phải trải qua những phẫu thuật được xếp loại phẫu thuật sạch hoặc sạch nhiễm có nguy cơ nhiễm cao (thí dụ mổ cắt tử cung qua đường âm đạo hoặc cắt túi mật ở các bệnh nhân có nguy cơ cao như trên 70 tuổi bị viêm túi mật cấp, vàng da do tắc mật hoặc sỏi ở ống mật chủ).

Cefazolin có hiệu quả khi dùng trong các phẫu thuật mà nhiễm khuẩn tại nơi mổ có thể gây ra các nguy cơ trầm trọng (thí dụ mổ tim hở và lắp bộ phận giả để tạo hình khớp).

Sử dụng cefazolin trong chỉ định phòng ngừa nên ngưng trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Đối với phẫu thuật đặc biệt có nguy cơ nhiễm khuẩn (như mổ tim hở và tạo hình khớp giả), nên tiếp tục sử dụng cefazolin thêm trong 3 đến 5 ngày sau khi phẫu thuật hoàn tất. Trường hợp xảy ra nhiễm khuẩn, lấy bệnh phẩm nuôi cấy để xác định vi khuẩn gây bệnh và trị liệu bằng kháng sinh thích hợp (xem Liều lượng và Cách dùng).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cefazolin chống chỉ định đối với bệnh nhân có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu có phản dị ứng với cefazolin, nên ngưng thuốc và bệnh nhân cần được xử trí bằng các thuốc thích hợp (như epinephrine hoặc các amines co mạch, kháng histamine, hoặc corticosteroid).

Sử dụng cefazolin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm. Cần theo dõi trên lâm sàng cẩn thận. Nếu bội nhiễm trong khi điều trị, cần có những biện pháp thích hợp.

Khi dùng cefazolin cho bệnh nhân suy chức năng thận có lượng nước tiểu ít, cần giảm liều (xem Liều lượng và Cách dùng).

Kefzol không chỉ định dùng qua đường tiêm vào dịch não tủy. Thật vậy, có những báo cáo về biểu hiện độc tính nặng trên thần kinh trung ương gồm co giật khi tiêm cefazolin bằng đường này.

Tính gây ung thư, Đột biến gen, Ảnh hưởng khả năng sinh sản : Chưa thực hiện các nghiên cứu về tính đột biến gen và các nghiên cứu lâu dài ở động vật để xác định khả năng gây ung thư của cefazolin.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trước khi trị liệu bằng cefazolin, cần hỏi xem trước đây bệnh nhân đã có phản ứng quá mẫn đối với cephalosporin và penicillin chưa. Cẩn thận khi dùng thuốc cho bệnh nhân nhạy cảm penicillin. Các phản ứng quá mẫn cấp tính, nghiêm trọng có thể cần dùng đến epinephrine và các biện pháp cấp cứu khác.

Vài dấu hiệu trên lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có dị ứng chéo một phần giữa penicillin và cephalosporin. Đã có báo cáo bệnh nhân có những phản ứng trầm trọng (gồm choáng phản vệ) đối với cả hai loại thuốc.

Các kháng sinh, bao gồm cefazolin, nên được sử dụng thận trọng đối với bệnh nhân có biểu hiện dị ứng, đặc biệt là dị ứng đối với thuốc.

Viêm kết tràng giả mạc đã được báo cáo xảy ra với hầu hết các kháng sinh phổ rộng (bao gồm các macrolide, penicillin bán tổng hợp và cephalosporin). Vì vậy cần lưu ý đến chẩn đoán này nếu bệnh nhân bị chứng tiêu chảy khi đang sử dụng kháng sinh. Những chứng viêm kết tràng như vậy có thể xảy ra từ nhẹ đến nặng nguy hiểm đến tính mạng, cần xử trí bằng các biện pháp

thích hợp.

Sử dụng ở trẻ em : Sự an toàn đối với trẻ thiếu tháng và trẻ dưới 1 tháng tuổi chưa được xác định.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản được thực hiện trên chuột với liều 500 mg hoặc 1 g cefazolin/kg, không thấy dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do cefazolin. Tuy nhiên chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ trên các phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán đáp ứng của người, nên thuốc này chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Tiền cefazolin trước khi phẫu thuật cesar (mổ lấy thai qua đường bụng), nồng độ thuốc trong máu dây rốn đo được khoảng 1/4 đến 1/3 so với nồng độ thuốc trong máu người mẹ. Thuốc hiện hữu không gây phản ứng độc hại cho thai nhi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Nồng độ cefazolin rất thấp trong sữa mẹ nhưng cũng nên thận trọng khi sử dụng cefazolin cho các bà mẹ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng chung cefazolin với probenecid làm giảm sự bài tiết của cephalosporin qua ống thận, kết quả gây tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong máu hơn.

Tương tác của thuốc với các xét nghiệm tại phòng thí nghiệm : Có thể có phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm tìm glucose nước tiểu đối với dung dịch thử Benedict, dung dịch Fehling hoặc viên Clinitest, nhưng sẽ không có dương tính giả khi sử dụng các phương pháp dùng enzyme như Clinistix và Tes-Tape (Thử nghiệm Glucose Enzymatic Strip, USP, Lilly).

Các thử nghiệm tìm antiglobulin (Coombs) trực tiếp hoặc gián tiếp, dương tính có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh nếu người mẹ đã dùng cefazolin trước khi sanh.

Cần thận trọng khi kê toa các kháng sinh phổ rộng cho các bệnh nhân có tiền sử đau dạ dày, ruột, nhất là viêm kết tràng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng phụ sau đây đã được ghi nhận :

Phản ứng quá mẫn : Sốt do thuốc, nổi mẩn đỏ trên da, ngứa âm hộ, tăng bạch cầu ái toan và choáng phản vệ.

Máu : Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, tăng tiểu cầu, phản ứng Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính.

Thận : Nồng độ BUN tăng tạm thời nhưng không thấy biểu hiện lâm sàng của suy thận. Viêm thận kẽ và các rối loạn chức năng thận hiếm khi xảy ra. Hầu hết những bệnh nhân có phản ứng này đều ở tình trạng bệnh nặng trầm trọng và đang sử dụng nhiều loại thuốc trong điều trị. Vai trò của cefazolin trong việc phát sinh các bệnh lý trên thận còn chưa được xác định.

Gan : Tăng tạm thời men SGOT, SGPT và phosphatase kiềm rất hiếm xảy ra. Cũng như penicillin,

và vài cephalosporin khác, viêm gan tạm thời và vàng da ứ mật hiếm khi được ghi nhận.

Dạ dày, ruột : Những triệu chứng viêm kết tràng giả mạc có thể xảy ra trong hoặc sau khi trị liệu bằng kháng sinh. Buồn nôn và ói mửa hiếm khi xảy ra. Biếng ăn, tiêu chảy và bệnh nấm candida (bệnh tưa miệng) đã được ghi nhận.

Những phản ứng phụ khác : Hiếm khi gây đau tại nơi tiêm bắp. Viêm tĩnh mạch nơi tiêm được ghi nhận. Các phản ứng khác bao gồm ngứa vùng hậu môn, âm hộ, bệnh do nấm Candida và viêm âm đạo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cefazolin dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tổng liều dùng hàng ngày giống nhau đối với tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tiêm Kefzol vào khung nhện chưa được chấp thuận. Đã có những báo cáo về Kefzol gây độc tính trên hệ thần kinh trung ương, bao gồm co giật khi cefazolin sử dụng theo cách này.

**Tiêm bắp** : Pha thuốc theo hướng dẫn ở Bảng 3 với dung dịch tiêm NaCl 0,9%, hoặc các loại nước vô khuẩn dùng để pha tiêm. Lắc mạnh đến khi hòa tan. Cefazolin nên được tiêm sâu trong bắp thịt ở khối cơ lớn. Đau tại nơi tiêm thỉnh thoảng có thể xảy ra.

### **Bảng 3. Bảng pha loãng**

<b>Quy cách lọ</b>	<b>Dung môi thêm vào</b>	<b>Thể tích phỏng đoán</b>	<b>Nồng độ trung bình phỏng đoán</b>
250 mg	2 mL	2 mL	125 mg/mL
500 mg	2 mL	2,2 mL	225 mg/mL
1 g*	2,5 mL	3 mL	330 mg/mL

\* Chỉ nên pha lọ 1g với các loại nước vô khuẩn pha tiêm

**Tiêm tĩnh mạch** : Cefazolin có thể được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch liên tục hay ngắt quãng.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng : Cefazolin có thể được đưa vào một chai dịch đang truyền có sẵn hoặc qua một chai riêng biệt. Lọ cefazolin 500 mg hoặc 1 g pha với 50 đến 100 ml một trong những dung dịch pha tiêm sau: NaCl 0,9%, Dextrose 5% hoặc 10%, Dextrose 5% trong Ringer Lactate, Dextrose 5% và NaCl 0,9% (cũng có thể dùng Dextrose 5% và NaCl 0,45% hay 0,2%), Ringer Lactate, Đường chuyển 5% hay 10% trong nước cất pha tiêm, dung dịch Ringer tiêm, Normosol-M trong D5-W, Ionosol B với Dextrose 5% hoặc Plasma -Lyte với Dextrose 5%.

Tiêm tĩnh mạch (Dung dịch được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc qua dây truyền dịch) : Cefazolin 500 mg hoặc 1 g đã được pha theo hướng dẫn ở Bảng 3, được pha loãng tiếp tục với tối thiểu 10 ml nước cất pha tiêm. Tiêm chậm từ 3 đến 5 phút. Không tiêm nhanh hơn 3 phút.

### **Liều dùng**

Liều thông thường dành cho người lớn ghi trong Bảng 4.

### **Bảng 4. Liều dùng thông thường cho người lớn**

Loại nhiễm khuẩn	Liều lượng	Số lần tiêm
Viêm phổi do phế cầu	500mg	12 giờ/lần
Nhiễm khuẩn nhẹ do cầu khuẩn gram dương nhạy cảm	250 đến 500 mg	8 giờ/lần
Nhiễm khuẩn đường tiểu cấp tính, không biến chứng	1 g	12 giờ/lần
Nhiễm khuẩn ở mức độ vừa đến nặng	500 mg đến 1 g	6-8 giờ/lần
Nhiễm khuẩn nặng đe dọa đến tính mạng (viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn máu)*	1 g đến 1,5 g	6 giờ/lần

\* Trong trường hợp rất hiếm, liều sử dụng lên đến 12 g Cefazolin/1 ngày.

**Điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận :** Cefazolin có thể được sử dụng cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nhưng cần điều chỉnh liều lượng. Nếu độ thanh thải creatinine lớn hơn hoặc bằng 55 ml/phút hoặc creatinine huyết thanh nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mg% có thể không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 35 - 54 ml/phút hoặc creatinine huyết thanh 1,6 - 3 mg% cũng có thể không cần chỉnh liều, nhưng thời gian giữa 2 liều dùng phải cách nhau ít nhất 8 giờ. Bệnh nhân có mức độ thanh thải creatinine từ 11 tới 34 ml/phút hay creatinine huyết thanh từ 3,1 đến 4,5mg% nên dùng 1/2 liều bình thường với khoảng cách 12 giờ/1 lần. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine nhỏ hơn hay bằng 10 ml/phút hoặc creatinine huyết thanh lớn hay bằng 4,6 mg% nên dùng 1/2 liều bình thường với khoảng cách 18 đến 24 giờ/1 lần. Những khuyến cáo giảm liều này áp dụng sau liều tấn công đầu tiên phù hợp với mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn. Thông tin về thẩm phân phúc mạc, xin xem ở phần dược lý học.

**Phòng ngừa nhiễm khuẩn sau phẫu thuật :** Để phòng ngừa nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ở các phẫu thuật sạch hoặc sạch nhiễm có nguy cơ nhiễm cao, liều khuyến dùng là:

Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 1g, từ 1/2 đến 1 giờ trước khi bắt đầu phẫu thuật.

Đối với phẫu thuật kéo dài (thí dụ 2 giờ hoặc lâu hơn), tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 0,5 g - 1 g trong khi phẫu thuật (liều hoặc đổi tùy theo thời gian phẫu thuật).

Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 0,5 - 1g, cách 6 - 8 giờ/1 lần trong 24 giờ sau phẫu thuật.

Điều quan trọng là (1) liều trước phẫu thuật cần tiêm (1/2 giờ đến 1 giờ) trước khi khởi đầu phẫu thuật để có được nồng độ kháng sinh đầy đủ trong huyết thanh và mô tại thời điểm bắt đầu rạch da và (2) nếu trong trường hợp nghi có nhiễm, nên tiêm cefazolin với khoảng cách thích hợp ngay trong thời gian phẫu thuật để nồng độ kháng sinh luôn đạt được ở mức cần thiết.

Với loại phẫu thuật mà nếu nhiễm khuẩn xảy ra thì sẽ gây hậu quả vô cùng nghiêm trọng lan rộng (như mổ tim hở và phẫu thuật chỉnh hình khớp), kháng sinh cefazolin dự phòng được dùng

liên tục trong 3 đến 5 ngày sau khi phẫu thuật hoàn tất.

Ở trẻ em, đối với các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình liều dùng tổng cộng hàng ngày từ 25 đến 50mg/kg thể trọng (khoảng 10 - 20 mg/lb), chia đều 3 hoặc 4 liều bằng nhau (Bảng 5). Đối với nhiễm khuẩn nặng, liều tổng cộng hàng ngày có thể lên đến 100 mg/kg thể trọng (45 mg/lb).

**Bảng 5. Hướng dẫn liều dùng trong nhi khoa**

<b>Trọng lượng</b>		<b>25mg/kg/ngày. Chia làm 3 liều</b>		<b>250mg/kg/ngày. Chia làm 4 liều</b>	
<b>lb</b>	kg	Liều tiêm mỗi lần (mg, 8 giờ/lần)	Thể tích (mL) cần thiết để có độ pha loãng 125 mg/mL	Liều tiêm mỗi lần (mg, 6 giờ/lần)	Thể tích (mL) cần thiết để có độ pha loãng 125 mg/mL
<b>10</b>	4,5	40 mg	0,35 mL	30 mg	0,25 mL
<b>20</b>	9	75 mg	0,60 mL	55 mg	0,45 mL
<b>30</b>	13,6	115 mg	0,90 mL	85 mg	0,70 mL
<b>40</b>	18,1	150 mg	1,20 mL	115 mg	0,90 mL
<b>50</b>	22,7	190 mg	1,50 mL	140 mg	1,10 mL
<b>Trọng lượng</b>		<b>50mg/kg/ngày. Chia làm 3 liều</b>		<b>50mg/kg/ngày. Chia làm 4 liều</b>	
<b>lb</b>	kg	Liều tiêm mỗi lần (mg, 8 giờ/lần)	Thể tích (mL) cần thiết để có độ pha loãng 225 mg/mL	Liều tiêm mỗi lần (mg, 6 giờ/lần)	Thể tích (mL) cần thiết để có độ pha loãng 225 mg/mL
<b>10</b>	4,5	75 mg	0,35 mL	55 mg	0,25 mL
<b>20</b>	9	150 mg	0,70 mL	110 mg	0,50 mL
<b>30</b>	13,6	225 mg	1,00 mL	170 mg	0,75 mL
<b>40</b>	18,1	300 mg	1,35 mL	225 mg	1,00 mL
<b>50</b>	22,7	375 mg	1,70 mL	285 mg	1,25 mL

Ghi chú : lb = pao (pound) ~ 450 g

Ở trẻ em suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine từ 70 đến 40 mL/phút), liều hữu hiệu bằng 60% liều bình thường hàng ngày tiêm cách nhau 12 giờ/lần. Trẻ em bị suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine từ 40 đến 20 mL/phút), liều hữu hiệu bằng 25% liều bình thường hàng ngày, tiêm cách nhau 12 giờ/1 lần. Trẻ em bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine từ 20 đến 5 mL/phút), liều hữu hiệu bằng 10% liều dùng hàng ngày bình thường, tiêm cách nhau 24 giờ/lần. Những liều khuyến cáo trên nên áp dụng sau khi đã tiêm liều tấn công đầu tiên.

Tính an toàn của thuốc đối với trẻ sinh non và trẻ dưới một tháng tuổi chưa được nghiên cứu nên không khuyến cáo sử dụng cefazolin trên những bệnh nhân này.

#### **Tính ổn định**

Trường hợp thuốc đã pha nhưng chưa sử dụng ngay cho bệnh nhân, có thể bảo quản trong những điều kiện sau:

Lọ cefazolin : Cefazolin đã được pha vào ngay lọ đựng bột thuốc trong nước cất pha tiêm, Dextrose tiêm 5%, NaCl tiêm 0,9%, nước vô khuẩn dùng để pha tiêm, ổn định được trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 10 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh, 2°C - 8°C (36°F tới 46°F).

Nếu dung dịch cefazolin pha trong nước cất pha tiêm, Dextrose 5% hoặc NaCl 0,9% và được cất vào tủ đông ngay sau khi pha, dung dịch này sẽ bền vững trong 12 tuần nếu bảo quản ở -20°C. Một khi được làm tan, dung dịch này ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong 10 ngày nếu để trong tủ lạnh 2°C - 8°C (36°F tới 46°F). Khi làm ấm thuốc trở lại, không được để thuốc chỗ nóng sau khi thuốc đã tan hoàn toàn. Một khi đã làm tan, thuốc không nên làm đông trở lại.

Pha loãng tiếp vào chai thứ hai : Các dung dịch cefazolin để tiêm truyền pha trong Dextrose 10%, Dextrose 5% trong Ringer Lactate, Dextrose 5% và NaCl 0,9% (cũng có thể dùng Dextrose 5% và NaCl 0,45% hoặc 0,2%), Ringer Lactate, Đường chuyển 5% hay 10% trong dung dịch nước cất pha tiêm, dung dịch tiêm Ringer, Normosol-M trong D5-W, Ionosol-B với Dextrose 5% hay Plasma-Lyte với Dextrose 5%, nên sử dụng trong 24 giờ sau khi pha loãng nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc trong vòng 96 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh, 2°C - 8°C (36°F tới 46°F) (Không làm đông lạnh cefazolin đã pha loãng bằng các dung môi trên).

Trước khi tiêm, các chế phẩm thuốc tiêm nên được kiểm tra bằng mắt để phát hiện xem có những vấn đề gì bất thường hoặc đổi màu hay không.

### **QUÁ LIỀU**

Các dấu hiệu và triệu chứng : Các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc khi quá liều cefazolin bao gồm đau, sưng và viêm tĩnh mạch nơi tiêm.

Sử dụng các liều lượng lớn không thích hợp cephalosporin tiêm tĩnh mạch có thể gây chóng mặt, chóng mặt, chóng mặt và nhức đầu. Vài cephalosporin khi dùng quá liều có thể gây co giật, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận, có thể do sự tích lũy thuốc.

Những bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng liên quan sử dụng quá liều thuốc bao gồm tăng creatinine, BUN, các men gan và bilirubin, thử nghiệm Coombs dương tính, tăng tiểu cầu, giảm lượng tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu và thời gian prothrombin kéo dài.

Điều trị : Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và động học bất thường của bệnh nhân.

Trường hợp bệnh nhân bị co giật, nên ngưng thuốc ngay lập tức. Điều trị chống co giật nếu có chỉ định trên lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp của bệnh nhân, hỗ trợ thông khí và truyền dịch.

Theo dõi cẩn thận và duy trì trong phạm vi cho phép các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân, khí máu, điện giải trong huyết thanh...

Trường hợp quá liều trầm trọng đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận, có thể phối hợp lọc máu và truyền máu nếu điều trị bảo tồn thất bại. Tuy nhiên, chưa có những dữ kiện hỗ trợ cho cách điều trị trên

## 276. KENACORT RETARD

### BRISTOL-MYERS SQUIBB

**hỗn dịch tiêm 40 mg/1 ml** : hộp 1 ống thuốc 1 ml + các dụng cụ cần thiết để tiêm - Bảng B.

**hỗn dịch tiêm 80 mg/2 ml** : hộp 1 ống thuốc 2 ml + các dụng cụ cần thiết để tiêm - Bảng B.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml hỗn dịch tiêm	
Triamcinolone acétonide	40 mg
(Alcool benzylique)	

### DƯỢC LỰC

Glucocorticoid, dùng đường toàn thân.

Các glucocorticoid sinh lý (cortisone và hydrocortisone) là những hormone chuyển hóa thuần túy. Các corticoid tổng hợp, kể cả triamcinolone, chủ yếu được sử dụng dựa vào hoạt tính kháng viêm. Ở liều cao, chúng có tác động làm giảm đáp ứng miễn dịch. Tác dụng của chúng trên sự chuyển hóa và giữ muối nước thấp hơn nhiều so với hydrocortisone.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dùng bằng đường toàn thân (tiêm bắp), Kenacort Retard được hấp thu chậm và từ từ (15 đến 20 ngày). Thuốc được khuếch tán tốt đến mô và sau đó chủ yếu được đào thải qua nước tiểu. Nếu sử dụng bằng đường tiêm tại chỗ, sự hấp thu và khuếch tán thuốc chậm hơn rất nhiều.

### CHỈ ĐỊNH

Dùng đường toàn thân :

Viêm mũi dị ứng theo mùa sau khi đã áp dụng các liệu pháp khác mà không hiệu quả (như kháng histamin đường toàn thân, corticoid dùng tại chỗ ở mũi hay corticoid dùng ngắn hạn đường uống).

Tiêm tại chỗ :

Bao gồm các chỉ định của liệu pháp corticoid tiêm tại chỗ, khi cần đạt nồng độ cao tại vị trí tiêm. Tất cả các chỉ định tiêm tại chỗ đều tạo thuận lợi cho các biến chứng nhiễm trùng xảy ra, nhất là tạo thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn.

Thuốc này được chỉ định trong các bệnh lý :

- Ngoài da : sẹo lồi.



- Thấp khớp (tiêm trong khớp) : viêm thấp khớp, các cơn cấp tính sưng đau của bệnh hư khớp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

### **Dùng đường toàn thân :**

Tuyệt đối :

- Tất cả các tình trạng nhiễm khuẩn, ngoại trừ trong những chỉ định chuyên biệt (xem phần Chỉ định).

- Một vài trường hợp nhiễm virus đang trong giai đoạn tiến triển (nhất là viêm gan, herpes, thủy đậu, zona).

- Bệnh tâm thần chưa được trị khỏi.

- Tiêm chủng bằng vaccin sống.

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

- Rối loạn đông máu, đang điều trị bằng thuốc chống đông trường hợp tiêm bắp hay tiêm tại chỗ.

Không có chống chỉ định tuyệt đối khi liệu pháp corticoid được chỉ định có tính chất sống còn.

Tương đối :

- Các thuốc gây xoắn đỉnh không có tác động chống loạn nhịp (xem phần Tương tác thuốc).

### **Sử dụng tại chỗ :**

- Nhiễm trùng tại chỗ hoặc toàn thân, hoặc nghi ngờ có nhiễm trùng.

- Rối loạn đông máu nặng, đang điều trị bằng thuốc chống đông.

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Chú ý đề phòng :**

Dùng đường toàn thân :

- Một số trường hợp hiếm gặp bị phản ứng giả mẫn cảm xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp corticoid đường tiêm, do đó cần đặc biệt thận trọng trước khi sử dụng trên những bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

- Trường hợp bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng, không chống chỉ định dùng corticoid nếu có phối hợp với thuốc điều trị loét.

Trường hợp bệnh nhân có tiền sử bị loét, có thể kê toa corticoid nhưng trong quá trình điều trị phải tăng cường theo dõi lâm sàng, và có thể cho soi X quang trước nếu cần.

Dùng corticoid có thể tạo thuận lợi cho các biến chứng nhiễm trùng xảy ra, nhất là nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm men và ký sinh trùng. Nhiễm giun sán cấp tính là một nguy cơ quan trọng.

Tất cả những người đến từ vùng có dịch (vùng nhiệt đới, cận nhiệt đới, khu vực phía nam châu Âu) phải được xét nghiệm phân tìm ký sinh trùng và điều trị triệt căn trước khi dùng liệu pháp corticoid.

Các dấu hiệu nhiễm trùng đang tiến triển có thể bị liệu pháp corticoid che lấp.

Điều quan trọng là cần loại các ổ nhiễm trùng nội tạng, nhất là ổ lao, trước khi tiến hành điều

trị, và theo dõi các biến chứng nhiễm trùng có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

Trường hợp có tiền sử bị lao phổi, nên phối hợp điều trị dự phòng lao nếu có di chứng quan trọng trên X quang.

- Dùng corticoid cần phải tăng cường theo dõi, nhất là ở người già và trong trường hợp bệnh nhân bị viêm loét kết tràng (có nguy cơ gây thủng), mới nối ruột gần đây, suy thận, suy gan, loãng xương, nhược cơ nặng.

Tiêm tại chỗ :

- Do thuốc có thể đi vào tuần hoàn máu, cũng nên lưu ý đến những chống chỉ định của corticoid khi dùng đường toàn thân, nhất là khi tiêm nhiều mũi (ở nhiều vị trí khác nhau) hoặc lặp đi lặp lại trong một thời gian ngắn :

- Một vài trường hợp nhiễm virus đang trong giai đoạn tiến triển (nhất là viêm gan, herpes, thủy đậu, zona).

- Bệnh tâm thần chưa được trị khỏi.

- Tiêm chủng bằng vaccin sống.

- Liệu pháp corticoid có thể tạo thuận lợi cho các biến chứng nhiễm trùng xảy ra.

- Tiêm nhiều lần (ở nhiều vị trí khác nhau) hoặc lặp đi lặp lại trong một thời gian ngắn có thể gây các triệu chứng lâm sàng và sinh học của bệnh lý tăng năng vỏ thượng thận.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Dùng đường toàn thân :

- Ngay khi có thể, nên chuyển sang corticoid đường uống.

- Chỉ cần nhắc bổ sung kali khi dùng liều cao, trong thời gian dài hay trong trường hợp có nguy cơ bị loạn nhịp hoặc khi có phối hợp với thuốc có khả năng làm giảm kali máu.

- Khi cần thiết phải dùng liệu pháp corticoid thì tiểu đường và cao huyết áp không phải là những chống chỉ định, nhưng việc điều trị bằng corticoid có thể gây mất cân bằng.

- Bệnh nhân phải tránh tiếp xúc với người bị bệnh thủy đậu hay sởi.

Tiêm tại chỗ :

- Tiêm tại chỗ corticoid có thể làm mất cân bằng trong bệnh lý tiểu đường, tâm thần, cao huyết áp nặng.

- Thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao, nhất là ở người phải thẩm phân lọc máu hay mang răng giả.

- Không tiêm trong gân.

- Cần lưu ý các vận động viên thể thao do thuốc có chứa hoạt chất có thể cho kết quả dương tính khi xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Dùng đường toàn thân :

Thử nghiệm trên động vật cho thấy tác dụng gây quái thai của thuốc thay đổi tùy theo loài.

Ở người, thuốc qua được nhau thai. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy bất kỳ tác động gây dị dạng bào thai nào có liên quan đến việc dùng corticoid trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Trong các bệnh mãn tính cần được điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, có thể gây chậm phát triển nhẹ bào thai trong tử cung. Hãn hữu có thể gây suy thượng thận ở trẻ sơ sinh, được quan sát sau khi dùng liệu pháp corticoid liều cao.

Do đó cần theo dõi lâm sàng (trọng lượng, bài niệu) và sinh học một thời gian ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng corticoid trong thời gian mang thai.

Theo trên, corticoid có thể được kê toa cho phụ nữ có thai nếu cần.

Tiêm tại chỗ :

Các nguy cơ giống như khi dùng corticoid đường toàn thân được nghĩ tới nếu tiêm nhiều lần (ở nhiều vị trí khác nhau) hay lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn : với corticoid đường toàn thân, có thể gây chậm phát triển nhẹ bào thai trong tử cung. Hãn hữu có thể gây suy thượng thận ở trẻ sơ sinh, được quan sát sau khi dùng liệu pháp corticoid liều cao.

**Lúc nuôi con bú :**

Trường hợp điều trị dài hạn và với liều cao, không nên cho con bú mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đường toàn thân :

Không nên phối hợp :

- Các thuốc gây xoắn đỉnh (astemizole, bepridil, erythromycin IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, sultopride, terfenadine, vincamine) : nên thay bằng những thuốc không gây xoắn đỉnh trong trường hợp hạ kali máu.

Thận trọng khi phối hợp :

- Acid salicylic đường toàn thân, và có thể suy ra cho các salicylate khác : làm giảm salicylate máu trong thời gian điều trị bằng corticoid và tăng nguy cơ quá liều salicylate khi ngưng dùng corticoid, do corticoid làm tăng đào thải các salicylate.

Chỉnh liều các salicylate trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng điều trị bằng corticoid.

- Thuốc chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh (amiodarone, bretylium, disopyramide, nhóm quinidine, sotalol) : hạ kali máu là một yếu tố thuận lợi, cũng như chậm nhịp tim và đoạn QT đã dài từ trước.

Dự phòng hạ kali máu, điều chỉnh nếu cần ; theo dõi đoạn QT. Nếu bị xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp.

- Thuốc chống đông dạng uống : corticoid có thể gây cản trở sự chuyển hóa của thuốc chống đông dạng uống và của các yếu tố đông máu. Nguy cơ gây xuất huyết đặc thù của liệu pháp corticoid (trên niêm mạc đường tiêu hóa, tính dễ vỡ của mao mạch) khi dùng liều cao hoặc điều trị kéo dài trên 10 ngày.

Nếu cần thiết phải phối hợp, nên tăng cường theo dõi : kiểm tra sinh học ở ngày thứ 8, sau đó

mỗi 15 ngày trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng dùng corticoid.

- Các thuốc gây hạ kali máu khác (thuốc lợi tiểu gây hạ kali máu dùng một mình hay dưới dạng phối hợp, thuốc nhuận trường kích thích, amphotericine B IV : tăng nguy cơ hạ kali máu do hiệp đồng tác dụng.

Theo dõi kali máu, điều chỉnh nếu cần, nhất là trong trường hợp đang điều trị bằng digitalis.

- Digitalis : hạ kali máu có thể tạo thuận lợi cho những tác dụng độc của digitalis.

Theo dõi kali máu, điều chỉnh nếu cần, và tùy tình hình, có thể kiểm tra điện tâm đồ.

- Heparine dạng tiêm : làm nặng thêm nguy cơ gây xuất huyết đặc thù của liệu pháp corticoid (trên niêm mạc đường tiêu hóa, tính dễ vỡ của mao mạch) khi dùng liều cao hoặc điều trị kéo dài trên 10 ngày. Khi phải phối hợp, cần tăng cường theo dõi.

- Các thuốc gây cảm ứng men (carbamazepines, phenobarbital, phenytoine, primidone, rifabutine, rifampicine) : làm giảm nồng độ trong huyết tương và hiệu lực của corticoid do làm tăng chuyển hóa ở gan. Hậu quả có thể đặc biệt nghiêm trọng ở bệnh nhân bị bệnh addison và trong trường hợp ghép cơ quan.

Theo dõi lâm sàng và sinh học, chỉnh liều corticoid trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng dùng thuốc gây cảm ứng men.

- Insuline, metformine, sulfamide hạ đường huyết : làm tăng đường huyết, đôi khi gây nhiễm ceton (do corticoid làm giảm dung nạp của các thuốc này đối với glucid). Thông báo cho bệnh nhân và tăng cường tự theo dõi lượng đường trong máu và nước tiểu, nhất là khi bắt đầu điều trị. Có thể chỉnh liều thuốc trị tiểu đường trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng dùng corticoid.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc trị tăng huyết áp : làm giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoid gây giữ muối-nước).

- Interferon a : có khả năng ức chế tác động của interferon a.

- Vaccin sống giảm độc : có nguy cơ gây bệnh toàn thân, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này tăng ở những người đã bị suy giảm miễn dịch do một bệnh tiềm ẩn.

Nên thay bằng vaccin bất hoạt nếu có loại này (bệnh bại liệt).

- Praziquantel : có thể làm giảm nồng độ của praziquantel trong huyết tương.

Tiêm tại chỗ :

Các tương tác của glucocorticoid với các thuốc khác chỉ hãn hữu mới xảy ra khi dùng đường tiêm tại chỗ ở liều thông thường. Các nguy cơ này có thể được cân nhắc tới khi tiêm nhiều lần (ở nhiều vị trí khác nhau) hay lặp đi lặp lại trong thời gian ngắn.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng đường toàn thân :

Một vài trường hợp hiếm gặp về phản ứng phản vệ đã được quan sát khi dùng corticoid đường tiêm. Các rối loạn về nhịp tim cũng được mô tả, có liên quan đến đường dùng IV.

Các tác dụng khác :

- Rối loạn nước và chất điện giải : hạ kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa, giữ muối-nước, tăng huyết áp, suy tim sung huyết.
- Rối loạn nội tiết và chuyển hóa : hội chứng Cushing do thuốc, teo vỏ thượng thận, ngưng tiết ACTH, giảm dung nạp glucose, có thể phục hồi, có thể gây tiểu đường tiềm ẩn, ngưng tăng trưởng ở trẻ em, có thể phục hồi, đôi khi gây kinh nguyệt không đều.
- Rối loạn hệ cơ-xương : teo cơ, chậm hồi phục, sau khi bị yếu cơ, loãng xương, đôi khi vĩnh viễn, gây xương bệnh lý, đặc biệt là lún cột sống, hoại thư xương không nhiễm trùng của cổ xương đùi.
- Rối loạn tiêu hóa : loét dạ dày - tá tràng, thủng ổ loét, loét ruột non ; viêm tụy cấp được ghi nhận nhất là ở trẻ em.
- Rối loạn ở da : mụn trứng cá, ban xuất huyết, bầm máu, rậm lông, chậm lành sẹo.
- Rối loạn thần kinh - tâm thần :
- Thường gặp : sáng khoái, mất ngủ, kích động.
- Hiếm gặp : tính khí thất thường, lẫn lộn, co giật.
- Tình trạng trầm cảm khi ngưng điều trị.
- Rối loạn ở mắt : một vài dạng glaucoma và đục thủy tinh thể.

Tiêm tại chỗ :

Các tác dụng ngoại ý toàn thân của glucocorticoid rất hiếm khi xảy ra sau khi dùng đường tiêm tại chỗ do nồng độ trong máu thấp, nhưng nguy cơ tăng năng tuyến thượng thận (giữ muối-nước, mất cân bằng trong bệnh tiểu đường và tăng huyết áp...) tăng theo liều và tần suất tiêm :

- nguy cơ nhiễm trùng tại chỗ (tùy theo vị trí tiêm) : viêm khớp... ;
- teo mô cơ, dưới da và da. Nguy cơ gây đứt gân nếu tiêm trong gân ;
- viêm khớp cấp do lắng đọng vi tinh thể ;
- vôi hóa tại chỗ ;
- phản ứng dị ứng tại chỗ và toàn thân ;
- đổ ứng : nhức đầu và cơn bùng vận mạch có thể xảy ra, thường biến mất sau 1 hoặc 2 ngày.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Biệt dược này không được dùng để xông hít.

Tương đương về tác động kháng viêm của 5 mg prednisolone : 4 mg triamcinolone.

Lắc kỹ trước khi sử dụng.

Dùng đường toàn thân :

Tiêm bắp sâu (trong cơ mông).

Viêm mũi dị ứng theo mùa sau khi đã áp dụng các liệu pháp khác mà không hiệu quả (như kháng histamin đường toàn thân, corticoid dùng tại chỗ ở mũi hay corticoid dùng ngắn hạn đường uống) : 1 mũi tiêm, lặp lại 1 lần trong trường hợp viêm mũi gây đau đốn, sau khi đã áp dụng các liệu pháp khác mà không hiệu quả.

Tiêm tại chỗ :

Khoa thấp khớp : tiêm trong khớp 1/4-2 ml mỗi 3 tuần.

Khoa da : tiêm trong sang thương (sẹo lồi) : 1-3 ml (tùy theo độ rộng của sang thương) mỗi 3 hoặc 4 tuần. Có thể tiêm trong sang thương bằng dụng cụ Dermo-jet.

Nên tránh tiêm quá nông để tránh gây teo dưới da.

Tiêm lặp lại trường hợp tái lại hay triệu chứng còn dai dẳng.

### **QUÁ LIỀU**

Nếu xuất hiện hội chứng Cushing trong khi đang điều trị thì có thể là do quá liều

## **277. KETASMA**

SUN PHARMA

Viên nén 1 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ketotifen (fumarate)	1 mg
Tá dược: Lactose BP, tinh bột BP, dicalci phosphat BP, cellulose vi tinh thể BP, bột màu brilliant blue IH, methanol BP, natri propyl paraben BP, bronopol BP, talcum BP, magnesi stearat BP, silicon dioxid keo NF, tinh bột natri glycolat NF.	

### **DƯỢC LỰC**

Ketotifen là thuốc uống có tác dụng ổn định tế bào mast và tác dụng kháng histamin. Tác dụng kháng histamin của ketotifen là dự phòng, mà về bản chất là gây bởi những tác động dược lý sau :

- Ức chế sự đáp ứng thái quá khí đạo và sự co khí đạo gây bởi yếu tố hoạt hóa tiểu cầu.
- Ức chế sự tích lũy bạch cầu ưa acid gây bởi yếu tố hoạt hóa tiểu cầu.
- Ức chế sự giải phóng những chất hóa học trung gian như Histamin và SRS-A. gây co thắt khí quản từ tế bào Mast.
- Chống co phế quản cảm ứng SRS-A.
- Duy trì mật độ của tế bào thuộc nhóm Beta-2 và đảo miễn dịch nhanh một cách thực nghiệm

đối với Isoprenaline.

- Kéo dài mạnh mẽ hiệu quả của thể tiếp thụ H<sub>1</sub>.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ketotifen được hấp thụ gần như hoàn toàn bằng cách uống. Khả dụng sinh học đạt 50% do chuyển hóa bước đầu (First-pass) mở rộng ở gan. Nồng độ cao điểm trong huyết tương đạt được sau 2 đến 4 giờ. Liên kết Protein xấp xỉ khoảng 75%. Sự thanh thải Ketotifen khỏi máu về cơ bản qua hai giai đoạn :

- Giai đoạn bán hủy ngắn ban đầu kéo dài trong khoảng 3 giờ (phân bố).

- Giai đoạn bán hủy đào thải kéo dài khoảng 22 giờ.

Chỉ khoảng 1% Ketotifen được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 48 giờ.

Dạng chuyển hóa chủ yếu là N-glucuronide Ketotifen chiếm khoảng 60-70% lượng đào thải.

NorKetotifen là một dạng chuyển hóa khác. Do những đặc tính dược động học của Ketotifen, trẻ em trên 3 tuổi dùng theo liều của người lớn. Nếu cần thiết phải dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi, liều dùng nên giảm phân nửa. Điều trị từ 6-12 tuần với Ketotifen sẽ làm giảm đáng kể triệu chứng hen suyễn sử dụng thuốc chống hen suyễn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc phòng bệnh hen khí quản.

Dị ứng phế quản.

Dị ứng bụi, phấn hoa (hay fever)

Do tác dụng kháng Histamin, Ketotifen có thể được sử dụng điều trị :

- Viêm mũi dị ứng

- Tình trạng dị ứng trên da

- Dị ứng đa hệ

Ketotifen không có hiệu quả trong việc điều trị cơn của hen cấp tính.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không có chống chỉ định, ngoại trừ trường hợp quá mẫn với Ketotifen.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không hủy bỏ (ngưng sử dụng) thuốc chống hen suyễn khi khởi đầu liệu trình với Ketotifen.

Thời gian phản ứng có thể kéo dài trong suốt thời gian đầu của liệu trình.

Thận trọng với những người lái xe hoặc điều khiển máy móc vận hành nhanh.

Số lượng tiểu cầu có thể giảm nhẹ thoáng qua, đối với bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị bệnh tiểu đường theo đường uống (hiếm). Nên thường xuyên kiểm tra số lượng tiểu cầu máu.

Chỉ dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú trong trường hợp thật cần thiết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ketotifen có thể làm tăng hiệu ứng của thuốc giảm đau, thuốc an thần, thuốc chữa dị ứng và rượu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khô miệng, hoa mắt có thể xảy ra khi bắt đầu dùng thuốc. Những triệu chứng này thường biến mất trong quá trình điều trị, có thể tăng trọng lượng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng uống.

Người lớn: 1 viên, 2 lần/ngày. Có thể tăng liều tới 2 viên, 2 lần/ngày.

Khi xảy ra hiện tượng ngầy ngật trong thời gian đầu của liệu trình, có thể dùng 1/2 viên, 2 lần/ngày, sau đó sẽ tăng liều.

Trẻ em 6 tháng-3 tuổi: dùng 1/2 liều của người lớn.

### **QUÁ LIỀU**

Độc tính xảy ra ở người với liều sử dụng từ 20-120 mg, có những triệu chứng được ghi nhận như trong thí nghiệm trên động vật : buồn ngủ, lẫn lộn, mất định hướng, mất ý thức, rung giật nhãn cầu, co giật đã được ghi nhận, giảm nhịp tim, thở nhanh và thỉnh thoảng suy hô hấp có thể xảy ra.

Súc rửa dạ dày để loại bỏ Ketotifen chưa hấp thụ và những điều trị triệu chứng hỗ trợ cần thiết nên tiến hành. Có thể cần sử dụng thuốc chống co giật.

Phục hồi tương đối nhanh thậm chí với liều lượng lớn và nồng độ trong máu cao (54 mg/lít).

Mức huyết tương trị liệu nằm trong vùng từ 1-4 mg/lít.

### **BẢO QUẢN**

Để nơi mát, tránh ánh sáng (thích hợp từ 15°C-30°C)

## **278. KIM TIỀN THẢO**

XN DP TW26 - OPC

viên bao đường 120 mg : lọ 100 viên, 200 viên.

viên bao phim 120 mg : lọ 100 viên, 200 viên.

thuốc nước 120 mg/ml : chai 100 ml, 180 ml kèm theo ly đong lường.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên bao đường	
Cao khô Kim tiền thảo (extractum siccum Desmodii styracifolii)	120 mg



cho 1 viên bao phim	
Cao khô Kim tiền thảo (extractum siccum Desmodii styracifolii)	120 mg

cho 1 ml thuốc nước	
Cao khô Kim Tiền Thảo (extractum siccum Desmodii styracifolii)	120 mg

## MÔ TẢ

Kim tiền thảo có tên khoa học là *Desmodium styracifolium* (Osbeck) Merr, thuộc họ đậu (Fabaceae). Có tên khác là Mắt trâu, Đồng tiền lông, Vẩy rồng, Mắt rồng. Cây thảo là loại leo, dài khoảng 30-50 cm. Thân cây dẹt có nhiều lông trắng mịn. Lá kép mọc so le gồm 3 lá chét hình tròn chiều dài 1,8-3,4 cm và rộng 2-3,5 cm. Mặt dưới của lá có nhiều lông mịn màu trắng bạc, mặt trên có nhiều gân. Hoa mọc thành chùm có màu tím. Quả nhỏ có các hạt hình đậu.

## DƯỢC LỰC

Sỏi tiết niệu gồm những loại sau :

- Sỏi có gốc canxi, có thể là oxalat canxi hay phosphat canxi, sinh ra khi nồng độ canxi trong nước tiểu tăng cao.
  - Sỏi san hô, sinh ra do nhiễm khuẩn tiết niệu.
  - Sỏi uric, sỏi cystin sinh ra do các rối loạn chuyển hóa, không thấy được bằng chụp X quang.
- Sỏi sinh ra còn do phối hợp của một số yếu tố khác như dị dạng đường tiết niệu làm cản trở sự thoát ra của dòng nước tiểu ; hoặc của một số thuốc ảnh hưởng tới độ pH của nước tiểu, như uống vitamin C liều cao có thể gây sỏi thận...

Các nghiên cứu dược lý hiện đại cho biết Kim tiền thảo có tác dụng :

- Lợi tiểu, lợi mật.
- Kháng sinh.
- Kháng viêm.
- Dẫn mạch, hạ huyết áp.

Như vậy, cơ chế trị sỏi của Kim tiền thảo được giải thích như sau : trước hết là lợi tiểu, pha loãng dòng nước tiểu, làm ngưng sự gia tăng kích thước của hòn sỏi. Sau đó nhờ tác dụng chống viêm, kháng khuẩn mà làm giảm sự phù nề của niệu quản, tạo điều kiện thuận lợi cho sỏi di chuyển xuống dưới và đáí ra ngoài. Đông y cũng quan niệm như vậy và gọi đó là tác dụng bài thạch lâm thông (tống sỏi ra ngoài và thông đường niệu).

Theo kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy Kim tiền thảo có hiệu lực điều trị tốt đối với sỏi oxalat canxi. Thời gian điều trị phụ thuộc vào kích thước và vị trí của sỏi trong đường tiết niệu. Y học cổ truyền sử dụng làm thuốc lợi thủy, thông lâm, chữa đáí rất và đáí buốt, sỏi thận, sỏi

đường tiết niệu, sỏi mật, bệnh hoàng đản.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thanh thấp nhiệt, lợi niệu, bài sỏi (sỏi đường tiết niệu, sỏi thận).

Viêm bể thận, viêm túi mật.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Người bị đau dạ dày nên uống lúc no.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc viên (bao đường, bao phim) : uống mỗi lần 5 viên, ngày 3 lần, uống với nhiều nước.

Thuốc nước : mỗi ngày 3 lần, mỗi lần 5 ml (có ly đong lường kèm theo) hòa trong một ly nước chín.

Uống nhiều nước trong thời gian điều trị.

Viên bao phim và thuốc nước đều dùng được cho bệnh nhân tiểu đường.

### **BẢO QUẢN**

Lọ nắp kín, để nơi khô mát.

## **279. KLACID**

ABBOTT

Viên nén bao phim 250 mg : vỉ 14 viên, hộp 1 vỉ ; vỉ 10 viên, hộp 1 vỉ.

Viên nén bao phim 500 mg : vỉ 14 viên, hộp 1 vỉ.

Nhũ tương uống 125 mg/5 ml : chai 30 ml, chai 60 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Clarithromycin	250 mg

cho 1 viên	
Clarithromycin	500 mg

cho 5 ml	
----------	--

Clarithromycin	125 mg
----------------	--------

## DƯỢC LỰC

Clarithromycin là một chất bán tổng hợp của erythromycin A. Nó thúc đẩy tác động chống vi khuẩn bằng cách kết hợp với tiểu đơn vị ribosome 50s của những vi khuẩn nhạy cảm và ức chế tổng hợp protein. Nó có hiệu lực cao chống lại những vi sinh vật gram dương và gram âm, ái khí và kỵ khí. Nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) của clarithromycin so với MICs của erythromycin nói chung thấp hơn hai lần, chất chuyển hóa 14-hydroxy của clarithromycin cũng có hoạt tính kháng khuẩn. MICs của chất chuyển hóa này bằng hoặc hai lần cao hơn MICs của hợp chất nguyên thủy, ngoại trừ *H. influenzae* trong đó chất chuyển hóa 14-hydroxy có hoạt tính gấp hai lần hợp chất nguyên thủy.

Trên thực nghiệm, Klacid thường có hoạt tính chống lại những vi khuẩn sau :

### Những vi khuẩn gram dương :

*Staphylococcus aureus* (nhạy methicillin) ; *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tiêu huyết beta nhóm A) ; liên cầu tiêu huyết a (nhóm viridans) ; *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae* ; *Streptococcus agalactiae* ; *Listeria monocytogenes*.

### Những vi khuẩn gram âm :

*Haemophilus influenzae* ; *Haemophilus parainfluenzae* ; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* ; *Neisseria gonorrhoeae* ; *Legionella pneumophila* ; *Bordetella pertussis* ; *Helicobacter pylori* ; *Campylobacter jejuni*.

**Mycoplasma :** *Mycoplasma pneumoniae* ; *Ureaplasma urealyticum*.

**Những vi sinh vật khác :** *Chlamydia trachomatis* ; *Mycobacterium avium* ; *Mycobacterium leprae* ; *Mycobacterium kansasii* ; *Mycobacterium chelonae* ; *Mycobacterium fortuitum* ; *Mycobacterium intracellulare*.

**Những vi khuẩn kỵ khí :** *Bacteroides fragilis* nhạy macrolide ; *Clostridium perfringens* ; *Peptococcus species* ; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin cũng có hoạt tính diệt khuẩn chống lại nhiều giống vi khuẩn. Những vi khuẩn này gồm *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* và *Campylobacter spp.*

Hoạt tính của clarithromycin chống *Helicobacter pylori* trong môi trường trung tính mạnh hơn trong môi trường axit.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Clarithromycin được hấp thu nhanh và tốt qua đường tiêu hóa sau khi uống. Chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học 14-hydroxycarithromycin được hình thành từ chuyển hóa đầu tiên. Klacid có thể được cho mà không cần quan tâm đến các bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến độ

khả dụng sinh học của Klacid. Thức ăn làm hơi chậm hấp thu clarithromycin và hình thành chất chuyển hóa 14-hydroxy.

Dược động học của clarithromycin không đều ; tuy nhiên, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2 ngày. Với liều 250 mg hai lần trong ngày, 20% thuốc bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi. Với liều 500 mg hai lần trong ngày, liều lượng bài tiết qua nước tiểu mỗi ngày lớn hơn (khoảng 36%). 14-hydroxy clarithromycin là chất chuyển hóa chủ yếu qua nước tiểu và chiếm 10-15% liều. Hầu hết liều còn lại được thải trừ trong phân. Khi clarithromycin được cho 3 lần mỗi ngày, nồng độ clarithromycin trong huyết tương tăng hơn đối với liều 500 mg hai lần mỗi ngày.

Klacid cung cấp nồng độ trong mô nhiều lần cao hơn nồng độ thuốc lưu hành trong máu. Nồng độ cao được ghi nhận trong mô phổi và hạch hạnh nhân. Ở liều điều trị, 80% clarithromycin kết hợp với protein.

Klacid cũng thâm nhập qua lớp nhầy của dạ dày. Nồng độ clarithromycin trong lớp nhầy dạ dày và trong mô dạ dày khi sử dụng clarithromycin đồng thời với omeprazole cao hơn khi sử dụng clarithromycin đơn thuần.

### **CHỈ ĐỊNH**

Klacid được chỉ định trong điều trị nhiễm trùng do một hoặc nhiều vi khuẩn nhạy cảm.

Những chỉ định gồm :

Nhiễm trùng đường hô hấp dưới ví dụ viêm phế quản cấp tính và mãn tính, và viêm phổi.

Nhiễm trùng đường hô hấp trên ví dụ viêm xoang và viêm họng.

Klacid thích hợp để điều trị khởi đầu những nhiễm trùng hô hấp mắc phải trong cộng đồng và đã được chứng minh là có hoạt tính trên thực nghiệm chống lại những tác nhân sinh bệnh thông thường và những tác nhân gây viêm phổi không điển hình như đã được liệt kê trong phân loại vi sinh học.

Với sự hiện diện của chất ức chế axit do omeprazole, Klacid cũng được chỉ định trong điều trị tệt trừ H. pylori ở những bệnh nhân loét tá tràng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Clarithromycin chống chỉ định trên những bệnh nhân có tiền sử tăng mẫn cảm với những kháng sinh thuộc nhóm macrolide.

Không nên cho clarithromycin kèm với những dẫn chất của ergot.

Chống chỉ định sử dụng clarithromycin với bất kỳ thuốc nào sau đây : cisaprid, pimozide và terfenadine. Nồng độ cisaprid, pimozide và terfenadine tăng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời cả hai loại những thuốc này và clarithromycin. Điều này có thể gây kéo dài thời gian QT và những rối loạn nhịp kể cả nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Những tác dụng tương tự được ghi nhận khi cho đồng thời astemizole và những macrolide khác.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Clarithromycin được bài tiết chủ yếu qua gan và thận. Nên thận trọng khi sử dụng kháng sinh

này trên những bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận.

Việc sử dụng clarithromycin kéo dài và lặp lại có thể gây nên sự phát triển nấm hoặc vi khuẩn không còn nhạy với thuốc. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên ngưng clarithromycin và tiến hành trị liệu thích hợp.

Trên một số ít người, vi khuẩn *H. pylori* có thể trở nên đề kháng clarithromycin.

Giống như những kháng sinh macrolide khác, việc sử dụng clarithromycin ở những bệnh nhân uống đồng thời với những thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống sắc tố tế bào P450 có thể làm tăng nồng độ những thuốc đó trong huyết thanh.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tính an toàn của clarithromycin trong lúc mang thai và nuôi con bằng sữa mẹ chưa được xác minh. Vì vậy không nên sử dụng Klacid trong lúc mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ. Một vài công trình nghiên cứu trên súc vật gợi ý tác dụng độc tính trên phôi nhưng chỉ ở những liều có độc tính rõ ràng đối với người mẹ. Không tìm thấy clarithromycin trong sữa của những súc vật đang cho con bú và trong sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Clarithromycin được chứng minh không có tác dụng tương hỗ với những thuốc ngừa thai uống. Giống như những kháng sinh macrolide khác, việc sử dụng clarithromycin đồng thời với uống những thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450 (thí dụ warfarin, những alkaloid của ergot, triazolam, lovastatin, disopyramide, phenytoin và cyclosporin) có thể làm tăng nồng độ những thuốc đó trong huyết thanh. Sử dụng clarithromycin cho những bệnh nhân đang dùng theophylline làm tăng nồng độ theophylline trong huyết thanh và độc tính tiềm tàng của theophylline.

Việc sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang dùng warfarin có thể làm tăng hiệu lực những tác dụng của warfarin. Nên thường xuyên theo dõi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân này.

Hiệu quả của digoxin có thể tăng khi dùng đồng thời với Klacid. Nên theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Clarithromycin có thể làm tăng hiệu lực của carbamazepine do làm giảm tốc độ bài tiết.

Những macrolide được ghi nhận là làm thay đổi chuyển hóa của terfenadine, gây tăng nồng độ của terfenadine. Tình trạng này đi kèm với rối loạn nhịp tim và do đó nên tránh chỉ định clarithromycin cho những bệnh nhân đang dùng terfenadine và bất kỳ những kháng histamin không gây ngủ có liên quan như astemizole.

Việc sử dụng đồng thời clarithromycin với zidovudine cho những bệnh nhân người lớn bị nhiễm HIV có thể làm giảm nồng độ zidovudine ở trạng thái bền. Phần lớn có thể tránh tình trạng này bằng cách bố trí những liều Klacid và zidovudine chéo nhau khoảng 1-2 giờ. Không ghi nhận phản ứng giống như vậy ở trẻ em.

Mặc dù nồng độ trong huyết tương của clarithromycin và omeprazole có thể tăng khi cho cùng

một lúc, nhưng không cần phải chỉnh liều lượng. Nồng độ clarithromycin trong huyết tương tăng có thể cũng xảy ra khi được sử dụng đồng thời với Maalox hoặc ranitidine. Không cần phải điều chỉnh liều lượng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhìn chung clarithromycin được dung nạp tốt. Những tác dụng phụ được báo cáo gồm buồn nôn, khó tiêu, tiêu chảy, nôn và đau bụng. Viêm miệng, viêm thanh môn và nổi hạt ở miệng đã được báo cáo. Những tác dụng phụ khác gồm nhức đầu, những phản ứng dị ứng từ mề đay và phát ban nhẹ ở da cho đến phản vệ và hiếm hơn là hội chứng Stevens-Johnson. Rối loạn vị giác có thể xảy ra. Mất màu ở lưỡi có hồi phục gặp trong những thử nghiệm lâm sàng khi cho clarithromycin và omeprazole kèm nhau. Có những báo cáo về những tác dụng phụ thoáng qua trên hệ thần kinh trung ương gồm lo lắng, chóng mặt, mất ngủ, ảo giác, loạn tâm thần, ác mộng và lú lẫn, tuy nhiên chưa xác định được mối tương quan nhân quả. Có những báo cáo về mất khả năng nghe khi dùng clarithromycin thường hồi phục khi ngưng thuốc. Viêm đại tràng giả mạc được ghi nhận hiếm gặp khi dùng clarithromycin và có thể từ nhẹ đến đe dọa sinh mạng. Giống như những macrolid khác, rối loạn chức năng gan đã được ghi nhận (thường có thể hồi phục) gồm những thử nghiệm chức năng gan bị thay đổi, viêm gan và mật có hoặc không có vàng da đi kèm. Rối loạn chức năng có thể trầm trọng và suy gan gây tử vong được ghi nhận rất hiếm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhiễm trùng đường hô hấp, da và mô mềm :

**Người lớn :** Liều thường dùng là 250 mg mỗi ngày 2 lần trong 7 ngày mặc dù trong những trường hợp nhiễm trùng nặng có thể tăng đến 500 mg mỗi ngày 2 lần và kéo dài đến 14 ngày.

**Trẻ em trên 12 tuổi :** sử dụng như người lớn.

**Trẻ em dưới 12 tuổi :** Sử dụng Klacid dạng nhũ tương dành cho bệnh nhi :

Liều hàng ngày đối với trẻ em là 7,5 mg/kg, mỗi ngày uống 2 lần cho tới liều tối đa 500 mg. Thời gian điều trị thường là 7-10 ngày tùy theo chủng gây bệnh và bệnh nặng hay nhẹ. Điều trị viêm họng do liên cầu khuẩn phải ít nhất 10 ngày. Huyền dịch đã chuẩn bị có thể dùng kèm hoặc không kèm với bữa ăn, và uống cùng với sữa.

Bảng sau đây là hướng dẫn gợi ý cách định liều dùng :

<b>Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi (dựa trên trọng lượng cơ thể)</b>		
<b>Trọng lượng</b>	Liều dùng chuẩn 5 ml (muỗng cà phê), dùng ngày 2 lần	
<b>kg</b>	lbs	125 mg/5 ml

<b>8-11</b>	18-25	0,5
<b>12-19</b>	26-43	1
<b>20-29</b>	44-64	1,5
<b>30-40</b>	65-88	2

\* Trẻ em < 8 kg hoặc < 18 lb cần tính liều theo kg hay lb (khoảng 7,5 mg/kg, ngày 2 lần hoặc 3,4 mg/lb ngày 1 lần).

Diệt trừ *H. pylori* ở những bệnh nhân loét tá tràng :

**Người lớn** : liều clarithromycin thường dùng là 500 mg mỗi ngày 2 lần trong 7 ngày. Klacid nên được sử dụng kèm với omeprazole 40 mg uống 2 lần mỗi ngày. Một công trình nghiên cứu quan trọng được thực hiện với omeprazole 40 mg một lần mỗi ngày trong 28 ngày. Những nghiên cứu hỗ trợ được thực hiện với omeprazole 40 mg một lần mỗi ngày trong 14 ngày.

**Người già** : sử dụng như người lớn.

**Suy thận** : Thường không cần điều chỉnh liều trừ khi bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút). Nếu cần chỉnh liều nên giảm một nửa tổng liều mỗi ngày, thí dụ 250 mg mỗi ngày một lần hoặc 250 mg mỗi ngày 2 lần trong trường hợp nặng.

Klacid có thể cho mà không cần quan tâm đến các bữa ăn vì thức ăn không ảnh hưởng đến độ khả dụng sinh học.

#### QUÁ LIỀU

Những báo cáo cho thấy việc tiêu hóa lượng lớn clarithromycin có thể gây ra những triệu chứng về tiêu hóa. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực đã tiêu hóa 8 g clarithromycin và cho thấy tình trạng tâm thần bị thay đổi, thái độ hoang tưởng, kali máu giảm và oxy máu giảm. Nên điều trị những phản ứng dị ứng đi kèm quá liều bằng cách rửa dạ dày và điều trị nâng đỡ. Giống như những macrolide khác, nồng độ clarithromycin trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

#### BẢO QUẢN

Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng (15-30°C) trong những hộp đóng kín. Bảo vệ tránh ánh sáng.

## 280. KLION

GEDEON RICHTER

viên nén 250 mg : vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Metronidazole	250 mg
---------------	--------

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm Trichomonas bộ phận tiết niệu - sinh dục ở nam và nữ.

Nhiễm Giardia lamblia. Lỵ amip và các dạng khác của bệnh lỵ amip. Áp-xe gan do amip. Phân có nang amip không kèm theo triệu chứng lâm sàng.

Viêm loét miệng.

Dự phòng nhiễm khuẩn kỵ khí hậu phẫu, hoặc sau các phẫu thuật chọn lọc ruột kết, đường mật, ruột thừa và sau phẫu thuật phụ khoa. Có thể dùng Klion một mình hoặc kết hợp với những kháng sinh có tác dụng chống lại vi khuẩn ái khí.

Điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí khu trú hoặc toàn thân.

Trứng cá đỏ.

Chữa nghiện rượu, để duy trì sự không dung nạp với rượu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

3 tháng đầu của thai kỳ. Thời kỳ cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong thời gian điều trị bằng Klion (đặc biệt trong 3 ngày sau khi dùng liều đơn cao để điều trị bệnh do Trichomonas), không dùng các loại nước uống chứa rượu ethylic (không dung nạp rượu) và nên tránh quan hệ tình dục.

Đặc biệt trong trường hợp điều trị từ 7 đến 10 ngày, nên kiểm tra công thức máu và trong những trường hợp điều trị dài ngày (như cai nghiện rượu), nên kiểm tra máu hàng tháng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Klion không nên dùng đồng thời với disulfiram (vì có thể xuất hiện tác dụng hiệp đồng, trạng thái loạn thần kinh, loạn tâm thần), và cũng nên thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc chống đông máu dạng uống (Klion có thể làm tăng những tác dụng đặc hiệu của thuốc chống đông máu).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đắng mồm, tưa lưỡi, khô miệng, buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy, nhức đầu và nước tiểu đục.

Những biểu hiện trên sẽ tự hết, sau khi ngừng thuốc.

Vì Klion chứa nhóm nitơ, nó có thể gây giảm bạch cầu nhẹ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên uống nguyên viên, không nhai, trong hoặc sau bữa ăn với một ít nước.

Nhiễm Trichomonas :

Bạn tình của bệnh nhân bị nhiễm Trichomonas cũng coi như đã mắc bệnh. Chỉ có khả năng lành bệnh lâu dài khi cả hai cùng được điều trị đồng thời.

Phương pháp chữa bệnh có 2 phác đồ :

- Phác đồ 1 : Mỗi buổi sáng và mỗi buổi tối, cả nam và nữ uống 1 viên nén (250 mg), uống trong



10 ngày. Trong thời gian này (10 ngày), vào tất cả các buổi tối trước khi đi ngủ, phụ nữ nên đặt sâu vào âm đạo một viên đặt âm đạo. Khi cần, phác đồ điều trị này có thể được nhắc lại và liều thuốc hàng ngày có thể tăng đến 3-4 viên.

- Phác đồ 2 : Dùng 1 lần duy nhất, liều cao : Người bệnh cũng như bạn tình uống một lần 8 viên nén (2 g) Klion. Nên dùng thuốc vào buổi tối, trước khi đi ngủ.

Nhiễm Giardia :

Người lớn : 2 x 2 viên nén trong 5-7 ngày.

Trẻ em : dưới 1 tuổi uống 1/2 viên nén ; từ 2-4 tuổi uống 1 viên ; từ 5-8 tuổi, uống 1 1/2 viên ; trên 8 tuổi, uống 2 x 1 viên, trong 6 ngày, sau bữa ăn.

Bệnh amip :

Người lớn :

- Phân có nang amip không kèm theo triệu chứng lâm sàng : 2-3 x 2 viên/24 giờ, uống trong 5 - 7 ngày.

- Bệnh amip mạn tính (kể cả các trường hợp loạn chức năng gan) : 3 x 2 viên/24 giờ, uống trong 5-10 ngày.

- Trong bệnh lý amip thể lan tỏa và cấp tính, điều trị cho đến khi hết triệu chứng : 3 x 3 viên/24 giờ.

- Nếu gặp áp-xe gan amip, liều thông thường (và tối đa) là : dùng 2500 mg (10 viên) trong 24 giờ, liều này được dùng 1 lần hoặc chia làm 2-3 lần trong 24 giờ, uống trong 3-5 ngày, dùng song song với các biện pháp điều trị khác (rửa ruột, kháng sinh, trước hết là tetracycline, v.v.)

Trẻ em :

- Từ 1-3 tuổi, dùng liều bằng 1/4 liều của người lớn.

- Từ 3-7 tuổi, dùng liều bằng 1/3 liều của người lớn.

- Từ 7-10 tuổi, dùng nửa liều của người lớn.

- Trẻ dưới 1 tuổi, nên dùng liều thích hợp, được tính một cách vừa đủ.

Bệnh viêm loét miệng :

Người lớn : dùng 2 x 1 viên/24 giờ, trong 3-5 ngày ; nếu bệnh nặng, có thể đặt ngay lên bề mặt vết loét khoảng 20 phút.

Trẻ em : không dùng Klion để điều trị cho trẻ em bị bệnh viêm loét miệng.

Phòng ngừa nhiễm khuẩn hậu phẫu :

Người lớn : trước phẫu thuật, uống 3 x 1-2 viên/24 giờ, dùng trong 3-4 ngày ; cũng có thể dùng liều khởi đầu là 4 viên (1 g) ; có thể tiếp tục điều trị sau phẫu thuật (khi đã có thể uống được), uống 3 viên/24 giờ, dùng trong 7 ngày.

Chống nhiễm khuẩn kỵ khí :

Liều thuốc tùy từng cá thể, căn cứ vào tuổi, cân nặng của người bệnh, và vào vùng nhiễm khuẩn và mức độ trầm trọng của bệnh. Liều tối đa của người lớn là 6-8 viên/24 giờ.

Chống nghiện rượu :

Uống 2 viên trong 24 giờ, trong thời gian không quá 6 tháng.

## 281. KOMIX

BINTANG TOEDJOE

Sirô : gói 7 ml, hộp 30 gói.

Sirô : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Dextromethorphan HBr	14 mg
Chlorpheniramine maleate	1,4 mg
Phenylpropanolamine HCl	12,5 mg
Ammonium chloride	87,5 mg

cho 1 muỗng cafe (5 ml)	
Dextromethorphan HBr	10 mg
Chlorpheniramine maleate	1 mg
Phenylpropanolamine HCl	10 mg
Ammonium chloride	62,5 mg

### DƯỢC LỰC

Dextromethorphan HBr là một thuốc ho mạnh không có tác động gây ngủ, tác động trung tâm làm tăng ngưỡng gây ho và được dùng để giảm ho hiệu quả mà không gây lệ thuộc thuốc.

Chlorpheniramine maleate là thuốc kháng histamin H<sub>1</sub> có tác động cạnh tranh trên thụ thể H<sub>1</sub>, giảm triệu chứng dị ứng.

Phenylpropanolamine HCl là thuốc giống giao cảm, có tác động giảm sung huyết niêm mạc,

khoang mũi và giảm sung huyết mũi.

Ammonium chloride là thuốc long đàm.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Giúp giảm ho có xuất tiết hay không, cảm thông thường, sung huyết mũi do dị ứng hay do nguyên nhân khác.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng huyết áp, cường giáp hay quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu điều trị trên 7 ngày mà các triệu chứng vẫn còn hay có sốt, nên xem xét lại việc điều trị.

Không dùng quá liều chỉ định.

Không nên dùng trong hen phế quản.

Có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung khi lái xe hay vận hành máy móc.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi, trừ khi có chỉ định đặc biệt.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

IMAO, thuốc chẹn beta, phenytoin.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khô miệng, phản ứng quá mẫn, an thần.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng gói :

Người lớn : 1-2 gói, ngày 3-4 lần.

Trẻ em : 1 gói, ngày 3-4 lần.

Dạng xirô :

Người lớn : 2 muỗng cafe, ngày 3-4 lần.

Trẻ em 6-12 tuổi : 1 muỗng cafe, ngày 3-4 lần ; 2-6 tuổi : nửa muỗng, ngày 3-4 lần.

## **282. KONAKION**

HOFFMANN - LA ROCHE

thuốc tiêm 10 mg/ml : ống 1 ml, hộp 5 ống.

thuốc tiêm 2 mg/0,2 ml : ống 0,2 ml, hộp 5 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml Konakion MM	
----------------------	--

Phytomenadione	10 mg
Tá dурөc : acide glycocholique, lecithine, sodium hydroxyde, nước pha tiêm.	

cho 0,2 ml Konakion MM paediatric	
Phytomenadione	2 mg
Tá dурөc : acide glycocholique, lecithine, sodium hydroxyde, acide chlorhydrique, nước pha tiêm.	

### **DƯỠC LỰC**

Vitamine K<sub>1</sub> (phytomenadione), hoạt chất của Konakion, là một yếu tố gây đông máu. Do là một thành phần của hệ thống men carboxylase ở gan, vitamine K<sub>1</sub> can thiệp vào phản ứng carboxyl hóa các yếu tố đông máu số II (prothrombine), VII, IX và X và của các chất ức chế đông máu protein C và S. Coumarine ức chế phản ứng khử oxy của phenomenadione (dạng quinone) thành phenomenadione hydroquinone và cũng đề phòng phytomenadione epoxide phát sinh sau phản ứng carboxyl hóa do bị khử oxy thành dạng quinone.

Vitamine K<sub>1</sub> là chất đối kháng với các chất chống đông máu kiểu coumarine như phenprocoumone. Ngược lại, vitamine K<sub>1</sub> trung hòa tác động của heparine giống như tác động của protamine đối kháng với heparine.

Vitamine K<sub>1</sub> không hiệu nghiệm trong trường hợp giảm prothrombine máu do di truyền hoặc do suy gan nặng.

Konakion được bào chế dưới dạng hỗn dịch trong đó vitamine K<sub>1</sub> được hòa tan trong hệ keo sinh lý của hỗn hợp acide mật và lecithine, một chất chuyển vận cũng được tìm thấy trong cơ thể. Hệ hỗn dịch MM này được dung nạp tốt hơn dạng tiêm kinh điển trước kia.

### **DƯỠC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Khi dùng bằng đường uống, phytometadione được hấp thu sơ khởi ở đoạn giữa của ruột non. Sự hấp thu chỉ đạt được tối đa khi có sự hiện diện của mật và dịch tụy. Sau khi dùng bằng đường uống, độ sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 50% và thay đổi rất lớn giữa người này và người khác. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 1-3 giờ và sau khi uống hay tiêm bắp khoảng 4-6 giờ.

Phân phối :

Khoang phân phối ban đầu tương ứng với thể tích huyết tương. Trong huyết tương, phytometadione có tỉ lệ gắn kết với lipoproteine là 90% và chỉ được dự trữ trong cơ thể trong một thời gian ngắn. Nồng độ bình thường của vitamine K<sub>1</sub> trong huyết tương vào khoảng 0,4 đến 1,2 mg/lít. Một giờ sau khi tiêm tĩnh mạch 10 mg phytomenadione, nồng độ trong huyết tương khoảng 500 ng/lít và sau 12 giờ, nồng độ này khoảng 50 ng/ml. Phytomenadione chỉ qua hàng rào nhau thai với tỉ lệ rất thấp và được bài tiết rất ít qua sữa mẹ.

Chuyển hóa :

Phytomenadione được chuyển hóa nhanh chóng thành các chất chuyển hóa phân cực hơn, như là 2,3-epoxyde phytomenadione, chất này sau đó lại chuyển hóa trở lại thành phytomenadione.

Đào thải :

Sau khi biến chất do chuyển hóa, phytomenadione liên hợp với acide glucuronique và acide sulfurique, sau đó được đào thải qua mật và thận. Có dưới 10% liều thuốc sử dụng được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Thời gian bán hủy trong huyết tương của phytomenadione vào khoảng 1,5 đến 3 giờ.

Dược động của thuốc trong những trường hợp đặc biệt :

Sự hấp thu vitamine K<sub>1</sub> ở ruột bị giảm trong một số tình huống, bao gồm các hội chứng kém hấp thu, hội chứng ngắn ruột, hẹp đường mật và suy tụy. Ở bệnh nhân cao tuổi được điều trị bằng thuốc chống đông thì đáp ứng đối với phytomenadione đường tiêm sẽ nhạy hơn so với ở người trẻ tuổi.

## **CHỈ ĐỊNH**

Konakion :

Chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu do giảm prothrombine máu trầm trọng (ví dụ như suy giảm các yếu tố đông máu số II, VII, IX và X) do nhiều nguyên nhân khác nhau bao gồm dùng quá liều thuốc chống đông máu kiểu coumarine, dùng kết hợp với phenylbutazone hoặc giảm vitamine K<sub>1</sub> do những nguyên nhân khác (ví dụ như chứng vàng da do tắc đường mật, rối loạn gan và ruột, sau khi điều trị lâu dài bằng kháng sinh, sulfamide hay salicylate.

Konakion paediatric :

Đề phòng và chữa trị các bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với phytomenadione hay với các tá dược của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dạng Konakion MM (10 mg/ml) không được dùng cho trẻ sơ sinh và nữ nhi dưới 1 tuổi. Dạng Konakion MM paediatric (2 mg/0,2 ml) thích hợp cho độ tuổi này.

Khi sử dụng cần kiểm tra hỗn dịch thuốc phải trong suốt. Nếu bảo quản không đúng cách, thuốc có thể bị vẩn đục hoặc tách làm hai lớp. Không sử dụng trong trường hợp này.

Khi bệnh nhân bị suy chức năng gan trầm trọng mà được điều trị bằng Konakion, sự hình thành prothrombine bị nguy hại. Cho nên, sau khi sử dụng Konakion, điều cần thiết là phải cẩn thận

theo dõi những thông số về đông máu.

Khi bệnh nhân có mang van tim nhân tạo được truyền máu để chữa chứng chảy máu trầm trọng hoặc nguy cơ tử vong, nên sử dụng huyết tương tươi.

Nên tránh sử dụng Konakion liều cao nếu vẫn có ý định tiếp tục điều trị bằng thuốc chống đông máu sau đó.

Trẻ sơ sinh thiếu tháng có trọng lượng dưới 2,5 kg dễ có nguy cơ bị vàng da khi dùng bằng đường tiêm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có công trình nghiên cứu đối chứng nào về Konakion được thực hiện ở động vật hoặc ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên trên cơ sở nhiều năm kinh nghiệm lâm sàng, khi sử dụng Konakion ở liều khuyến cáo, thuốc chắc chắn an toàn vì không có thành phần nào của thuốc (cả vitamine K<sub>1</sub> lẫn các tá dược trong công thức bào chế) gây ra hiệu quả độc. Dù vậy, cũng giống như tất cả các thuốc chữa bệnh, Konakion chỉ nên sử dụng ở phụ nữ mang thai nếu xét thấy lợi ích điều trị cho bà mẹ cao hơn những nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Vì vitamine K<sub>1</sub> chỉ qua hàng rào nhau thai với tỉ lệ rất thấp, nên không nhất thiết phải khuyến cáo dùng Konakion cho bà mẹ để đề phòng các bệnh chảy máu cho trẻ sơ sinh.

Chỉ một phần nhỏ vitamine K<sub>1</sub> sử dụng được bài tiết qua sữa mẹ. Ở liều điều trị, sử dụng Konakion cho bà mẹ cho con bú không gây ra một nguy cơ nào cho trẻ. Tuy nhiên, Konakion không được khuyến cáo cho bà mẹ cho con bú như là một biện pháp đề phòng bệnh chảy máu ở trẻ sơ sinh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vitamine K<sub>1</sub> đối kháng với hiệu quả của các thuốc chống đông máu kiểu coumarine. Sử dụng chung với các thuốc chống co giật sẽ làm hư tác dụng của vitamine K<sub>1</sub>.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có một vài báo cáo riêng lẻ nhưng không được kiểm chứng cho rằng có thể xảy ra những phản ứng giống phản vệ sau khi tiêm tĩnh mạch Konakion MM.

Hiếm khi xảy ra những trường hợp như tĩnh mạch bị kích thích hoặc viêm tĩnh mạch khi tiêm tĩnh mạch hỗn dịch Konakion.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Konakion MM và Konakion MM paediatric tiêm dùng để tiêm tĩnh mạch. Dung dịch trong ống thuốc không nên pha loãng hoặc pha trộn với các loại thuốc tiêm khác, nhưng có thể tiêm vào phần dưới của bộ dây đang truyền liên tục dịch truyền NaCl 0,9% hoặc dextrose 5%.

#### **Konakion MM (10 mg/ml) :**

Liều chuẩn :

Phải ngưng thuốc chống đông máu và tiêm tĩnh mạch chậm (ít nhất 30 giây) Konakion MM với liều 10-20 mg (1-2 ống). Nồng độ prothrombine được xác định trong 3 giờ sau và nếu chưa thấy đáp ứng thích hợp, liều này có thể được lặp lại nhưng không được quá 50 mg Konakion MM

tiêm tĩnh mạch trong 24 giờ.

Trường hợp chảy máu trầm trọng và đe dọa tính mạng : điều trị bằng Konakion MM nên được phối hợp với biện pháp điều trị cho hiệu quả tức thì như là truyền máu (toàn phần hoặc truyền các yếu tố đông máu).

Trường hợp chảy máu ít trầm trọng hơn : có thể sử dụng dạng uống.

Những chỉ định khác (ví dụ nuôi ăn qua đường tiêm truyền) : nếu cần có thể dùng các liều 10-20 mg.

Hướng dẫn liều đặc biệt :

- Người cao tuổi : bệnh nhân cao tuổi có xu hướng nhạy cảm hơn nên cần chọn liều ở mức thấp hơn trong giới hạn liều khuyến cáo.

- Trẻ em trên 1 tuổi : theo khuyến cáo của bác sĩ, nếu trẻ em phải sử dụng đến Konakion, nên chọn liều 5-10 mg.

- Trẻ em dưới 1 tuổi : đối với nhóm bệnh nhi này, nên sử dụng Konakion MM dành cho trẻ em.

#### **Konakion MM paediatric (2 mg/0,2 ml) :**

Liều dự phòng :

- Dành cho tất cả trẻ sơ sinh khỏe mạnh : 2 mg lúc sanh xong hoặc một thời gian ngắn sau khi sanh, sau đó 1 liều 2 mg nữa được cho uống trong thời gian từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 7 sau sanh.

- Dành cho trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn : nên thêm vào cho tất cả trẻ sơ sinh khỏe mạnh một liều 2 mg uống sau tuần thứ 4 đến tuần thứ 6.

- Dành cho trẻ sơ sinh có các yếu tố nguy cơ đặc biệt (như sinh thiếu tháng, lúc sanh bị ngộp, vàng da do tắc đường mật, không có khả năng bú, mẹ sử dụng thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống động kinh) :

- 1 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch lúc sanh xong hoặc một thời gian ngắn sau sanh, nếu đường uống không phù hợp.

- Những liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 0,4 mg/kg (tương đương 0,04 ml/kg) ở trẻ sinh thiếu tháng có thể trọng nhẹ hơn 2,5 kg (xem phần Thận trọng lúc dùng).

- Liều lượng và số lần sử dụng các liều thuốc về sau tùy thuộc vào tình trạng chảy máu.

Liều điều trị :

Liều khởi đầu : 1 mg tiêm tĩnh mạch. Những liều về sau, nếu cần, phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng và tình trạng chảy máu.

Trong vài tình huống, điều trị bằng Konakion MM paediatric có thể nên được phối hợp với biện pháp điều trị cho hiệu quả tức thì như là truyền máu toàn phần hoặc truyền các yếu tố đông máu để bù lại số lượng máu mất và kéo dài thời gian đáp ứng đối với vitamine K<sub>1</sub>.

#### **QUÁ LIỀU**

Hiện cho đến nay chưa có trường hợp tăng phytomenadione máu nào được báo cáo.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc tránh ánh sáng và nhiệt độ nóng. Nếu bảo quản không đúng cách, thuốc có thể bị vẩn đục hoặc tách làm hai lớp. Không sử dụng trong trường hợp này.  
Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

## 283. KREMIL-S

UNITED LABORATORIES

Viên nén : vỉ 20 viên, hộp 5 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
AHMC loại F-MA 11*	325 mg
Dimethylpolysiloxane	10 mg
Dicyclomine chlorhydrate	2,5 mg

\* Gel Aluminium hydroxyde-Magnésium carbonate hoạt tính cao được làm khô trong quá trình phun.

### **DƯỢC LỰC**

Kremil-S là chế phẩm chống loét dạ dày với tác động kháng acide, chống đầy hơi và giải co thắt. Thuốc trung hòa nhanh chóng và điều chỉnh pH dịch vị về mức từ 3-5. Ở pH này, tác dụng phân giải protéine của pepsine được giảm đến mức dịch vị mất đi tính bào mòn dạ dày nhưng vẫn giữ được chức năng tiêu hóa của nó.

Kremil-S làm giảm sự tích tụ quá mức của chất hơi trong đường tiêu hóa bằng cách thay đổi sức căng liên bề mặt, phá vỡ màng bao dai bằng chất nhầy của bóng hơi, do đó giải phóng chất hơi sinh ra và đưa ra ngoài qua sự ợ hay xì hơi.

Dicyclomine chlorhydrate trong thành phần thuốc làm thư giãn cơ trơn của đường tiêu hóa, kiểm soát sự co thắt gây đau của phần dạ dày tá tràng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn và dài hạn các chứng loét đường tiêu hóa và giảm đau do tăng tiết acide, tăng vận động dạ dày, ruột bị kích ứng và co thắt, đầy hơi khó tiêu, viêm dạ dày, vị chua, viêm tá tràng, viêm thực quản, thoát vị khe, chế độ ăn không thích hợp, nhiễm độc alcool và đau sau phẫu thuật bụng. Cũng có tác dụng giảm đau bụng ở trẻ em.



## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mắc chứng glaucome góc đóng hay góc hẹp vì có thể làm tăng nhãn áp.

Không dùng cho bệnh nhân tắc liệt ruột hay hẹp môn vị vì có thể dẫn đến sự tắc ruột.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Nên dùng cẩn thận cho bệnh nhân suy mạch vành, suy tim hay phì đại tuyến tiền liệt.

Nhịp tim nhanh có thể là hậu quả của sự ức chế dây thần kinh phế vị hay đưa đến chứng đau thắt ngực khi gắng sức trên những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Với bệnh nhân suy thận, muối magnésium có thể gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương. Ở những người quá nhạy cảm, thành phần có tác dụng chống co thắt của thuốc (dicyclomine chlorhydrate) có thể gây khô miệng, choáng váng và mờ mắt. Ở một số bệnh nhân đôi khi cũng có mệt mỏi, buồn nôn, nhức đầu và khó tiểu với dicyclomine.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Có thể nhai hoặc nuốt viên thuốc. Viên có mùi thơm bạc hà.

n Loét đường tiêu hóa và viêm dạ dày : 2-4 viên mỗi 4 giờ hoặc theo sự chỉ định của bác sĩ.

n Điều trị triệu chứng của tăng tiết acide dạ dày (vị chua, khó tiêu, ợ, đau thượng vị và đau do đầy hơi) : 1-2 viên sau khi ăn hay khi cần thiết.

## THUỐC VẦN L

### 284. LACTACYD

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch sủi bọt, dạng sữa, dùng ngoài da : chai 60 ml và 250 ml ; gói 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Atomisat của lactosérum	0,9 g
Acide lactique	1 g
Tá dược để đạt pH 3,5 vđ	100 ml

## **DƯỢC LỰC**

Thuốc tẩy dùng sát trùng da và niêm mạc.

Một dung dịch nước chứa chất hoạt hóa bề mặt phối hợp với acide lactique được đệm bằng lactosérum (pH 3,5)

## **CHỈ ĐỊNH**

Tẩy sạch da và niêm mạc.

Điều trị phụ trợ các bệnh ngoài da do vi khuẩn nguyên phát hoặc có khả năng bội nhiễm.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền căn dị ứng với một trong các thành phần của thuốc (hoặc cùng nhóm).

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cũng như đối với tất cả các loại thuốc tẩy (xà bông, chất hoạt hóa bề mặt), cần rửa lại thật kỹ sau khi dùng.

Tránh dùng nhiều lần trên da khô, chàm cấp tính, vùng da băng kín.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng cùng lúc hay liên tiếp với các thuốc sát trùng khác vì có thể có hiện tượng giao thoa.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể tạo phản ứng khó chịu tại chỗ khi dùng nhiều lần.
- Môi trường acide thuận lợi cho sự phát triển của *Candida albicans*.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng như xà bông nước pha loãng 1/3, rửa lại thật kỹ.

## **BẢO QUẢN**

Nơi mát.

## **285. LACTACYD**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Thuốc nước sủi bọt, dạng sữa dùng cho vệ sinh phụ nữ : chai 60 ml và 250 ml ; gói 10 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 100 ml	
Atomisat của lactoserum	0,9 g
Acide lactique	1 g

Tá dược để đạt pH 3,5 vừa đủ	100 ml
------------------------------	--------

### **DƯỢC LỰC**

Sát trùng da và niêm mạc.

Hoạt hóa bề mặt phối hợp với acid lactic được đệm bằng lactoserum (pH 3,5), dưới dạng dung dịch nước.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Vệ sinh phụ nữ hàng ngày : cân bằng sinh lý của niêm mạc được duy trì bởi thành phần tự nhiên (Lactoserum) và pH acide của Lactacyd.

- Sản sóc sau sinh.

- Phụ khoa : viêm âm đạo, huyết trắng, viêm âm hộ, ngứa âm hộ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền căn dị ứng với một trong các thành phần (hoặc cùng nhóm).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Cũng như đối với tất cả các loại thuốc tẩy (xà bông, chất có hoạt tính bề mặt), rửa nước lại thật kỹ sau khi dùng.

- Tránh dùng nhiều lần trên da khô, eczema cấp tính, vùng da băng kín.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng cùng lúc hay tiếp theo các thuốc sát trùng khác vì có thể có hiện tượng giao thoa.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể tạo phản ứng khó chịu tại chỗ khi dùng lặp đi lặp lại.

- Môi trường acide thuận lợi cho sự phát triển của Candida albicans.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Lắc kỹ trước khi dùng.

- Dùng như xà bông nước. Rửa nước lại thật kỹ sau khi dùng. Có thể dùng rửa nhiều lần trong ngày.

- Bơm rửa âm đạo : 2-4 muỗng canh trong 1 lít nước. Hoặc dùng dụng cụ bơm rửa âm đạo.

Thông thường có thể bơm rửa 2 lần/tuần. Khi có nhiễm trùng âm đạo thì bơm rửa hàng ngày.

### **BẢO QUẢN**

Nơi mát.

## **286. LACTÉOL FORT**

## LACTÉOL DU DOCTEUR BOUCARD

c/o KENI - OCA

**Bột uống :** hộp 10 gói, hộp 100 gói (dạng dùng cho bệnh viện).

**Viên nang :** hộp 20 viên, hộp 100 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Chất đông khô	340 mg tương đương với :
- Lactobacillus acidophilus (vi khuẩn chết đông khô)	10 tỷ
- Môi trường nuôi cấy (trung tính và đông khô)	160 mg
Tá dược :	vđ 800 mg

cho 1 viên	
Chất đông khô	170 mg tương đương với :
- Lactobacillus acidophilus (xác vi khuẩn chết đông khô)	5 tỷ
- Môi trường cấy lên men (trung tính và đông khô)	80 mg
Tá dược :	vừa đủ 235 mg

### DƯỢC LỰC

Lactéol Fort là thuốc chống tiêu chảy có nguồn gốc vi khuẩn.

Hoạt chất chính là những sản phẩm chuyển hóa được chế biến từ chủng Lactobacillus acidophilus chết sau khi đã cấy trong môi trường lactoserum.

Trong thực nghiệm hay trên động vật các nghiên cứu dược lý nêu ra 4 cơ chế như sau :

- Hoạt chất kiềm khuẩn trực tiếp do các chất hóa học được tạo thành từ L. acidophilus (acid lactic, các chất kháng sinh có công thức chưa rõ).
- Sự kích thích miễn dịch không chuyên biệt của niêm mạc (tăng sự tổng hợp IgA).
- Sự kích thích tăng sinh hệ vi khuẩn bảo vệ sinh acid, chủ yếu do sự hiện diện của nhiều vitamin nhóm B.
- Sự kết dính của L. acidophilus thuộc chủng Lactéol đã bị giết bởi nhiệt vào tế bào ruột người, có chức năng hấp thu và tiết dịch, trong môi trường canh cấy. Trong mẫu canh cấy tế bào, sự

hiện diện của *L. acidophilus* chết của chủng Lactéol cùng sự hiện diện của môi trường cấy lên men, ức chế sự kết dính và xâm lấn vào tế bào ruột của những vi sinh gây ra tiêu chảy. Trên thực tế việc sử dụng *L. acidophilus* chết của chủng Lactéol trên chuột, ức chế sự phát tán khắp cơ thể của *Campylobacter jejuni* từ ống tiêu hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc được dùng điều trị chứng tiêu chảy có nguồn gốc không do nguyên nhân thực thể ở người lớn, trẻ em và trẻ còn bú.

- Ở trẻ còn bú (dưới 2 tuổi) : nên bổ sung việc bù nước.

- Trên 2 tuổi : việc điều trị không loại bỏ bù nước nếu cần thiết.

Mức độ bù nước và đường đưa nước vào cơ thể (đường uống hoặc đường tiêm truyền) phải thích hợp với cường độ tiêu chảy và cơ địa của bệnh nhân.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Dạng gói :

Uống từ 1 đến 2 gói mỗi ngày, tùy theo mức độ tiêu chảy.

Tiêu chảy cấp tính : uống 3 lần, mỗi lần 1 gói ở ngày đầu tiên, sau đó 2 lần, mỗi lần 1 gói trong những ngày tiếp theo.

Dạng viên :

Uống từ 2 đến 4 viên mỗi ngày, tùy theo mức độ tiêu chảy.

Tiêu chảy cấp tính : uống 3 lần, mỗi lần 2 viên ở ngày đầu tiên, sau đó 2 lần, mỗi lần 2 viên trong những ngày tiếp theo.

#### **Cách sử dụng và đường dùng :**

Đường uống. Cho thuốc trong gói vào một ly nước, lắc đều rồi uống. Thuốc trong gói hay trong viên nang có thể được hòa tan trong bình nước bú.

### **BẢO QUẢN**

Không được dùng quá thời hạn sử dụng ghi trên bao hộp.

Tránh để nơi có ánh sáng và ẩm ướt.

## **287. LAMISIL**

NOVARTIS

kem bôi ngoài da : tube 5 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Terbinafine hydrochloride	1 g
Chất bảo quản : Benzyl alcohol	

### **DƯỢC LỰC**

Terbinafine là một allylamine có tác dụng diệt nấm phổ rộng đối với nấm da, nấm móng và nấm lưỡng hình. Tác dụng diệt hay là kháng nấm men tùy thuộc vào chủng loại nấm.

Terbinafine can thiệp chọn lọc vào giai đoạn đầu của quá trình sinh tổng hợp ergosterol, dẫn đến sự thiếu hụt ergosterol và làm tăng sự tích tụ nồng độ squalene trong nội tế bào và làm chết tế bào nấm. Terbinafine phát huy tác dụng bằng cách ức chế squalene epoxidase trong màng tế bào nấm. Men squalene epoxidase này không gắn kết với hệ thống cytochrome P450. Terbinafine không gây ảnh hưởng tới sự chuyển hóa của các hormon hay các thuốc khác.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở cơ thể người, dưới 5% liều dùng được hấp thu sau khi bôi thuốc tại chỗ. Vì vậy, tác dụng toàn thân rất nhẹ. Các chất chuyển hóa thông qua quá trình chuyển hóa sinh học không có tác dụng kháng nấm và được đào thải chủ yếu qua phân và nước tiểu. Thời gian bán thải là 17 giờ. Không có bằng chứng về tích lũy thuốc.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm nấm da gây ra bởi các loại nấm như *Trichophyton* (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* và *Epidermophyton foccosum*.

Nhiễm nấm men ở da, đặc biệt gây ra bởi nấm *Candida* (như *Candida albicans*).

Lang ben do *Pityrosporum orbiculare* (được biết đến như *Malassezia furfur*).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với terbinafine hay với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Lamisil dạng kem chỉ để dùng ngoài. Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu về sự sinh sản trên động vật không chỉ ra tác dụng độc hại nào của thuốc, nhưng chưa có thử nghiệm kiểm chứng nào được thực hiện trên phụ nữ có thai. Vì vậy, không nên dùng thuốc cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích điều trị vượt trội những nguy cơ có thể xảy ra. Terbinafine được bài tiết qua sữa mẹ và mặc dù với lượng hấp thu ít vẫn không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa có sự tương tác thuốc nào được biết đến với Lamisil dạng kem.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mẩn đỏ, ngứa, cảm giác kiến đốt đôi khi xảy ra tại chỗ dùng thuốc nhưng rất ít khi phải ngừng điều trị vì lý do này. Các phản ứng vô hại này cần phải được phân biệt với các phản ứng dị ứng đòi hỏi phải ngừng điều trị.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Có thể bôi kem 1-2 lần mỗi ngày. Rửa sạch và lau khô vùng da bị nhiễm nấm trước khi dùng thuốc. Bôi một lớp kem mỏng vào vùng da bị nhiễm nấm và vùng da xung quanh rồi thoa nhẹ. Trong các trường hợp nhiễm nấm có trầy (hăm) da (kẽ vú, kẽ ngón chân, ngón tay, kẽ mông, bẹn) nên phủ lớp thuốc bôi bằng một gạc mỏng, nhất là về ban đêm.

Thời gian điều trị :

Nấm da thân, nấm da đùi : 1 tuần.

Nấm da chân : 1 tuần.

(Thông thường chỉ điều trị 1 tuần là đủ nếu bôi thuốc 2 lần mỗi ngày).

Nấm Candida ở da : 1 tuần.

Lang ben : 2 tuần.

Các triệu chứng lâm sàng thường thuyên giảm sau vài ngày điều trị, với điều kiện không bị tái nhiễm. Cần phải điều trị đều đặn và đủ thời gian. Nếu không có dấu hiệu cải thiện sau 2 tuần điều trị thì cần xem xét lại chẩn đoán.

Dùng thuốc ở người già :

Không có bằng chứng cho thấy sự khác biệt về liều dùng hay tác dụng phụ giữa người già và trẻ.

Dùng thuốc ở trẻ em :

Kinh nghiệm dùng Lamisil tại chỗ đối với trẻ em còn hạn chế, vì vậy chưa thể đưa ra khuyến cáo cho đối tượng này.

Lưu ý chung :

Việc giữ vệ sinh tốt là cần thiết và phải luôn luôn đi kèm với việc sử dụng Lamisil để tránh tái nhiễm nấm (như từ quần áo lót, vớ (tất), giày...).

## **QUÁ LIỀU**

Chưa có trường hợp quá liều nào được biết đến

## **288. LARIAM**

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên nén để bẻ 250 mg : hộp 8 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mefloquine hydrochloride, tính theo mefloquine base	250 mg

### **DƯỢC LỰC**

Lariam tác dụng trên thể vô tính nội hồng cầu của ký sinh trùng sốt rét trên người : Plasmodium falciparum. P. vivax, P. malariae và P. ovale.

Lariam cũng có tác dụng trên các ký sinh trùng sốt rét kháng lại các thuốc chống sốt rét khác như cloroquine, proguanil, pyrimethamine và phối hợp pyrimethamine-sulfonamide.

Sự kháng lại mefloquine của P. falciparum đã được báo cáo, chủ yếu ở vùng Đông Nam Á. Cũng gặp sự kháng chéo giữa mefloquine và halofantrine và sự kháng chéo giữa mefloquine và quinine cũng đã được ghi nhận ở một số vùng.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Khả dụng sinh học tuyệt đối của mefloquine không được xác định vì thuốc không có dạng tiêm tĩnh mạch. Sinh khả dụng của dạng viên so với dạng dung dịch uống là trên 85%. Sự có mặt của thức ăn làm tăng rõ rệt chỉ số này và kéo dài thời gian hấp thu, dẫn tới tăng khoảng 40% sinh khả dụng. Đỉnh nồng độ trong huyết tương đạt được từ 6-24 giờ (trung bình khoảng 17 giờ) sau khi dùng một liều đơn Lariam. Nồng độ tối đa trong huyết tương tính theo mg/l là tương đương với liều tính theo miligram (ví dụ : một liều đơn 1000 mg cho nồng độ tối đa trong huyết tương vào khoảng 1000 mg/l). Với liều 250 mg một lần trong tuần, nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 1000-2000 mg/l đạt được sau 7-10 tuần.

Phân bố :

Trên người trưởng thành khỏe mạnh, thể tích phân bố rõ ràng là vào khoảng 20 l/kg cho thấy sự phân bố rất tốt trong tổ chức. Mefloquine có thể tích lũy trong hồng cầu có chứa ký sinh trùng với một tỷ lệ từ hồng cầu tới huyết tương là khoảng 2 lần. Tỷ lệ gắn với protein là khoảng 98%. Để đạt được hiệu quả trong điều trị dự phòng là 95% thì cần nồng độ trong máu của mefloquine là 620 ng/ml.

Mefloquine qua được nhau thai. Việc bài tiết vào sữa mẹ hình như rất ít (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

Chuyển hóa :

Hai chất chuyển hóa đã được nhận dạng trên người. Chất chuyển hóa chính là 2,8-bis-trifluoromethyl-4-quinoline carboxylic acid không có hoạt lực với P. falciparum. Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh, chất chuyển hóa acid carboxylic xuất hiện trong huyết thanh 2 đến 4 giờ sau khi uống một liều đơn. Nồng độ tối đa trong huyết tương, cao hơn khoảng 50% so với nồng độ mefloquine, đạt được sau 2 tuần. Sau đó, mức trong huyết tương của chất chuyển hóa chính và mefloquine giảm dần tới một mức độ tương



đương. Diện tích dưới đường cong của chất chuyển hóa chính rộng hơn 2 đến 3 lần so với chất gốc.

Chất chuyển hóa khác, một alcohol, chỉ có mặt trong khoảng vài phút.

Đào thải :

Trong một vài nghiên cứu ở người trưởng thành khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình của mefloquine thay đổi giữa 2 và 4 tuần, trung bình khoảng 3 tuần. Độ thanh thải toàn bộ, chủ yếu ở gan, là khoảng 30 ml/phút. Rõ ràng là mefloquine được bài tiết chủ yếu qua mật và phân. Trên người tình nguyện, việc bài tiết qua nước tiểu dưới dạng mefloquine nguyên dạng và chất chuyển hóa chính là 9% và 4% của liều. Nồng độ của các chất chuyển hóa khác không được đo trong nước tiểu.

Trẻ em và người già : không thấy sự thay đổi rõ rệt liên quan đến tuổi về mặt dược động học của mefloquine. Vì vậy, liều cho trẻ em được ngoại suy từ liều chỉ định cho người lớn.

Không có nghiên cứu nào về dược động học được tiến hành trên bệnh nhân suy thận vì chỉ có một tỉ lệ nhỏ thuốc được đào thải qua thận. Không có sự khác biệt rõ rệt giữa mefloquine và các chất chuyển hóa chính của nó qua sự thẩm tách máu. Không cần điều chỉnh liều hóa dự phòng đối với bệnh nhân có thẩm tách để đạt được nồng độ tương tự như những bệnh nhân khỏe mạnh (người tình nguyện).

Thai nghén không có ảnh hưởng lâm sàng rõ rệt về dược động học của mefloquine.

Dược động học của mefloquine có thể bị ảnh hưởng trong sốt rét ác tính.

Đã thấy sự khác biệt về dược động học ở những chủng tộc dân cư khác nhau. Tuy nhiên, trên thực tế, điều này có tầm quan trọng không lớn so với tình trạng miễn dịch của cơ thể và tính nhạy cảm của ký sinh trùng.

Khi dùng thuốc phòng ngừa lâu dài, thời gian bán thải của mefloquine không thay đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng, điều trị và điều trị chờ đợi sốt rét.

Dự phòng : Hóa dự phòng với Lariam được chỉ định cho những người đi du lịch đến vùng có sốt rét, đặc biệt ở những vùng có nguy cơ nhiễm bệnh cao với chủng *P. falciparum* kháng với những thuốc chống sốt rét khác.

Điều trị : Lariam được chỉ định trong điều trị sốt rét bằng đường uống, đặc biệt khi nguyên nhân gây ra bởi chủng *P. falciparum* kháng với những thuốc chống sốt rét khác. Thuốc cũng có thể được sử dụng để điều trị *P. vivax* và bệnh sốt rét hỗn hợp (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Điều trị chờ đợi : Lariam được chỉ định như một trị liệu chờ đợi cho những người du lịch và tự dùng như một biện pháp cấp cứu khi nghi ngờ sốt rét mà không có sẵn thuốc ở các cơ sở y tế trong vòng 24 giờ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định sử dụng Lariam ở những bệnh nhân đã biết có tiền sử quá mẫn cảm với mefloquine hoặc những chất có liên quan (như quinine và quinidine) hoặc bất kỳ một tá dược

nào có trong thành phần thuốc.

Lariam không nên được chỉ định dùng dự phòng ở những bệnh nhân trầm cảm hoặc có tiền sử tâm thần hoặc co giật.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cũng như phần lớn các thuốc khác, phản ứng quá mẫn thay đổi từ phản ứng da nhẹ tới phản vệ không thể dự đoán trước được.

Trên những bệnh nhân có động kinh, Lariam có thể làm tăng nguy cơ co giật. Thuốc do vậy chỉ được chỉ định để điều trị tịet bệnh ở những bệnh nhân này và chỉ khi có những lý do y tế bắt buộc phải sử dụng thuốc (xem phần Tương tác thuốc).

Với những bệnh nhân có suy chức năng gan, việc đào thải mefloquine có thể bị kéo dài, dẫn tới tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Vì những nguy hiểm tiềm tàng tới sinh mạng do việc kéo dài khoảng QTc, halofantrine không được dùng cùng lúc hoặc tiếp sau Lariam. Hiện nay không có tài liệu nào về việc dùng Lariam tiếp sau halofantrine.

Nếu có các triệu chứng lo âu cấp tính, trầm cảm, thao thức hoặc lẩn xuất hiện trong quá trình điều trị dự phòng, cần dừng Lariam và cần một thuốc khác để điều trị dự phòng thay thế.

### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Nếu bệnh nhân thấy chóng mặt, mất thăng bằng hoặc những rối loạn khác của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên thì nên thận trọng khi lái xe, lái máy bay, vận hành máy móc, thợ lặn, hoặc các hoạt động cần phải phối hợp các động tác nhanh nhẹn, chính xác.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Khi dùng liều cao hơn 5-20 lần so với liều điều trị ở người, mefloquine gây quái thai ở chuột và nhiễm độc thai ở thỏ ; tuy nhiên, kinh nghiệm sử dụng Lariam trên lâm sàng không gây ra quái thai hoặc nhiễm độc thai. Tuy vậy Lariam chỉ sử dụng ở 3 tháng đầu của thai kỳ khi các lợi ích có thể biện hộ được cho những nguy cơ tiềm tàng đối với thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nên được khuyên dùng biện pháp tránh thai trong khi điều trị dự phòng đối với sốt rét bằng Lariam và cho 3 tháng tiếp theo. Tuy nhiên, trong trường hợp có thai ngoài ý muốn, hóa dự phòng đối với sốt rét bằng Lariam không được chỉ định cho tới kết thúc thai kỳ.

Mefloquine được bài tiết vào trong sữa mẹ với một lượng rất thấp, ảnh hưởng của nó còn chưa được biết. Do vậy các bà mẹ đang dùng Lariam không nên cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng phối hợp Lariam và các thuốc có liên quan khác (như quinine, quinidine và cloroquine) có thể gây ra các bất thường trên điện tâm đồ và làm tăng nguy cơ co giật (xem phần Liều lượng và Cách dùng, mục Điều trị). Người ta cũng thấy rõ rằng dùng halofantrine sau mefloquine gây ra kéo dài rõ rệt khoảng QTc. Dấu hiệu của khoảng QTc kéo dài không tìm thấy trên lâm sàng khi dùng mefloquine đơn độc. Hình như chỉ có một hiện tượng giao thoa thuốc dạng này trên lâm sàng đối với Lariam mặc dù trên lý thuyết việc dùng phối hợp với các thuốc khác đã biết có gây

ảnh hưởng lên sự dẫn truyền (như thuốc chống loạn nhịp hoặc chất chẹn beta giao cảm, thuốc ức chế kênh canxi, kháng histamine hoặc chất chẹn H<sub>1</sub>, thuốc chống trầm cảm tricyclic và phenothiazines) cũng có thể ảnh hưởng đến việc kéo dài khoảng QTc. Không có dữ liệu để kết luận có hay không việc uống mefloquine và các thuốc trên có ảnh hưởng lên chức năng tim. Trên những bệnh nhân đang dùng thuốc chống co giật (như acid valproic, carbamazepines, phenobarbital hoặc phenytoin), dùng phối hợp với Lariam có thể làm giảm tác dụng kiểm soát cơn động kinh vì làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống co giật. Trong một số trường hợp có thể cần dùng thêm liều của thuốc chống co giật (xem phần Thận trọng lúc dùng).

Khi dùng phối hợp Lariam với vaccin sống chống thương hàn, không loại trừ được việc làm giảm miễn dịch. Do vậy dùng vaccin với các vi khuẩn sống giảm độc cần được kết thúc ít nhất 3 ngày trước khi dùng liều Lariam đầu tiên.

Không thấy những tương tác thuốc nào khác nhưng dù vậy, những ảnh hưởng của Lariam trên những người du lịch có dùng các loại thuốc khác, đặc biệt là thuốc chống đông hoặc chống tiểu đường, nên được kiểm tra trước khi khởi hành.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Với liều dùng trong sốt rét cấp tính, những phản ứng phụ của Lariam có thể không phân biệt được rõ với bản thân các triệu chứng của bệnh. Những phản ứng phụ hay gặp nhất khi dùng Lariam dự phòng là buồn nôn, nôn và chóng mặt thường chỉ ở mức độ nhẹ và giảm dần khi dùng thuốc kéo dài, mặc dầu hàm lượng thuốc trong huyết tương tăng lên.

Tỷ lệ các phản ứng phụ được báo cáo trong sử dụng điều trị dự phòng bằng mefloquine có thể so sánh với báo cáo về chế độ điều trị hóa dự phòng khác. Tài liệu về các phản ứng phụ đặc trưng bởi sự chiếm ưu thế của các phản ứng phụ về tâm thần kinh.

Những tác dụng phụ hay gặp nhất đã được báo cáo là buồn nôn, nôn, phân nhão hoặc tiêu chảy và đau bụng, chóng mặt hoặc hoa mắt, mất thăng bằng, các phản ứng phụ về tâm thần kinh như đau đầu, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, mơ mộng không bình thường).

Những tác dụng phụ ít gặp :

Các rối loạn tâm thần kinh : bệnh thần kinh về cảm giác và vận động (bao gồm cả dị cảm, run, thất điều), co giật, kích động hoặc bồn chồn, lo âu, trầm cảm, thay đổi tâm trạng, hoảng sợ, hay quên, lú lẫn, ảo giác và các phản ứng tâm thần và phản ứng paranoid. Hiếm có ghi nhận về ý định tự tử nhưng không có mối liên hệ với việc uống thuốc.

Rối loạn hệ tim mạch : rối loạn tuần hoàn (hạ huyết áp, tăng huyết áp, bốc hỏa, ngất), đau ngực, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, mạch không đều, ngoại tâm thu và những thương tổn khác về dẫn truyền tim.

Da : nổi mẩn, ngoại ban, ban đỏ, mày đay, ngứa, chàm, rụng tóc.

Hệ cơ xương : yếu cơ, chuột rút, đau cơ, đau khớp.

Các triệu chứng khác : rối loạn thị lực, rối loạn tiền đình bao gồm ù tai và suy giảm thính lực,

khó thở, suy nhược, khó chịu, mệt mỏi, sốt, ra mồ hôi, ớn lạnh, khó tiêu, chán ăn.

Các triệu chứng khác : rối loạn thị lực, rối loạn tiền đình bao gồm ù tai và suy giảm thính lực, khó thở, suy nhược, khó chịu, mệt mỏi, sốt, ra mồ hôi, ớn lạnh, khó tiêu, chán ăn.

Những bất thường về xét nghiệm : tăng các men gan thoáng qua, giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Cá biệt có trường hợp gặp hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, block nhĩ thất và bệnh não.

Do thời gian bán hủy của mefloquine dài, các phản ứng phụ của Lariam có thể xảy ra hoặc tồn tại tới vài tuần sau khi dùng liều thuốc cuối cùng.

Những nghiên cứu trên in vitro và in vivo cho thấy không có hiện tượng tan máu phối hợp với việc suy giảm G6PD.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mefloquine có vị đắng và hơi bỏng rát. Nên nuốt trọn viên Lariam với ít nhất một cốc nước.

Viên thuốc có thể được nghiền và hòa lẫn với một lượng nhỏ nước, sữa hoặc đồ uống khác để dùng cho trẻ nhỏ hoặc cho những người không thể nuốt được toàn bộ viên thuốc.

Dự phòng :

Liều chuẩn :

Liều Lariam dự phòng khuyến dùng là vào khoảng 5 mg/kg/một lần trong tuần.

<b>Trọng lượng (kg)</b>	<b>Liều</b>
<b>5-10 kg</b>	1/8 viên*
<b>10-20 kg</b>	1/4 viên
<b>20-30 kg</b>	1/2 viên
<b>30-45 kg</b>	3/4 viên
<b>&gt; 45 kg</b>	1 viên

\* Cơ sở để phân chia viên thuốc dựa trên liều 5 mg/kg trọng lượng. Liều chính xác cho trẻ nhỏ có trọng lượng thấp hơn 10 kg tốt nhất được chuẩn bị và pha chế bởi dược sĩ.

Liều hàng tuần cần được uống đều đặn, luôn vào một ngày của từng tuần, tốt nhất là sau bữa ăn chính.

Liều đầu tiên nên dùng ít nhất một tuần trước khi đến vùng có dịch.

Kinh nghiệm với Lariam cho trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi và nặng dưới 5 kg còn hạn chế. Liều cho trẻ lớn được ngoại suy từ liều chỉ định cho người lớn (xem phần Dược động học).

Chỉ dẫn liều đặc biệt :

Đối với những người du lịch sắp tới vùng có nguy cơ cao, nếu việc điều trị dự phòng một tuần trước khi tới vùng dịch là không thể được thì phải dùng "liều tải" bao gồm liều uống hàng tuần cho mỗi ngày trong 3 ngày liên tiếp, sau đó, dùng liều chuẩn hàng tuần, được chỉ định như sau :

<b>Ngày thứ nhất</b>	<b>Liều thứ nhất</b>
----------------------	----------------------

<b>Ngày thứ hai</b>	Liều thứ hai
<b>Ngày thứ ba</b>	Liều thứ ba
<b>Sau đó</b>	liều đều đặn hàng tuần

Việc sử dụng liều tải có thể phối hợp với việc tăng các phản ứng phụ.

Trong một số trường hợp, ví dụ như khi một người đi du lịch đang dùng một thuốc khác, nên bắt đầu dự phòng 2-3 tuần trước khi khởi hành, với đảm bảo rằng việc phối hợp thuốc được dung nạp tốt (xem phần Tương tác thuốc).

Để giảm nguy cơ mắc sốt rét sau khi đã rời khỏi vùng có dịch, nên tiếp tục dùng thuốc thêm 4 tuần nữa để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu có tác dụng khi thể hoa hồng từ trong gan ra ngoài.

Khi việc dự phòng với Lariam thất bại, người bác sĩ nên đánh giá thận trọng những thuốc chống sốt rét nào có thể sử dụng điều trị. Nếu dùng halofantrine, xem phần Thận trọng lúc dùng và Tương tác thuốc.

#### Điều trị :

Liều chuẩn :

Toàn bộ liều điều trị mefloquine khuyên dùng là 20-25 mg/kg cân nặng.

<b>Trọng lượng (kg)</b>	<b>Tổng liều</b>	<b>Chia liều (*)</b>
<b>5-10 kg</b>	1/2-1 viên	
<b>10-20 kg</b>	1-2 viên	
<b>20-30 kg</b>	2-3 viên	2+1
<b>30-45 kg</b>	3-4 viên	2+2
<b>45-60 kg</b>	5 viên	3+2
<b>&gt; 60 kg</b>	6 viên	3+2+1

\* Việc chia tổng liều điều trị ra 2-3 liều uống mỗi 6-8 giờ có thể làm giảm tần suất và mức độ nặng của tác dụng phụ.<

Kinh nghiệm dùng Lariam ở trẻ nhỏ hơn 3 tháng hoặc cân nặng dưới 5 kg còn hạn chế.

Không có những thực nghiệm riêng về tổng liều điều trị nhiều hơn 6 viên ở những bệnh nhân có thể trọng rất nặng.

Chỉ dẫn liều đặc biệt :

Đối với một số người có miễn dịch, như dân cư ở vùng dịch tễ sốt rét, cần giảm liều thích hợp.

Một liều dùng đầy đủ thứ hai nên được dùng cho những bệnh nhân bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc. Nếu nôn xảy ra trong vòng 30-60 phút sau khi uống thuốc, nên dùng thêm một nửa liều nữa.

Sau khi điều trị sốt rét do P. vivax, nên dùng dự phòng lại một dẫn chất của 8-aminoquinoline (ví dụ primaquine) nhằm loại trừ thể trong gan.

Nếu một đợt điều trị Lariam đầy đủ không giúp cải thiện bệnh trong vòng 48-72 giờ, không nên sử dụng Lariam để điều trị lại lần nữa. Nên chọn một điều trị thay thế khác. Khi sốt rét xảy ra

trong thời gian dùng dự phòng bằng Lariam, bác sĩ nên đánh giá cẩn thận nên dùng thuốc nào để điều trị. Khi dùng halofantrine, cần xem phần Thận trọng lúc dùng và Tương tác thuốc. Lariam có thể dùng điều trị sốt rét ác tính nặng sau khi đã dùng khởi đầu bằng một đợt quinine tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2-3 ngày. Hiện tượng giao thoa gây ra các tác dụng phụ có thể được dự phòng bằng cách dùng cách quãng ít nhất 12 giờ sau khi dùng liều quinine cuối cùng. Ở những vùng có sốt rét đa kháng thuốc, khởi đầu điều trị với artemisinin hoặc một dẫn chất, nếu có, tiếp sau đó dùng Lariam.

#### Điều trị trong lúc chờ đợi :

Lariam có thể được chỉ định như một thuốc dùng để cấp cứu tạm thời khi chưa đến được một cơ sở y tế trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu triệu chứng. Tự điều trị nên bắt đầu với liều khoảng 15 mg/kg ; với bệnh nhân nặng 45 kg hoặc hơn, liều khởi đầu như vậy sẽ là 3 viên Lariam. Nếu không thể tới được cơ sở y tế trong vòng 24 giờ, và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra, lần dùng thứ hai của tổng liều điều trị nên được dùng sau 6-8 giờ (2 viên ở bệnh nhân nặng 45 kg hoặc hơn). Những bệnh nhân nặng hơn 60 kg nên dùng thêm 1 viên sau khi uống liều thứ hai 6-8 giờ (xem phần chỉ định liều cho điều trị phía trên).

Bệnh nhân nên được khuyên tới khám bác sĩ càng sớm càng tốt sau khi tự điều trị, thậm chí ngay cả khi họ đã cảm thấy hoàn toàn bình phục hay đã được khẳng định hoặc bác bỏ bởi sự chẩn đoán.

#### **QUÁ LIỀU**

Trong những trường hợp dùng Lariam quá liều, các triệu chứng đã đề cập trong phần Tác dụng ngoại ý có thể nặng hơn. Các qui trình sau nên được tiến hành trong trường hợp quá liều : Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Theo dõi chức năng tim (nếu có thể thì bằng điện não đồ) và trạng thái thần kinh trong ít nhất là 24 giờ. Điều trị triệu chứng và hồi sức hỗ trợ nếu cần, đặc biệt đối với những rối loạn tim mạch.

## **289. LÉGALON**

MADAUS

c/o GALIEN

viên bao 70 mg : hộp 40 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Quả Silybum marianum, tính theo Silymarine	70 mg
--	-------

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có tác động hướng gan.

Silymarine có tác dụng bảo vệ tế bào gan và chức năng của các cấu trúc xung quanh và bên trong tế bào gan, giúp gan hoạt động hiệu quả hơn và tăng hiệu quả thải độc của gan.

Tác dụng bảo vệ tế bào gan đã được chứng minh không chỉ trong các thử nghiệm dùng những tác nhân cổ điển tấn công lên gan như tétrachlorure carbone, thioacétamide, D-galactosamine, alcool éthylique, vv, mà còn trên các tổn thương nặng ở gan gây bởi phalloidine, a-amanitine và Frog virus 3 (FV<sub>3</sub>).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống 140 mg silymarine, tương ứng với 2 viên Légalon, nồng độ của hoạt chất đạt được ở mật từ 10 đến 30 mg/ml.

Đào thải qua mật kéo dài khoảng 24 giờ.

Đào thải qua thận thấp (khoảng 3%).

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các rối loạn chức năng tiêu hóa trong các bệnh về gan.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rất hiếm khi gây đau dạ dày hay tiêu chảy.

Hãn hữu có thể gây phản ứng dị ứng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần uống 2 viên, 2 đến 3 lần/ngày.

## **290. LÉNITRAL 2,5 mg dạng uống**

BESINS-ISCOVESCO

c/o TEDIS

Viên nang (chứa các vi hạt có tác dụng kéo dài) 2,5 mg : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Trinitrine	2,5 mg

(Lactose)	
(Saccharose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống đau thắt ngực thuộc dẫn xuất nitrate.

Các dẫn xuất nitrate chủ yếu có tác dụng gây giãn tĩnh mạch, nhờ vậy làm giảm lưu lượng máu về tim qua đường tĩnh mạch và do đó làm giảm áp lực máu dồn về tim. Ở liều cao hơn, dẫn xuất nitrate còn gây giãn các tiểu động mạch với giảm huyết áp động mạch.

Như thế trinitrine giúp cho tim giảm bớt hoạt động và giảm tiêu thụ oxy ở cơ tim. Trinitrine cũng giúp tái phân phối lưu lượng máu qua mạch vành ở dưới lớp màng trong tim.

Nhờ vào những đặc tính về huyết động nêu trên, Lénitral được dùng như một điều trị hỗ trợ trong bệnh suy tim nặng.

Nhờ vào sự phân tán chậm và đều, Lénitral thường không gây hạ huyết áp động mạch cũng như không gây nhịp tim nhanh phản xạ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dạng giải phóng chậm : sau khi uống, nhờ vào đặc tính của dạng bào chế vi nang, trung bình từ 30 phút đến 7 giờ, người ta tìm thấy trong huyết tương người không chỉ gồm các sản phẩm chuyển hóa của hoạt chất (dẫn xuất mono và dinitrate của glycérol), mà chủ yếu là các phân tử trinitrine dạng chưa bị biến đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng cơn đau thắt ngực.

Điều trị hỗ trợ trong bệnh suy tim trái nặng bán cấp.

Lưu ý : các dẫn xuất nitrate thường được sử dụng trong bệnh suy tim mãn tính nặng : lợi ích của việc điều trị này đã được chứng tỏ qua các điều trị ngắn hạn và đang được tiếp tục theo dõi qua các điều trị lâu dài.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Liều hữu hiệu phải được đạt tới từ từ, do dùng liều cao đột ngột có thể gây hạ huyết áp động mạch và nhức đầu dữ dội ở một vài đối tượng.

Liều dùng hàng ngày cần chia ra và điều chỉnh theo hiệu quả và sự dung nạp của người bệnh.

Trong trường hợp đang sử dụng liều cao, không nên ngưng điều trị đột ngột.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Định lượng méthémoglobine huyết trong trường hợp xuất hiện tím tái mà không có bệnh phổi kèm theo (méthémoglobine huyết thường xảy ra khi điều trị ở liều cao).

### **LÚC CÓ THAI**

Do thiếu nghiên cứu trên súc vật và thiếu số liệu lâm sàng ở người, nguy cơ khi dùng thuốc chưa được xác định ; vì thận trọng, không kê toa cho phụ nữ mang thai.



## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thiếu số liệu về việc thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc gây giãn mạch, thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu có thể gia tăng tác dụng làm hạ huyết áp của dẫn xuất nitrate, đặc biệt ở người già.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhức đầu thoáng qua, buồn nôn, bốc hỏa, hạ huyết áp (có kèm theo nhịp tim nhanh phản xạ hoặc không), nhất là ở người già.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hữu hiệu phải đạt tới từ từ và do Bác sĩ quyết định.

Dự phòng cơn đau thắt ngực : uống thuốc không nhai trung bình mỗi ngày 2 đến 3 viên, chia đều trong ngày.

Hỗ trợ điều trị trong suy tim trái nặng thể bán cấp : uống thuốc không nhai trung bình mỗi ngày 6 đến 12 viên, chia đều trong ngày.

Khi dùng dẫn xuất nitrate, cần phải có giai đoạn cửa sổ giữa liều dùng các ngày (khoảng cách giữa liều cuối của ngày hôm trước và liều đầu của ngày hôm sau) để tránh hiện tượng lờn thuốc khi dùng một cách liên tục.

Giai đoạn cửa sổ phải được chọn lúc tình trạng bệnh ổn định. Thời khóa biểu dùng các thuốc chống co thắt phối hợp (chẹn beta và/hay ức chế calci) cũng phải được chọn lựa để bảo đảm bao trùm điều trị.

Uống thuốc chia làm 2 đến 3 lần trong ngày và cách nhau ít nhất 12 giờ.

Thể thức dùng thuốc tương tự nhau trong điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực và trong điều trị suy tim trái.

Trong điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực, hiện tượng lờn thuốc có thể xảy ra do đó cần nắm rõ thể thức kê toa và lưu ý đến giai đoạn cửa sổ để đảm bảo hiệu quả điều trị của dẫn xuất nitrate.

Trong suy tim, hiện tượng lờn thuốc cũng có thể xảy ra và cũng phải lưu ý đến giai đoạn cửa sổ. Tuy nhiên, có thể giới hạn hiện tượng này bằng cách điều chỉnh liều của dẫn xuất nitrate và các trị liệu phối hợp.

## **QUÁ LIỀU**

Trường hợp ngộ độc do quá liều, biểu hiện ngộ độc bao gồm hai loại :

- giãn toàn thể các mạch máu kèm theo trụy mạch,
- tím tái do méthémoglobine huyết.

Kết quả định lượng từ 0,8 g/100 ml trở lên, việc điều trị bao gồm tiêm tĩnh mạch xanh méthylène 1% : 1 đến 2 mg/kg, hoặc đường uống : 50 mg/kg trong các trường hợp ít nghiêm

trọng hơn.

Nên cấp cứu ở bệnh viện.

## 291. LÉNITRAL 3 mg và 15 mg dạng tiêm

BESINS-ISCOVESCO

c/o TEDIS

Dung dịch tiêm 3 mg : ống 2 ml, hộp 50 ống.

Dung dịch tiêm 15 mg : ống 10 ml, hộp 50 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống 2 ml	
Trinitrine dưới dạng dung dịch cồn 4%	3 mg

cho 1 ống 10 ml	
Trinitrine dưới dạng dung dịch cồn 4%	15 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc chống đau thắt ngực và điều trị suy tim thuộc dẫn xuất nitrate.

- Trinitrine tác động bằng cách gây giãn mạch ngoại biên với ưu thế trên tĩnh mạch với giảm lượng máu dồn về tâm thất.

- Điều này cho phép :

- duy trì hoặc cải thiện hiệu năng của tim,
- giảm tiêu thụ oxy,
- giảm thiếu máu cục bộ ở cơ tim,
- phân phối lại lượng máu qua mạch vành.

Với liều cao hơn, trinitrine gây giãn tiểu động mạch với giảm huyết áp động mạch.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc được chuyển hóa ở gan và đào thải qua thận dưới dạng dẫn xuất mono và dinitrate glycérol.

Thời gian bán hủy trong huyết tương : 30 đến 60 giây.

### CHỈ ĐỊNH

- Suy tim, đặc biệt suy tim trong giai đoạn cấp tính của nhồi máu cơ tim.
- Phù phổi cấp có nguồn gốc tim.
- Đau thắt ngực nghiêm trọng.
- Gây hạ huyết áp có kiểm soát trong khi phẫu thuật ; trong chỉ định này cần phải lưu ý các điểm sau :
  - nếu cần hạ huyết áp ở mức độ trung bình có kiểm soát, dùng Lénitral dạng tiêm bằng cách truyền liên tục thường sẽ đạt được huyết áp hạ đến mức mong muốn một cách tuyệt đối ;
  - nếu cần hạ huyết áp mức độ sâu có kiểm soát (huyết áp động mạch trung bình thấp hơn hoặc bằng 50 mm Hg), chẳng hạn như cần phải sử dụng trong phẫu thuật thần kinh, thì kết quả thường không ổn định (trong 2/3 trường hợp không có dùng một tác nhân khác) ;
  - có thể hồi phục lại huyết áp bình thường một cách nhanh chóng ;
  - việc gây hạ huyết áp này có thể kèm theo giảm dung lượng tim, tỉ lệ với mức độ hạ huyết áp, thường khoảng 20 đến 25%.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu hãn hữu bệnh nhân bị tím tái mà không do mắc đồng thời một bệnh phổi, cần phải định lượng méthémoglobine (do méthémoglobine thường dễ xảy ra khi điều trị ở liều cao).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc gây giãn mạch, thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu có thể gia tăng tác dụng làm hạ huyết áp của dẫn xuất nitrate, đặc biệt ở người già.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể bị nhức đầu thoáng qua, tuy nhiên không cần thiết phải ngưng điều trị. Có thể gây hạ huyết áp, nhất là ở người già.

### **KHÔNG DUNG NẠP THUỐC**

Dung nạp với các dụng cụ tiêm truyền : các nghiên cứu cho thấy rằng chất plastic của các dụng cụ tiêm truyền bằng polyvinyle chlorure hấp phụ một phần không đáng kể dẫn xuất nitrate dùng đường tiêm.

- dụng cụ đựng và bơm tiêm : nên dùng loại có chất liệu bằng thủy tinh, polypropylène hoặc bằng polyéthylène.

- miêng lắp ống, dây truyền : nên dùng loại có chất liệu bằng polypropylène, polyéthylène hoặc téflon.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Truyền tĩnh mạch :**

n Suy tim, phù phổi cấp tính, đau thắt ngực nghiêm trọng : Sử dụng bơm tiêm bằng điện.

Bộ dụng cụ tiêm truyền : một cách tổng quát, truyền tĩnh mạch sau khi đã pha loãng 30 mg nitroglycérine (tương đương 2 ống thuốc Lénitral 15 mg hoặc 10 ống thuốc Lénitral 3 mg) trong 500 ml dung dịch đẳng trương, với lưu lượng không đổi nhờ vào bộ truyền dịch bằng điện ; trường hợp không có bộ truyền dịch bằng điện :

- lưu lượng có thể được điều chỉnh bằng cách đếm số giọt trong một phút ;
- theo dõi huyết áp mao mạch hoặc huyết áp động mạch phổi hoặc ít nhất là huyết áp động mạch và tần số tim ;
- nên kiểm soát lưu lượng truyền nhằm tránh tình trạng tụt huyết áp toàn thân dưới 20 đến 30 mm Hg, hoặc huyết áp mao mạch dưới 14 mm Hg.

Liều lượng có thể thay đổi tùy theo từng chỉ định, thông thường trong khoảng 20 đến 50 mg/phút. Đôi khi cần dùng liều cao hơn để đạt được hiệu quả mong muốn, đặc biệt khi cần hạ huyết áp có kiểm soát. Khi dùng liều cao, nên tăng liều từng nấc mỗi 5 đến 10 phút.

- Lưu ý : dùng thận trọng trong trường hợp huyết áp mao mạch phổi thấp hơn 14 mmHg. Tránh giảm mạnh áp lực đổ đầy do có nguy cơ gây giảm lượng máu.

n Gây hạ huyết áp có kiểm soát : Chỉ dùng đường truyền tĩnh mạch, hoặc không pha loãng, hoặc sau khi đã pha loãng trong dung dịch đẳng trương. Sử dụng bơm tiêm bằng điện với lưu lượng có thể điều chỉnh được. Liều của Lénitral dạng tiêm cần thiết để đạt được kết quả hạ huyết áp có kiểm soát thì thay đổi theo từng bệnh nhân, cũng như là thời gian hạ huyết áp thu được. Mặt khác, lưu lượng của Lénitral dạng tiêm được điều chỉnh theo kết quả trung bình của huyết áp động mạch mong muốn so với mức độ hạ huyết áp thu được.

**Đường tĩnh mạch trực tiếp :** Trường hợp cấp cứu phù phổi cấp tính nghiêm trọng có nguồn gốc tim : trung bình tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 30 giây đến 1 phút, từ 1/2 ống đến 1 ống tiêm Lénitral 3 mg, đôi khi có thể tiêm lặp lại tùy theo kết quả thu được trong mỗi 10 phút sau đó. Nên truyền duy trì Lénitral dạng tiêm với liều từ 1 đến 2 mg/giờ với các điều kiện tương tự như khi sử dụng thuốc này bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch.

- Lưu ý : cần lưu ý ghi nhận huyết áp động mạch lúc khởi đầu. Ở những bệnh nhân có huyết áp động mạch tâm thu dưới 12, cần phải giảm liều. Trong thực tế, đã ghi nhận một số trường hợp tụt huyết áp quan trọng (dưới 9), thường sẽ hồi phục lại sau khi ngưng điều trị.

- Các dạng dùng chuyển tiếp sau khi truyền tĩnh mạch :

Liều của các dạng này được điều chỉnh theo lưu lượng truyền lần cuối cùng, hoặc mỗi 6 đến 8 giờ theo mg/giờ tiêm, trung bình :

- trinitrine đường uống : Lénitral 7,5 mg, 1 hoặc 2 viên nang ;
- trinitrine đường qua da : Lénitral dạng ngấm qua da, 15 mg (tương đương với 1 liều).

## **QUÁ LIỀU**

Trường hợp bị giảm lượng máu : truyền bổ sung máu.

Nếu bị méthémoglobuline huyết, cần có trị liệu chuyên biệt (tiêm tĩnh mạch xanh méthylène 1%).

## **BẢO QUẢN**

Trong chai dịch truyền bằng thủy tinh chứa dung dịch glucose đẳng trương, độ ổn định của nitroglycérine ít nhất là 15 ngày ở nhiệt độ và ánh sáng môi trường.

## 292. LÉNITRAL 7,5 mg dạng uống

BESINS-ISCOVESCO

c/o TEDIS

Viên nang (chứa các vi hạt có tác dụng kéo dài) 7,5 mg : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Trinitrine	7,5 mg
(Lactose)	
(Saccharose)	

### DƯỢC LỰC

Thuốc chống đau thắt ngực thuộc dẫn xuất nitrate.

Các dẫn xuất nitrate chủ yếu có tác dụng gây giãn tĩnh mạch, nhờ vậy làm giảm lưu lượng máu về tim qua đường tĩnh mạch và do đó làm giảm áp lực máu dồn về tim. Ở liều cao hơn, dẫn xuất nitrate còn gây giãn các tiểu động mạch với giảm huyết áp động mạch.

Như thế trinitrine giúp cho tim giảm bớt hoạt động và giảm tiêu thụ oxy ở cơ tim. Trinitrine cũng giúp tái phân phối lưu lượng máu qua mạch vành ở dưới lớp màng trong tim.

Nhờ vào những đặc tính về huyết động nêu trên, Lénitral được dùng như một điều trị hỗ trợ trong bệnh suy tim nặng.

Nhờ vào sự phân tán chậm và đều, Lénitral thường không gây hạ huyết áp động mạch cũng như không gây nhịp tim nhanh phản xạ.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dạng giải phóng chậm : sau khi uống, nhờ vào đặc tính của dạng bào chế vi nang, trung bình từ 30 phút đến 7 giờ, người ta tìm thấy trong huyết tương người không chỉ gồm các sản phẩm chuyển hóa của hoạt chất (dẫn xuất mono và dinitrate của glycérol), mà chủ yếu là các phân tử trinitrine dạng chưa bị biến đổi.

### CHỈ ĐỊNH

Dự phòng cơn đau thắt ngực.

Điều trị hỗ trợ trong bệnh suy tim trái nặng bán cấp.

Lưu ý : các dẫn xuất nitrate thường được sử dụng trong bệnh suy tim mãn tính nặng : lợi ích của

việc điều trị này đã được chứng tỏ qua các điều trị ngắn hạn và đang được tiếp tục theo dõi qua các điều trị lâu dài.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Liều hữu hiệu phải được đạt tới từ từ, do dùng liều cao đột ngột có thể gây hạ huyết áp động mạch và nhức đầu dữ dội ở một vài đối tượng.

Liều dùng hàng ngày cần chia ra và điều chỉnh theo hiệu quả và sự dung nạp của người bệnh. Trong trường hợp đang sử dụng liều cao, không nên ngưng điều trị đột ngột.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Định lượng méthémoglobine huyết trong trường hợp xuất hiện tím tái mà không có bệnh phổi kèm theo (méthémoglobine huyết thường xảy ra khi điều trị ở liều cao).

### **LÚC CÓ THAI**

Do thiếu nghiên cứu trên súc vật và thiếu số liệu lâm sàng ở người, nguy cơ khi dùng thuốc chưa được xác định ; vì thận trọng, không kê toa cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thiếu số liệu về việc thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc gây giãn mạch, thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu có thể gia tăng tác dụng làm hạ huyết áp của dẫn xuất nitrate, đặc biệt ở người già.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhức đầu thoáng qua, buồn nôn, bốc hỏa, hạ huyết áp (có kèm theo nhịp tim nhanh phản xạ hoặc không), nhất là ở người già.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hữu hiệu phải đạt tới từ từ và do Bác sĩ quyết định.

Dự phòng cơn đau thắt ngực : uống thuốc không nhai trung bình mỗi ngày 2 đến 3 viên, chia đều trong ngày.

Hỗ trợ điều trị trong suy tim trái nặng thể bán cấp : uống thuốc không nhai trung bình mỗi ngày 2 đến 3 viên, chia đều trong ngày.

Khi dùng dẫn xuất nitrate, cần phải có giai đoạn cửa sổ giữa liều dùng các ngày (khoảng cách giữa liều cuối của ngày hôm trước và liều đầu của ngày hôm sau) để tránh hiện tượng lờn thuốc khi dùng một cách liên tục.

Giai đoạn cửa sổ phải được chọn lúc tình trạng bệnh ổn định. Thời khóa biểu dùng các thuốc chống co thắt phối hợp (chẹn beta và/hay ức chế calci) cũng phải được chọn lựa để bảo đảm bao trùm điều trị.

Uống thuốc chia làm 2 đến 3 lần trong ngày và cách nhau ít nhất 12 giờ.

Thể thức dùng thuốc tương tự nhau trong điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực và trong điều trị suy tim trái.

Trong điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực, hiện tượng lờn thuốc có thể xảy ra do đó cần nắm rõ thể thức kê toa và lưu ý đến giai đoạn chữa sổ để đảm bảo hiệu quả điều trị của dẫn xuất nitrate.

Trong suy tim, hiện tượng lờn thuốc cũng có thể xảy ra và cũng phải lưu ý đến giai đoạn chữa sổ. Tuy nhiên, có thể giới hạn hiện tượng này bằng cách điều chỉnh liều của dẫn xuất nitrate và các trị liệu phối hợp.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp ngộ độc do quá liều, biểu hiện ngộ độc bao gồm hai loại :

- giãn toàn thể các mạch máu kèm theo trụy mạch,
- tím tái do méthémoglobine huyết.

Kết quả định lượng từ 0,8 g/100 ml trở lên, việc điều trị bao gồm tiêm tĩnh mạch xanh méthylène 1% : 1 đến 2 mg/kg, hoặc đường uống : 50 mg/kg trong các trường hợp ít nghiêm trọng hơn.

Nên cấp cứu ở bệnh viện.

## **293. LEUCO-4**

PHARMASCIENCE

c/o GALIEN

viên nén 30 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Adénine	30 mg

### **DƯỢC LỰC**

Chống suy nhược.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ suy nhược chức năng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Không có nghiên cứu về tác dụng gây quái thai của thuốc trên động vật. Trên lâm sàng, cho đến nay không có trường hợp nào gây dị dạng hay độc phôi được báo cáo. Tuy nhiên không thể loại hẳn mọi nguy cơ có thể xảy ra khi dùng thuốc này trong thời gian mang thai. Do đó nên thận trọng không dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

**Lúc nuôi con bú :**

Do không có số liệu về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ, tránh sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

6 viên/ngày, chia làm 3 lần, hay mỗi lần 2 viên ngày 3 lần.

Uống thuốc với nhiều nước.

Thời gian điều trị nên giới hạn trong 4 tuần.

**BẢO QUẢN**

Tránh ẩm.

**294. LEUCODININE B 10%**

PROMEDICA

c/o GALIEN

Thuốc mỡ 10% : tube 30 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Méquinol	10 g

**DƯỢC LỰC**

Tác nhân làm giảm sắc tố.

Méquinol có tên hóa học là monométhyl éther hydroquinone, có tác động làm giảm sắc tố do ức chế sự tổng hợp mélanine (còn gọi là hắc tố).

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tại chỗ các trường hợp tăng sắc tố mélanine mắc phải, đặc biệt trong : chứng da đồi mồi ở người lớn tuổi, nhiễm hắc tố sau phẫu thuật hoặc do hóa chất (nước hoa).

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với méquinol.



Trẻ em dưới 12 tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tránh phơi ra nắng những chỗ da bị tăng sắc tố, và cần bảo vệ tốt vùng da này bằng quần áo hoặc dùng kem chống nắng trong thời gian điều trị.

Không được bôi lên niêm mạc hoặc vào mắt.

### **LÚC CÓ THAI**

Trên lâm sàng, cho đến nay không có trường hợp nào được ghi nhận bị dị dạng hoặc độc tính trên bào thai do dùng thuốc. Tuy nhiên, các số liệu về sử dụng méquinol trong suốt thời gian mang thai thì chưa đủ để có thể loại trừ hết tất cả những nguy cơ.

Do đó, vì thận trọng, không nên bôi thuốc khi có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do còn thiếu số liệu, không nên bôi thuốc trong thời gian nuôi con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng kiểu gây kích thích hoặc quá mẫn với méquinol (hiếm gặp).

Hiếm gặp : tăng hắc tố sau viêm, chùng da lang trắng đen không đồng nhất với những đốm trắng ở nơi bôi thuốc và một vài trường hợp gây giảm hắc tố ở xa nơi bôi thuốc cũng được ghi nhận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi thuốc hai lần/ngày.

Có thể giảm số lần bôi thuốc tùy theo các dấu hiệu cải thiện của bệnh. Khi sắc tố đã giảm như mong muốn, nên tiếp tục bôi thêm ít nhất mỗi tuần một lần. Cần bảo vệ chỗ bôi thuốc, không để tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia tử ngoại.

### **TƯƠNG Kỵ**

Tránh pha trộn với những loại kem hoặc thuốc mỡ khác (có thể gây bất tương hợp, đặc biệt với những chế phẩm có tính oxy hóa hoặc các phức hợp kim loại).

## **295. LEUNASE**

KYOWA HAKKO KOGYO

c/o MITSUI

bột pha tiêm 10.000 KU : hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
L-asparaginase	10.000 KU*

\* 1 đơn vị KU L-asparaginase tương đương với lượng enzym cho ra 1 mmol amoniac/1 phút khi phân hủy L-asparagine ở điều kiện 37°C

## DƯỢC LỰC

### Mô tả :

- Đặc tính chung :

	Cảm quan	pH	Giới hạn ASTT
Ống 10.000 KU	trắng	6,5-7,5	#1 (dd 2 ml/dd muối)

- Độ bền vững : dạng tinh thể bền vững với nhiệt, pH, ánh sáng. Khoảng pH bền vững 6,0-8,5.

- Tính chất lý hóa của hoạt chất :

L-Asparaginase là một enzym bao gồm 4 tiểu phần với tổng cộng 321 amino acid.

Tên thông thường : L-asparaginase.

Phân tử lượng : 141.000.

Mô tả : tinh thể hình kim hay hình trụ. Rất tan trong nước, không tan trong methanol, acetone, chloroform.

### Tính chất dược lực :

Những nghiên cứu về tác dụng chống tân sản của L-asparaginase được bắt đầu từ bài báo cáo của J.G Kidd vào năm 1953. Bài báo nêu rằng huyết thanh lấy từ chuột lang có thể hiện tác dụng chống tân sản. Vấn đề này được tiếp tục phát triển thêm khi J.D Broome tìm ra rằng hoạt chất gây tác động chính là L-asparaginase.

Leunase inj. là một chế phẩm tiêm chứa L-asparaginase - một enzym phân hủy protein được sản xuất từ chủng E. Coli HAP. Về mặt lâm sàng, Leunase inj. đã được thừa nhận có tác dụng chống lại bệnh bạch cầu cấp tính và bệnh u limphô ác tính.

### Dược lý :

- Tác dụng chống khối u : L-asparaginase có hiệu lực trên bệnh bạch cầu L5178, bệnh sarcôm limphô 6C3HED ở chuột nhắt và bệnh sarcôm 256 ở chuột cống.

- Cơ chế tác động : L-asparaginase gây tác động chống khối u do phân hủy L-asparagine trong huyết tương làm cạn nguồn dinh dưỡng cho việc phát triển tế bào u cần asparagine.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

L-asparaginase khuếch tán kém đến các mô ; thời gian bán hủy bao gồm 2 pha và dao động từ 8 đến 30 giờ tùy theo người ; 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch 1.000 KU/kg, nồng độ trong huyết tương được ghi nhận từ 8 đến 20 KU/ml ; sau khi tiêm bắp, nồng độ trong huyết tương được

ghi nhận thấp hơn 50%.

### **THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG**

Tác động lâm sàng :

Các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành chủ yếu trên các dạng ung thư tế bào máu tại 36 bệnh viện ở Nhật Bản.

Kết quả :

Tỉ lệ đạt hiệu quả trị liệu là 57,6% (80/139) đối với trường hợp bệnh bạch cầu cấp, 75,0% (51/68) đối với trường hợp u limphô và 40,8% (29/71) đối với trường hợp bệnh bạch cầu tủy. Tỉ lệ đạt hiệu quả trị liệu đối với trường hợp u limphô ác là 55,8% (7/13) đối với dạng sarcôm tế bào lưới và 68,9% (13/190) đối với dạng sarcôm limphô.

Những phản ứng bất lợi và hậu quả được đánh giá trên 302 trường hợp :

- Phản ứng nhạy cảm : sốc 6 trường hợp (2,0%), mê đay 17 trường hợp (5,6%).
- Huyết học : giảm tiểu cầu 20 trường hợp (6,6%), thiếu máu 10 trường hợp (3,3%), dễ chảy máu 4/115 trường hợp (3,5%), giảm bạch cầu 14 trường hợp (4,6%).
- Gan : tăng amoniac huyết 12/96 (12,5%), hạ protein huyết 43/112 (38,4%), tăng nồng độ albumin huyết 20/96 (20,8%), tăng nồng độ fibrinogen huyết 23/124 (18,5%).
- Thận : phù 10 trường hợp (3,3%), tăng BUN 3 trường hợp (1,0%).
- Tụy : hoại tử đảo Langerhands 1/103 (0,91%), tăng amylase huyết tương 1 trường hợp (0,3%).
- Thần kinh não : rối loạn chức năng não (kể cả rối loạn chức năng cơ quan) 5 trường hợp (1,7%), co giật 6 trường hợp (2%).
- Tiêu hóa : buồn nôn 103 trường hợp (34,1%), ói mửa 89 trường hợp (29,5%), biếng ăn 63 trường hợp (20,9%).
- Tác động khác : sốt 43 trường hợp (14,2%), khó chịu 28 trường hợp (9,3%).

### **THỬ NGHIỆM PHI LÂM SÀNG**

Độc tính cấp : LD<sub>50</sub> (x10<sup>4</sup> KU/kg)

	I.V.	I.P.	S.C.
Chuột nhắt	95,7	240,0	210,0
Chuột cống	33,3	36,1	36,1

Độc tính mạn :

Tiêm phúc mạc cho chuột với liều 500-91.000 KU/kg trong 6 tháng, chán ăn và chậm tăng trưởng được nhận thấy ở giai đoạn đầu của thí nghiệm ; sung huyết và phù ở lá lách, thoái hóa mỡ và sung huyết ở gan, sung huyết và hư thận, hư thận và thoái hóa tinh trùng ở tinh hoàn đã được quan sát thấy không phụ thuộc liều.

Gây dị dạng :

Tiêm tĩnh mạch chuột nhắt và tiêm phúc mạc chuột cống ở liều 1.000 KU/kg hoặc hơn, chậm tăng trưởng, dễ tử vong, thoát vị não, bất thường ở đốt sống ngực và xương sườn, chậm tạo xương được quan sát thấy.

### **CHỈ ĐỊNH**

Bệnh bạch cầu cấp tính (gồm cả trường hợp mạn tính chuyển thể cấp tính), u limphô ác tính.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tránh sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với L-asparaginase.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

- Viêm tụy cấp có thể xảy ra. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có những triệu chứng như đau bụng, nôn, tăng enzym tụy như amylase, phải ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

Tiểu đường nặng có thể xảy ra. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong quá trình trị liệu. Nếu có những triệu chứng như khô miệng khát nước, đa niệu, phải ngưng trị liệu và xử trí thích hợp.

- Leunase inj. có thể gây những phản ứng bất lợi như suy tủy xương, vì vậy, cần theo dõi thường xuyên những xét nghiệm về huyết học, xét nghiệm chức năng gan thận..., nếu có hiện tượng bất thường, phải giảm liều hoặc ngưng thuốc. Việc trị liệu trong thời gian dài cần phải được thực hiện với sự theo dõi kỹ lưỡng do những phản ứng bất lợi trên có thể rất nghiêm trọng và kéo dài.

- Cần chú ý đặc biệt đến sự xuất hiện hay sự trầm trọng thêm của các khả năng nhiễm khuẩn và xuất huyết.

- Thận trọng khi trị liệu cho trẻ em, theo dõi những biểu hiện ban đầu có thể dẫn đến những phản ứng bất lợi.

- Việc trị liệu cho trẻ em và những bệnh nhân còn khả năng sinh sản cần phải thận trọng vì có sự ảnh hưởng lên cơ quan sinh dục.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Cần thận trọng trong những trường hợp sau :

- Viêm tụy hay có tiền sử viêm tụy (làm trầm trọng thêm hoặc gây tái phát).

- Rối loạn chức năng gan (tăng amoniac huyết có thể dễ dàng xảy ra).

- Rối loạn chức năng thận (tăng nitơ huyết có thể xảy ra).

- Suy tủy (làm trầm trọng thêm).

- Đang mắc những bệnh nhiễm khuẩn (sự nhiễm khuẩn có thể trầm trọng hơn vì suy tủy).

- Đang mắc bệnh thủy đậu (có thể gây rối loạn toàn thân, nguy cơ tử vong).

#### **Lưu ý khi sử dụng :**

- Trước khi sử dụng : 0,1 ml nước muối sinh lý chứa 1-10 KU Leunase tiêm dưới da và theo dõi bệnh nhân trong 30 phút đến 1 giờ để phát hiện những phản ứng bất thường nếu có.

Sử dụng ngay sau khi pha.

- Đường sử dụng : Leunase inj. chỉ được sử dụng bằng cách truyền tĩnh mạch nhỏ giọt.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

L-asparaginase đã được báo cáo là có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Do đó, không nên sử dụng cho phụ nữ có thai hay nghi ngờ có thai.

Chưa có kết luận về sự an toàn trong thời kỳ cho con bú. Tốt hơn cả, nên ngưng cho con bú nếu bệnh nhân cần trị liệu.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trong nhiều trường hợp, thuốc được sử dụng kết hợp với những thuốc ung thư khác và gây nên tác dụng hợp lực. Tuy nhiên, cần có những lưu ý đặc biệt đến khả năng xảy ra những phản ứng phụ và phải nghiêm ngặt tuân theo liều chỉ định.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dạng nặng :

- Sốc : triệu chứng sốc có thể xảy ra. Khi gặp bất cứ dấu hiệu nào như lơ mơ, co giật, hạ huyết áp, ớn lạnh, sốt, nôn mửa, phải ngưng thuốc lập tức và xử trí thích hợp.

- Những rối loạn nghiêm trọng về đông máu (tăng Fibrinogen, Plasminogen, AT-III, Protein C....) như xuất huyết não, nhồi máu não, xuất huyết phổi có thể xảy ra. Cần theo dõi thường xuyên bằng các xét nghiệm cận lâm sàng trong quá trình trị liệu. Nếu có những bất thường xảy ra, phải ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

- Viêm tụy cấp : do có thể xảy ra viêm tụy cấp, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có bất cứ triệu chứng nào như đau bụng, nôn mửa, tăng enzym tụy như amylase, cần ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

Viêm tụy cấp có thể làm rối loạn chức năng bài tiết của tuyến tụy (hoại tử đảo Langerhans) gây tiểu đường. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có bất cứ triệu chứng nào như khô miệng, khát nước, đa niệu, cần ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

- Tăng amoniac huyết : gây rối loạn khả năng ý thức. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận bằng những xét nghiệm định kỳ. Nếu có những bất thường nào xảy ra, cần ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

- Hôn mê : có thể xảy ra hôn mê, rối loạn ý thức, mất định hướng. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có những triệu chứng bất thường xảy ra, cần ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

- Rối loạn tổ chức não : tử vong đã từng được ghi nhận vì có sự rối loạn tổ chức não ở diện rộng.

Những phản ứng bất lợi khác :

- Mẫn cảm : các phản ứng mẫn cảm như nổi ban.

- Huyết học : giảm tiểu cầu, thiếu máu...

- Gan : rối loạn chức năng gan, gan ứ mỡ...

- Thận : protein niệu, thiếu niệu, nitơ huyết, phù.

- Tiêu hóa : biếng ăn, buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy.

- Tâm thần : khó chịu, đau đầu, ngủ gà, lo lắng.

- Triệu chứng khác : sốt, đau mạch, gây bất thường trong sự dung nạp đường, tăng lipid huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Thông thường, truyền tĩnh mạch 50-200 KU/1 kg/1 ngày, điều trị mỗi ngày hay cách ngày.

Liều này có thể điều chỉnh tùy theo tuổi tác và thể trạng lâm sàng.

#### **Cách dùng :**

Leunase inj. được hòa tan bằng 2-5 ml nước cất pha tiêm.

Sau đó, pha loãng bằng 200-500 ml dịch truyền và sử dụng.

### **QUÁ LIỀU**

Sự quá liều có thể gây ra những phản ứng phụ nghiêm trọng như suy giảm chức năng tủy xương mà có thể đề phòng tránh được. Trong trường hợp thiếu chất giải độc chuyên biệt, dùng một lượng lớn thuốc có nhóm SH như vitamine B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C và glutation sẽ có tác dụng bất hoạt thuốc nhờ tăng tốc quá trình chuyển hóa phân hủy.

### **BẢO QUẢN**

Hạn dùng : 2 năm (sử dụng trước hạn ghi trên nhãn).

Bảo quản ở nhiệt độ mát (dưới 15°C).

## **296. LEXOMIL**

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên nén để bẻ làm bốn 6 mg : hộp 30 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Bromazépam	6 mg

### **DƯỢC LỰC**

Dùng liều thấp, Lexomil có tác dụng chọn lọc trên chứng lo âu, áp lực tâm lý và thần kinh căng thẳng. Dùng liều cao, Lexomil có tác dụng an thần và giãn cơ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống thuốc, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng của hoạt chất không bị biến đổi trung bình là 84%. Bromazépam có thời gian bán thải từ 10 đến 20 giờ ; ở người cao tuổi, thời gian này có thể kéo dài hơn. Bromazépam được chuyển hóa ở gan. Về mặt số lượng, có hai chất chuyển hóa chiếm tỉ lệ cao là 3-hydroxy-bromazépam và 2-(2-

amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl)-pyridine. Hai chất chuyển hóa này được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp.

Bromazépam gắn kết với protéine huyết tương với tỉ lệ trung bình là 70%.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các rối loạn về cảm xúc : tình trạng lo âu, căng thẳng, loạn tính khí kèm lo âu trong chứng trầm cảm, dễ bị kích động, mất ngủ.

Các biểu hiện do lo âu và căng thẳng thần kinh như :

- rối loạn chức năng của hệ tim mạch và hô hấp (rối loạn giả đau thắt ngực, hồi hộp đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, khó thở, thở gấp... do nguyên nhân tâm thần) ;
- rối loạn chức năng của hệ tiêu hóa (hội chứng kết tràng dễ bị kích thích, viêm loét kết tràng, đau thượng vị, co thắt, trướng bụng, tiêu chảy...);
- rối loạn chức năng của hệ tiết niệu (bàng quang dễ bị kích thích, đái dắt, đau bụng kinh...).
- các rối loạn tâm thần thực thể khác (nhức đầu do nguyên nhân tâm thần, bệnh ngoài da do nguyên nhân tâm thần...).

Lexomil cũng được chỉ định để điều trị tình trạng lo âu và căng thẳng có liên quan đến một bệnh lý mãn tính và cũng được sử dụng như một tâm lý liệu pháp hỗ trợ trong bệnh thần kinh tâm lý.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không chỉ định Lexomil cho bệnh nhân quá mẫn cảm với benzodiazépines.

Những bệnh nhân bị nghiện rượu hay nghi ngờ bị nghiện rượu hay bị một tình trạng lệ thuộc thuốc gây nghiện thì không được dùng Lexomil, ngoại trừ dùng thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi dùng Lexomil cho bệnh nhân bị nhược cơ nặng do thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng này.

Trong các tháng đầu của thai kỳ, chỉ dùng thuốc trong trường hợp đặc biệt cần thiết.

Hoạt chất của thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, do đó không được dùng thuốc khi cho con bú.

Cần thông báo cho bệnh nhân không được lái xe hay điều khiển máy móc trong vòng 4 đến 6 giờ sau khi uống thuốc, vì Lexomil có thể làm giảm độ tập trung và phản xạ tùy thuộc vào liều dùng và mức độ nhạy cảm của từng bệnh nhân.

Lệ thuộc thuốc :

Dùng benzodiazépines có thể gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Nguy cơ này tăng lên khi dùng thuốc kéo dài, dùng liều cao hay ở những bệnh nhân có yếu tố mở đường. Triệu chứng nghiện thuốc thường xảy ra khi ngưng thuốc đột ngột và bao gồm - trong những trường hợp nặng nhất được ghi nhận - run rẩy, vật vã, rối loạn giấc ngủ, hồi hộp, nhức đầu và rối loạn sự tập trung.

Ngoài ra, một số triệu chứng khác như toát mồ hôi, co thắt ở cơ bắp và ở bụng, rối loạn tri giác, và trong một số trường hợp hiếm, có thể gây mê sảng và cơn động kinh.

Tùy theo thời gian tác động của thuốc, các triệu chứng nghiện thuốc có thể xảy ra sau khi ngưng thuốc từ vài giờ đến một tuần hoặc lâu hơn.

Nhằm giảm tối đa nguy cơ bị lệ thuộc thuốc, các benzodiazépines chỉ được kê toa sau khi đã chẩn đoán kỹ bệnh và chỉ kê toa trong một giai đoạn ngắn nhất có thể (chẳng hạn trong chỉ định là thuốc ngủ, không được dùng quá 4 tuần). Nếu cần dùng thuốc tiếp tục, phải tái khám định kỳ. Chỉ cho dùng thuốc dài hạn ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh thật xấu và sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích điều trị với nguy cơ lệ thuộc thuốc.

Để tránh những triệu chứng cai nghiện, nên ngưng thuốc từ từ, trong thời gian này liều phải được giảm từ từ. Khi xuất hiện các triệu chứng cai nghiện, cần phải theo dõi sát và chăm sóc cho bệnh nhân.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nếu đang dùng thuốc mà uống rượu sẽ làm tăng tác dụng của thuốc, tương tự như đối với các thuốc hướng tâm thần khác.

Nếu dùng phối hợp với các thuốc tác động lên thần kinh trung ương như các thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, thuốc ngủ, thuốc giảm đau và gây vô cảm... tác dụng ức chế thần kinh trung ương có thể tăng lên.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở liều điều trị, Lexomil được dung nạp tốt. Có thể xảy ra mệt mỏi, buồn ngủ và yếu cơ (hiếm) khi dùng liều cao. Các triệu chứng trên khỏi khi giảm liều.

Mặc dầu kinh nghiệm lâm sàng không cho thấy thuốc có độc tính nào máu cũng như trên chức năng gan và thận, vẫn nên theo dõi các thông số này nếu dùng thuốc dài hạn.

Trường hợp dùng thuốc kéo dài và liều cao, có thể xảy ra tình trạng lệ thuộc thuốc ở những bệnh nhân có yếu tố mở đường, như đối với tất cả các thuốc ngủ hay thuốc an thần khác.

Trường hợp có phản ứng nghịch lại như lo âu nặng hơn, ảo giác, rối loạn giấc ngủ hay kích động, cần phải ngưng thuốc.

Các tác dụng ngoại ý có liên quan đến liều uống và mức độ nhạy cảm của từng cơ địa :

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường :

Điều trị ngoại trú : 1,5-3 mg, tối đa 3 lần/ngày.

Trường hợp nặng, điều trị ở bệnh viện : 6-12 mg, 2 đến 3 lần/ngày.

Liều nêu trên chỉ có tính tổng quát, cần điều chỉnh thích hợp cho từng bệnh nhân. Nếu điều trị ngoại trú thì liều khởi đầu nên thấp và tăng từ từ cho đến khi đạt được liều tối ưu. Khi các triệu chứng bệnh đã cải thiện, sau vài tuần nên thử ngưng dùng thuốc. Nếu dùng thuốc đúng theo thời hạn này thì việc ngưng thuốc không gây vấn đề gì cả. Nếu đã dùng thuốc dài hạn thì khi ngưng thuốc phải từ từ.

Liều lượng trong những trường hợp đặc biệt :

Nếu dùng trong nhi khoa, phải chỉnh liều theo thể trọng của trẻ.



Ở bệnh nhân cao tuổi và yếu, phải dùng liều thấp hơn.

### **QUÁ LIỀU**

Dùng quá liều một mình Lexomil do vô tình hay cố ý rất hiếm khi ảnh hưởng đến tính mạng. Các triệu chứng chủ yếu là tác động điều trị được tăng mạnh lên (an thần, yếu cơ, ngủ sâu) hoặc kích động. Trong đa số trường hợp chỉ cần theo dõi và săn sóc bệnh nhân.

Nếu quá liều rất cao kèm nhất là khi phối hợp với các thuốc tác động lên thần kinh trung ương khác, có thể dẫn đến hôn mê, mất phản xạ, suy tim và hô hấp, khó thở. Biện pháp cấp cứu gồm rửa dạ dày và theo dõi y khoa, dùng Anexate (flumazénil) để giải ngộ độc.

## **297. LIPANTHYL**

FOURNIER

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

Viên nang 100 mg : hộp 48 viên.

Viên nang 300 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Fénofibrate	100 mg
(Lactose)	

cho 1 viên	
Fénofibrate	300 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc hạ lipide máu.

Fénofibrate có thể làm giảm cholestérol máu từ 20 đến 25% và giảm triglycéride máu từ 40 đến 50%.

- Tác dụng giảm cholestérol máu là do làm giảm các phân đoạn gây xơ vữa động mạch có tỉ trọng thấp (VLDL và LDL), cải thiện sự phân bố cholestérol trong huyết tương bằng cách làm

giảm tỉ lệ :

cholestérol toàn phần / HDL cholestérol

(tỉ lệ này tăng cao trong bệnh tăng lipide máu gây xơ vữa động mạch)

- Có sự liên quan giữa bệnh tăng lipide máu với xơ vữa động mạch, và giữa xơ vữa động mạch với các nguy cơ tim mạch. Do đó giảm lipide máu sẽ cho tác động có lợi, ngăn ngừa xuất hiện các bệnh tim mạch.

- Điều trị dài hạn sẽ làm giảm đáng kể việc tích trữ cholestérol ở ngoài mạch máu, thậm chí sẽ hết hẳn.

- Thuốc đã được chứng minh có tác động bài acide urique niệu ở những bệnh nhân tăng lipide máu và làm giảm acide urique máu trung bình khoảng 25%.

- Fénofibrate làm tăng các apoprotéine A1 và giảm các apoprotéine B, cải thiện tỉ lệ :

Apoprotéine A1 / Apoprotéine B

(tỉ lệ này được xem như là một dấu hiệu của chứng xơ vữa động mạch)

- Tác dụng chống kết tập tiểu cầu của fénofibrate đã được chứng minh ở động vật và ở người qua các nghiên cứu lâm sàng, được biểu hiện qua giảm kết tập ADP, acide arachidonique và épinéphrine.

Ở chuột cống : được điều trị bằng fénofibrate, người ta quan sát có giảm 80% tác động của HMG Co-A réductase của các microsome ở gan. Hiện tượng này có thể tham gia vào cơ chế tác động của Lipanthyl.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu : chất chuyển hóa chính trong huyết tương là acide fénofibrique.

Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc 5 giờ.

Acide fénofibrique liên kết mạnh với albumine huyết tương và có thể kéo các thuốc kháng vitamine K ra khỏi liên kết với protéine và làm tăng tác dụng chống đông máu của các thuốc này.

- Thời gian bán hủy trong huyết tương : thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương của acide fénofibrique vào khoảng 20 giờ.

- Chuyển hóa và bài tiết : chủ yếu được đào thải qua nước tiểu : 70% trong 24 giờ, 88% trong 6 ngày và mức độ đào thải tối đa là 93% (qua nước tiểu và qua phân). Fénofibrate chủ yếu được bài tiết dưới dạng acide fénofibrique và dẫn xuất liên hợp glucuronic.

Các nghiên cứu dược động học sau khi cho dùng liều duy nhất và điều trị liên tục, đã kết luận rằng không có hiện tượng tích lũy thuốc. Acide fénofibrique không được đào thải khi làm thẩm phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Chứng tăng cholestérol máu (type IIa) và tăng triglycéride máu nội sinh đơn lẻ (type IV) hoặc phối hợp (type IIb và III) ở người lớn, sau khi đã áp dụng chế độ ăn kiêng thích hợp và kiên trì nhưng không hiệu quả (nhất là sau khi áp dụng chế độ ăn kiêng mà cholestérol máu vẫn còn cao

hay khi có những yếu tố nguy cơ phối hợp).

Duy trì chế độ ăn kiêng luôn luôn cần thiết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy gan.

- Suy thận.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Dùng fibrate có thể gây một số tổn thương cơ. Các tổn thương này có thể xảy ra thường hơn trong trường hợp có hạ albumine máu.

- Tổn thương cơ thường hay xảy ra ở những bệnh nhân bị đau cơ lan tỏa và gây cảm giác đau cơ và/hoặc tăng đáng kể créatine-kinase có nguồn gốc cơ (hàm lượng cao hơn bình thường khoảng 5 lần) ; trong những trường hợp này cần phải ngưng điều trị.

- Ngoài ra, nguy cơ bị tổn thương cơ có thể tăng lên trong trường hợp dùng phối hợp với một fibrate khác hoặc với chất ức chế HMG Co-A réductase (xem Tương tác thuốc).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Nếu sau 3 đến 6 tháng điều trị mà nồng độ lipide huyết thanh vẫn không giảm một cách khả quan, phải xét đến các phương pháp điều trị bổ sung hay thay bằng các phương pháp điều trị khác.

- Tăng lượng transaminase, thường là tạm thời. Do đó, cần kiểm tra một cách có hệ thống các men transaminase mỗi 3 tháng, trong 12 tháng đầu điều trị ; ngưng điều trị nếu ASAT và ALAT tăng trên 3 lần giới hạn thông thường.

- Nếu có phối hợp với thuốc uống chống đông máu, nên tăng cường theo dõi hàm lượng prothrombine thể hiện qua chỉ số INR (xem Tương tác thuốc).

### **LÚC CÓ THAI**

Các kết quả nghiên cứu trên động vật không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai.

Trong lâm sàng, không thấy thuốc gây dị dạng hoặc độc tính cho thai. Tuy nhiên, không loại trừ được các nguy cơ khi dùng cho phụ nữ có thai.

Không chỉ định dùng fibrate trong lúc mang thai, trừ khi triglycéride máu tăng rất cao (> 10 g/l) sau khi dùng chế độ ăn kiêng vẫn không điều chỉnh được và có nguy cơ viêm tụy cấp.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Vì thiếu thông tin về sự bài tiết của fénofibrate qua sữa mẹ, không nên chỉ định fénofibrate cho bà mẹ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Perhexiline : có thể gây viêm gan cấp tính, có khả năng tử vong.

Không nên phối hợp :

- Các fibrate khác, các chất ức chế HMG Co-A réductase : có nguy cơ phối hợp các tác dụng ngoại ý trên cơ.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc uống chống đông máu : tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu và tăng nguy cơ xuất huyết (do cạnh tranh liên kết với protéine huyết tương).

Kiểm tra thường hơn chỉ số INR và điều chỉnh liều của thuốc uống chống đông máu trong thời gian điều trị bằng fénofibrate và 8 ngày sau khi ngưng điều trị bằng thuốc này.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Như với tất cả fibrate, đôi khi có ghi nhận gây tổn thương cơ (đau cơ lan tỏa, có cảm giác đau, yếu ớt), ngoại lệ có thể gây tiêu cơ, đôi khi trầm trọng. Đa số thường tự hồi phục khi ngưng thuốc (xem Chú ý đề phòng).

- Một số tác dụng ngoại ý khác ít xảy ra và thường là nhẹ, gồm :

- rối loạn tiêu hóa ở dạ dày hoặc ở ruột, kiểu gây khó tiêu,

- tăng transaminase (xem Thận trọng lúc dùng),

- dị ứng ở da.

- Tăng chỉ số sinh sỏi mật khi điều trị kéo dài với clofibrate. Tương tự, không thể loại trừ nguy cơ này đối với các loại fibrate khác. Tuy nhiên, nghiên cứu trên 100 đối tượng, không thấy tăng sỏi mật sau 6 năm điều trị với Lipanthyl.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Phối hợp với chế độ ăn kiêng. Uống thuốc trong bữa ăn chính.

Người lớn : 300 mg/ngày (1 viên 300 mg hoặc 3 viên 100 mg).

Trẻ em trên 10 tuổi : tối đa 5 mg/kg/ngày, tương ứng với 1 viên 100 mg/20 kg cân nặng.

Dùng thuốc dưới sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa.

## **298. LIPICARD**

USV

c/o CT TNHH DP MINH HIỀN

Viên nang 200 mg : vỉ 7 viên, hộp 4 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Fenofibrate (dạng vi hạt)	200 mg
Tá dược: cremophore RH 40, starch 1500,	

talco, colloidal silicon dioxide.	
-----------------------------------	--

### **DƯỢC LỰC**

Fenofibrate là thuốc hạ lipid có tác dụng nổi bật trên triglyceride huyết thanh. Cơ chế tác dụng của fenofibrate chưa được xác định rõ. Acid fenofibric, chất chuyển hoá có hoạt tính của fenofibrate, hạ triglyceride huyết tương rõ ràng bằng cách ức chế tổng hợp triglyceride, dẫn đến giảm phóng thích VLDL vào tuần hoàn. Acid fenofibric cũng kích thích dị hóa lipoprotein giàu triglyceride, tức VLDL. Fenofibrate cũng giảm mức acid uric huyết thanh ở người bị tăng acid uric huyết và ở người bình thường bằng cách tăng bài tiết acid uric trong nước tiểu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu : Fenofibrate được hấp thu tốt từ đường dạ dày ruột sau khi uống. Trong một nghiên cứu ở người tình nguyện khoẻ mạnh, khoảng 80% liều duy nhất fenofibrate đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng acid fenofibric và các phức hợp glucuronide của nó và 25% bài tiết trong phân. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid fenofibric xảy ra trong vòng 6 đến 8 giờ sau khi uống. Hấp thu fenofibrate tăng khi dùng chung với thức ăn. Hấp thu của fenofibrate dạng vi hạt tăng khoảng 35% so với uống thuốc lúc đói.

Phân phối : Ở người tình nguyện khoẻ mạnh nồng độ trong huyết tương đạt đến trạng thái bình ổn trong vòng 5 ngày uống thuốc. Không có ghi nhận về tích lũy thuốc sau những liều lặp lại.

Chuyển hóa : Sau khi uống, fenofibrate được thủy phân nhanh chóng bởi esterase thành chất chuyển hoá có hoạt tính acid fenofibric. Không tìm thấy fenofibrate nguyên dạng trong huyết tương. Dạng chuyển hoá có hoạt tính, acid fenofibrate, kết hợp với acid glucuronide và sau đó được bài tiết trong nước tiểu.

Thải trừ : Khi uống, fenofibrate được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu hầu hết dưới dạng chất chuyển hoá có hoạt tính acid fenofibric và acid fenofibric glucuronide. Khoảng 60% thuốc bài tiết trong nước tiểu và khoảng 25% trong phân.

Độ thanh thải của acid fenofibric giảm rất nhiều ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút). Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinine 50 đến 90 ml/phút), độ thanh thải và dung lượng phân phối khi uống của acid fenofibric tăng so với người khoẻ mạnh. Do đó, nên giảm liều ở bệnh nhân suy thận nặng, nhưng không cần phải điều chỉnh liều uống fenofibrate ở bệnh nhân suy thận vừa. Không có dữ liệu về tác dụng của thiếu năng gan trên dược động học của fenofibrate.

### **CHỈ ĐỊNH**

Fenofibrate được chỉ định điều trị tăng lipid huyết loại IIa, IIb, III, IV và V khi liệu pháp ăn kiêng không hiệu quả.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn chức năng gan bao gồm xơ gan do mật tiên phát và bệnh nhân bất thường chức năng gan dai dẳng không rõ nguyên nhân, và rối loạn chức năng thận.

Bệnh túi mật trước đó.

Mẫn cảm với fenofibrate.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do tương tự về hóa học, dược lý và lâm sàng giữa fenofibrate và gemfibrozil, clofibrate, kết quả thử nghiệm lâm sàng bất lợi của những thuốc này cũng có thể áp dụng cho fenofibrate.

Tăng mức transaminase AST (SGOT) hoặc ALT (SGPT) trong huyết thanh đã được ghi nhận khi điều trị với fenofibrate. Mức tăng cao của những enzyme này sẽ trở lại như trước khi điều trị sau khi ngưng thuốc hoặc trong khi tiếp tục điều trị. Nên thường xuyên theo dõi định kỳ mức transaminase trong khi điều trị.

Bệnh sỏi mật : nếu nghi ngờ bệnh sỏi mật, nên kiểm tra túi mật. Nên ngưng fenofibrate nếu tìm thấy sỏi mật.

Bệnh nhân đang dùng fenofibrate than phiền về đau cơ, mềm và yếu cơ nên được đánh giá y khoa ngay về bệnh cơ kể cả mức CK huyết thanh. Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán bệnh cơ, nên ngưng fenofibrate.

Tính an toàn ở trẻ em : Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em chưa được chứng minh.

### **LÚC CÓ THAI**

Fenofibrate cho thấy có độc tính đối với phôi và gây quái thai ở chuột lớn khi cho liều lớn gấp 7 đến 10 lần liều tối đa đề nghị và có độc tính đối với phôi ở thỏ khi cho liều lớn gấp 9 lần liều tối đa đề nghị. Không có nghiên cứu có đối chứng và thỏa đáng ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng fenofibrate khi mang thai nếu lợi ích điều trị có thể biện minh nguy cơ cho thai nhi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng fenofibrate ở phụ nữ đang cho con bú. Do khả năng sinh u ung thư ở nghiên cứu ở động vật, nên quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc uống chống đông dùng cùng lúc : nên thận trọng khi kê toa cùng lúc thuốc uống chống đông do khả năng chống đông giống coumarin trong kéo dài thời gian prothrombin. Nên giảm liều thuốc chống đông nhằm giữ thời gian prothrombin ở mức mong muốn.

Dùng cùng lúc với thuốc ức chế men khử HMG-Co : không có dữ liệu về điều trị kết hợp những thuốc này. Kết hợp những chất tương tự về hóa học và dược lý như gemfibroxil và simvastatin có nguy cơ kết hợp chứng myoglobin-niêu, tăng đáng kể mức creatinine kinase (CK) và myoglobin-niêu dẫn đến suy thận với tỉ lệ cao.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các nghiên cứu được công bố đã ghi nhận về tác dụng không mong muốn ở khoảng 1% bệnh nhân điều trị với fenofibrate. Tác dụng không mong muốn dẫn đến ngưng thuốc ở 6% bệnh nhân. Trong đa số trường hợp ngoại ban ở da là tác dụng không mong muốn gây ngưng thuốc.

Những tác dụng không mong muốn có thể do fenofibrate :

Tiêu hóa : viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật, gan to

Xương cơ : đau cơ, nhược cơ, myoglobin-niêu  
Da và phần phụ : nhạy cảm với ánh sáng, chàm  
Hô hấp : viêm phế nang dị ứng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bệnh nhân nên theo chế độ ăn kiêng thích hợp làm hạ triglyceride/lipid trước khi dùng fenofibrate và nên tiếp tục ăn kiêng trong khi điều trị với fenofibrate. Nên dùng 1 viên 200 mg mỗi ngày cùng với thức ăn.

### **QUÁ LIỀU**

Fenofibrate gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên xét đến thẩm tách máu khi điều trị quá liều. Cho đến nay chưa có ghi nhận về quá liều, nên xét đến điều trị triệu chứng.

## **299. LIPITOR**

**PFIZER**

**c/o ZUELLIG**

**Viên nén 10 mg** : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ và 10 vỉ.

**Viên nén 20 mg** : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ và 10 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Atorvastatin calcium	10 mg

cho 1 viên	
Atorvastatin calcium	20 mg
Tá dược : calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, Opadry White YS - 1 - 7040, Antifoam AF Emulsion Medical,	

candelilla Wax.	
-----------------	--

## **DƯỢC LỰC**

Lipitor (Atorvastatin calcium), thuốc hạ lipid máu tổng hợp, là chất ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA reductase). Men này xúc tác phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonate trong quá trình tổng hợp cholesterol.

### **Cơ chế tác dụng :**

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, ức chế quá trình chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerides và cholesterol trong gan được kết hợp lại thành VLDL và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái biến một cách nguyên phát qua thụ thể LDL ái lực cao.

Atorvastatin làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng những thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và giảm số lượng các hạt LDL. Atorvastatin làm gia tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi trên tính chất của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trên việc làm giảm LDL ở những bệnh nhân tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử, một quần thể không có đáp ứng bình thường với thuốc hạ lipid.

Trong một nghiên cứu đáp ứng điều trị theo liều, atorvastatin (10-80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30-46%), giảm LDL-C (41-61%), giảm apolipoprotein B (34-50%), và giảm triglycerides (14-33%), làm gia tăng HDL và apolipoprotein A với một tỷ lệ thay đổi. Những kết quả này không đổi ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, những thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, tăng lipid máu phối hợp, bao gồm những bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu: Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin tăng tỉ lệ với liều lượng atorvastatin. Atorvastatin dạng viên nén có độ khả dụng sinh học 95-99% so với dạng dung dịch. Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14% và độ khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh lọc ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ của sự hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi Cmax và khoảng 9% khi được đánh giá bởi AUC, nhưng sự giảm LDL-C thì không đổi khi atorvastatin được uống cùng lúc với thức ăn hay không. Nồng độ atorvastatin huyết tương sau khi dùng thuốc buổi chiều tối thấp hơn khi dùng buổi sáng (khoảng 30% đối với Cmax và AUC). Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C thì như nhau bất kể thời điểm dùng thuốc trong ngày (xem Liều lượng và Cách



dùng).

Phân phối: Thể tích phân phối trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% atorvastatin được gắn kết với protein huyết tương. Tỷ lệ hồng cầu huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy sự thấm thuốc vào tế bào hồng cầu thấp.

Chuyển hóa: Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxide hóa tại vị trí beta. In vitro, sự ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa qua con đường hydroxyl hóa ở vị trí ortho và para tương đương với sự ức chế của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế trong huyết tương của men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. In vitro, các nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của sự chuyển hóa atorvastatin bởi cytochrome P450 3A4 ở gan, phù hợp với nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã được biết đến của isozyme này (xem Chú ý đề phòng và Tương tác thuốc). Ở súc vật, chất chuyển hóa ortho-hydroxy sẽ trải qua thêm quá trình glucuronide hóa.

Bài tiết: Atorvastatin và các chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa tại gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không đi qua chu trình gan ruột. Thời gian bán hủy trong huyết tương trung bình của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng một nửa thời gian của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 10-20 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% lượng atorvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu.

Tác động : Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Nơi tác động đầu tiên của atorvastatin là gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Sự giảm LDL-C tương ứng với liều lượng thuốc nhiều hơn là với nồng độ thuốc toàn thân. Liều dùng thuốc ở từng người nên dựa vào đáp ứng trị liệu (xem Liều lượng và Cách dùng).

#### **Những nhóm bệnh nhân đặc biệt:**

Người lớn tuổi: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở những người lớn tuổi, khỏe mạnh (< 65 tuổi) thì cao hơn so với người trẻ (khoảng 40% đối với Cmax và 30% đối với AUC). Hiệu quả điều trị có thể so sánh với hiệu quả ở những bệnh nhân trẻ hơn được dùng với cùng một liều atorvastatin.

Trẻ em: Những nghiên cứu về dược động học chưa được thực hiện ở trẻ em.

Giới tính: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác với ở nam giới (cao hơn khoảng 20% đối với Cmax và thấp hơn khoảng 10% đối với AUC). Tuy nhiên, không có sự khác biệt rõ rệt trên lâm sàng về hiệu quả điều trị trên lipid máu giữa nam và nữ.

Suy thận: Bệnh lý thận không ảnh hưởng lên nồng độ thuốc trong huyết tương hay hiệu quả điều trị của atorvastatin. Vì vậy, không cần thiết điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận (xem Liều lượng và Cách dùng).

Thẩm tách máu: Trong khi các nghiên cứu chưa được thực hiện ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, thẩm tách máu không có hy vọng là sẽ làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do

thuốc được gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Suy gan: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân có bệnh gan mãn tính do rượu, khoảng 16 lần đối với Cmax và 11 lần đối với AUC (xem Chống chỉ định).

### **CHỈ ĐỊNH**

Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B và triglyceride ở bệnh nhân có tăng lipid máu nguyên phát, tăng lipid máu hỗn hợp và tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử. Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng lipid máu gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ cho các biện pháp điều trị khác (thí dụ: LDL-apheresis, cholestyramine) hoặc là khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Atorvastatin bị chống chỉ định ở bệnh nhân nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này, những người có bệnh lý gan thể đang tiến triển hay có sự tăng dai dẳng không giải thích được của transaminases huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, những bệnh nhân mang thai, cho con bú, những bệnh nhân nghi ngờ có thai. Atorvastatin nên dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này không có thai và được cung cấp thông tin về nguy cơ đối với bào thai.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Trước khi dùng atorvastatin, nên cố gắng kiểm soát tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn thích hợp, tập thể dục, giảm cân ở bệnh nhân béo phì và điều trị những bệnh lý căn bản khác.

Atorvastatin có thể gây ra tăng creatine phosphokinase và transaminases (xem Thận trọng lúc dùng và Tác dụng ngoại ý).

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Ảnh hưởng lên gan :

Cũng như những thuốc làm hạ lipid máu cùng nhóm, sự tăng vừa phải (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) của transaminases huyết thanh đã được ghi nhận sau khi điều trị với atorvastatin.

Tăng dai dẳng transaminases huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường trong ít nhất 2 lần xét nghiệm) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tần suất của những bất thường này là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% tương ứng với liều 10, 20, 40 và 80 mg. Nói chung, sự gia tăng này không liên quan đến vàng da hay những triệu chứng cơ năng và thực thể khác. Khi giảm liều atorvastatin hoặc điều trị ngắt quãng hoặc ngưng thuốc, transaminases sẽ trở về mức trước khi điều trị. Hầu hết các bệnh nhân được giảm liều atorvastatin đều không bị các di chứng. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Những bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào gợi ý đến tổn thương gan nên được kiểm tra chức năng gan. Cần theo dõi ở những

bệnh nhân có nồng độ transaminases tăng cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu ALT hoặc AST tăng lên gấp trên 3 lần giới hạn trên của mức độ bình thường một cách dai dẳng thì nên giảm liều hoặc ngưng dùng atorvastatin. Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/hoặc có tiền sử bệnh lý gan. Bệnh gan đang tiến triển hoặc tăng transaminases dai dẳng không giải thích được là những chống chỉ định đối với việc sử dụng atorvastatin (xem Chống chỉ định).

Ảnh hưởng lên cơ xương :

Đau cơ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với atorvastatin (xem Tác dụng ngoại ý). Bệnh cơ, là tình trạng đau cơ hay yếu cơ cùng lúc với tăng creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức độ bình thường, nên được nghĩ đến ở bất kỳ bệnh nhân có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hay yếu cơ, và /hoặc tăng đáng kể CPK. Cần nhắc nhở bệnh nhân là phải báo ngay cho bác sĩ khi có đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu hay sốt. Nên ngưng điều trị bằng atorvastatin nếu CPK tăng rõ rệt, nếu xác định hoặc nghi ngờ có bệnh cơ.

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với những thuốc khác trong nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine, dẫn xuất của fibric acid, erythromycin, niacin, hay các thuốc kháng nấm nhóm azole. Khi điều trị kết hợp atorvastatin với các dẫn xuất fibric acid, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azole hay niacin, cần cân nhắc kỹ càng giữa lợi ích và nguy cơ, và theo dõi cẩn thận để phát hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào của đau cơ, nhạy cảm đau, hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong thời gian điều chỉnh liều sau đó. Cần kiểm tra CPK định kỳ trong những tình huống này, nhưng không chắc chắn là việc theo dõi như thế sẽ ngăn cản được bệnh cơ nặng xảy ra (xem Chú ý đề phòng và Tương tác thuốc).

Điều trị atorvastatin nên tạm thời giảm liều hoặc ngưng điều trị ở những bệnh nhân có bệnh cảnh nặng và cấp tính gợi ý đến viêm cơ hoặc những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dễ phát triển thành suy thận thứ phát sau tiểu myoglobin kích phát (như nhiễm trùng cấp nặng, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nặng, rối loạn nước điện giải, rối loạn nội tiết, động kinh không kiểm soát).

Sử dụng ở trẻ em :

Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân nhỏ tuổi được giới hạn liều đến 80 mg/ngày ở 8 bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử. Không ghi nhận bất thường về mặt lâm sàng hay sinh hóa nào ở những bệnh nhân này.

Vấn đề gây ung thư, gây đột biến, giảm khả năng sinh sản :

Atorvastatin không gây ung thư ở chuột đồng. Liều tối đa dùng ở chuột gấp 63 lần liều tối đa dùng ở người (80 mg/ngày) tính theo mg/kg thể trọng.

Trong 1 nghiên cứu tiến hành trong 2 năm ở chuột nhà, tần suất của adenoma tế bào gan ở chuột đực và carcinoma tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi sử dụng atorvastatin liều tối đa, là

liều gấp 250 lần liều tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Các thuốc khác trong nhóm statin tương tự về mặt hóa học, đều gây ra ung thư ở chuột khi dùng liều gấp 12-125 lần so với liều đề nghị trên lâm sàng, tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không biểu hiện khả năng gây đột biến gen ở 4 thử nghiệm in vitro có kèm hoặc không kèm sự hoạt hóa chuyển hóa hoặc 1 xét nghiệm trên cơ thể sống. Cho kết quả âm tính ở test Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli*, kết quả âm tính ở xét nghiệm cận lâm sàng HGPRT về sự đột biến gen trên tế bào phổi của chuột túi má Trung Quốc. Atorvastatin không làm tăng đáng kể sự đột biến nhiễm sắc thể ở xét nghiệm trên tế bào phổi của chuột túi má Trung Quốc và cho kết quả âm tính ở xét nghiệm về nhân sinh sản trên chuột nhà.

Quan sát khi cho dùng liều lên đến 175 mg/kg/ngày ở chuột đồng đực hay 225 mg/kg/ngày ở chuột đồng cái thì không thấy có ảnh hưởng bất lợi nào đến khả năng sinh sản của chúng. Liều này gấp 100-140 lần liều đề nghị tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không gây ảnh hưởng bất lợi lên tinh trùng và tinh dịch, hoặc lên mô bệnh học của cơ quan sinh sản ở chó với liều dùng 10, 40 hay 120 mg/kg trong 2 năm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định sử dụng atorvastatin trong thai kỳ và lúc đang nuôi con bằng sữa mẹ. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp ngừa thai hữu hiệu. Không dùng atorvastatin nếu nghi ngờ mang thai. Hiện nay chưa rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng gây phản ứng bất lợi cho trẻ bú mẹ, cho nên phụ nữ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú (xem Chống chỉ định).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Xác suất của bệnh cơ trong quá trình điều trị với những thuốc khác trong nhóm statin tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine, dẫn xuất fibrin acid, erythromycin, kháng nấm nhóm azole hay niacin (xem Thận trọng lúc dùng).

Antacid : dùng đồng thời atorvastatin với huyền dịch antacid đường uống có chứa magnesium và aluminum hydroxide, sẽ làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương khoảng 35%, tuy nhiên, tác dụng của thuốc lên hiệu quả giảm LDL-C không bị thay đổi.

Antipyrine : Atorvastatin không có ảnh hưởng lên dược động học của antipyrine, do đó sự tương tác những thuốc được chuyển hóa qua cùng cytochrome isozymes không được nghĩ đến.

Cholestyramine : Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm (khoảng 25%) khi dùng cholestyramine cùng với atorvastatin. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên lipid máu khi dùng đồng thời 2 thuốc thì cao hơn khi chỉ dùng 1 trong 2 thuốc.

Digoxin : Dùng đồng thời atorvastatin và digoxin làm tăng nồng độ digoxin huyết tương đang trong tình trạng ổn định gần 20%. Cần theo dõi một cách thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng digoxin.

Erythromycin : Ở những người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin vốn là 1 chất ức chế cytochrome P450 3A4 đã được biết (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), sẽ làm

tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Thận trọng lúc dùng, mục Ảnh hưởng lên cơ xương).

Thuốc viên ngừa thai uống : Dùng đồng thời với thuốc viên ngừa thai uống có chứa norethindrone và ethinyl estradiol làm tăng AUC của norethindrone và của ethinyl estradiol gần 20%. Khi chọn lọc 1 loại thuốc viên ngừa thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin nên cân nhắc đến điều này.

Những nghiên cứu về sự tương tác của atorvastatin với warfarin và với cimetidine đã được thực hiện, và không thấy có sự tương tác có ý nghĩa nào về mặt lâm sàng.

Các thuốc khác : trong các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc hạ áp và liệu pháp thay thế estrogen thì không thấy bằng chứng tương tác thuốc bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Atorvastatin nói chung được dung nạp tốt. Những phản ứng phụ thường nhẹ và thoáng qua. Dưới 2% bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc do tác dụng phụ trong thử nghiệm lâm sàng của atorvastatin . Những tác dụng bất lợi thường gặp nhất ( $\geq 1\%$ ) trong các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng là táo bón, đầy hơi, khó tiêu, đau bụng, nhức đầu, buồn nôn, đau cơ, mệt mỏi, tiêu chảy và mất ngủ.

Những tác dụng phụ kèm theo sau đây đã được báo cáo : phù thần kinh mạch, chuột rút, viêm cơ, đau cơ, dị cảm, bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm tụy, viêm gan, vàng da ứ mật, chán ăn, ói mửa, rụng tóc, ngứa, phát ban, bất lực, tăng đường huyết và hạ đường huyết. Không phải tất cả các tác dụng phụ kể trên đều có mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng atorvastatin.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên hướng dẫn cho bệnh nhân chế độ ăn làm giảm cholesterol máu theo tiêu chuẩn trước khi dùng atorvastatin và duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị. Liều khởi đầu thường là 10 mg 1 lần mỗi ngày.

Liều điều trị có thể từ 10-80 mg 1 lần mỗi ngày. Có thể uống thuốc vào bất cứ thời điểm nào trong ngày lúc đói hoặc no. Liều dùng tùy thuộc từng cá nhân dựa theo nồng độ LDL-C căn bản, mục tiêu điều trị, và đáp ứng của bệnh nhân (xem Hướng dẫn điều trị).

Sau liều khởi đầu và/hoặc đã xác định liều atorvastatin, nên kiểm tra các chỉ số lipid máu trong vòng 2-4 tuần, và chỉnh liều theo kết quả xét nghiệm.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp :

Đa số bệnh nhân được kiểm soát bằng liều 10 mg atorvastatin một lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị rõ rệt có được trong vòng 2 tuần, và đáp ứng tối đa thường đạt được trong 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong trị liệu lâu dài.

Các hướng dẫn dưới đây có thể được dùng để thiết lập mục tiêu điều trị :

#### **A. Hướng dẫn NCEP đối với việc điều chỉnh lipid máu**

Có bệnh XVDĐM được xác định <sup>a</sup>	≥ 2 yếu tố nguy cơ <sup>b</sup>	LDL-C	LDL-C
		mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)
		Nồng độ lúc khởi đầu	Mục tiêu điều trị
<b>không</b>	không	≥ 190 (≥ 4,9)	< 160 (< 4,1)
<b>không</b>	có	≥ 160 (≥ 4,1)	< 130 (< 3,4)
<b>có</b>	có hoặc không	> 130 <sup>c</sup> (> 3,4)	≤ 100 (≤ 2,6)

a. Bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu ngoại biên (bao gồm bệnh động mạch cảnh có triệu chứng).

b. Các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh mạch vành bao gồm : tuổi (nam : ≥ 45 tuổi, nữ ≥ 55 tuổi hoặc mãn kinh sớm mà không dùng liệu pháp thay thế estrogen); tiền sử gia đình có bệnh mạch vành sớm; đang hút thuốc lá; tăng huyết áp; HDL-C < 35 mg/dl (< 0,91 mmol/dl) và tiểu đường. Giảm đi 1 yếu tố nguy cơ nếu HDL-C ≥ 60mg/dl (≥ 1,6mmol/l)

c. Ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành với LDL-C 100-129mg/dl, thì thầy thuốc nên đánh giá lâm sàng để quyết định xem có bắt đầu điều trị bằng thuốc hay không.

#### **B. Hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS)/ Mục tiêu điều trị đối với điều chỉnh lipid máu**

Dân số bệnh nhân	Mục tiêu điều trị
	LDL-C
	mg/dl (mmol/l)
Không có yếu tố nguy cơ và không có bệnh mạch vành	155-175 (4,0-4,5)
Một yếu tố nguy cơ và không có bệnh mạch vành	135-155 (3,5-4,0)
Một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng, ≥ 2 yếu tố nguy cơ, có bệnh mạch vành, hay bệnh mạch máu ngoại biên	115-135 (3,0-3,5)

#### **Những yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến kết quả điều trị :**

Theo hội xơ vữa động mạch châu Âu, những yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được : tăng huyết áp, hút thuốc lá, tiểu đường, béo phì, HDL-C thấp, fibrinogen cao.

**C. Các yếu tố khác :** Tiền sử gia đình có bệnh mạch vành hay bệnh mạch máu ngoại biên, tiền sử cá nhân có bệnh mạch vành, đặc biệt các bệnh nhân cần phẫu thuật tái tạo mạch máu, đàn ông, phụ nữ tuổi mãn kinh.

#### **Tăng Cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình :**

**Người lớn :** Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình thì hầu hết các bệnh nhân đều có đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin. Hiệu quả đạt được là giảm LDL-C > 15% (18-45%).

**Trẻ con :** Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhi (với liều atorvastatin lên đến 80 mg/ngày) còn giới hạn.

**Liều lượng ở bệnh nhân suy thận :** Bệnh thận không ảnh hưởng đến liều lượng thuốc trong huyết tương cũng như không ảnh hưởng đến tác dụng làm giảm LDL-C của atorvastatin. Vì vậy, không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

**Người lớn tuổi :** Hiệu quả và tính an toàn không có sự khác biệt ở bệnh nhân lớn tuổi (> 70 tuổi) so với những bệnh nhân khác khi sử dụng liều đề nghị.

### **QUÁ LIỀU**

Không có điều trị đặc hiệu nào khi dùng atorvastatin quá liều. Nếu có quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, không hy vọng là sẽ làm tăng thanh thải atorvastatin đáng kể bằng cách thẩm tách máu.

### **BẢO QUẢN**

Dưới 25°C.

## **300. LIPOBAY**

BAYER PHARMA

Viên bao phim 0,2 mg : hộp 28 viên - Bảng B.

Viên bao phim 0,3 mg : hộp 28 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Cerivastatin sodium	0,2 mg

cho 1 viên	
Cerivastatin sodium	0,3 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc ức chế tổng hợp cholesterol.

Cerivastatin là một chất đồng phân lập thể (enantiomer) tổng hợp tinh khiết, có tác dụng ức chế cạnh tranh sự tổng hợp cholesterol, đặc biệt ức chế men HMG-CoA (hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A) reductase. Men này có tác dụng xúc tác cho "bước xác định tốc độ" trong

quá trình tổng hợp cholesterol, chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic.

Vị trí tác dụng chủ yếu của cerivastatin là ở gan. Nhờ làm giảm lượng cholesterol nội bào, các chất ức chế men HMG-CoA reductase tạo nên tác dụng điều hòa ngược trên các thụ thể LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp) ở gan, làm tăng độ thanh thải LDL cholesterol và làm giảm cholesterol toàn phần lẫn LDL cholesterol trong huyết thanh.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tăng cholesterol huyết tiên phát (thể II a và II b).

Điều trị tăng cholesterol huyết ở những bệnh nhân không đáp ứng tốt với chế độ ăn kiêng thích hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bị mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc Lipobay.

Bệnh gan đang tiến triển hoặc men transaminase huyết thanh tăng cao liên tục không rõ nguyên nhân.

Trẻ em : Không dùng cho trẻ em vì chưa có kinh nghiệm lâm sàng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chức năng gan :

- Như các thuốc hạ lipid khác, hiện tượng tăng men gan xảy ra trong quá trình điều trị với Lipobay. Trong đa số các trường hợp, hiện tượng gia tăng này nhẹ và không có triệu chứng. Và cũng giống như đối với các thuốc hạ lipid khác, nên làm xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị, và sau đó phải xét nghiệm định kỳ. Cần chú ý đến những bệnh nhân có nồng độ men transaminase gia tăng, và phải ngừng điều trị nếu như men ALT (GPT) và AST (GOT) vượt gấp 3 lần trị số cao nhất của giới hạn bình thường.

- Cần thận trọng khi dùng Lipobay cho những bệnh nhân có tiền sử uống rượu nhiều hoặc có tiền sử bị bệnh gan (bệnh gan đang tiến triển hay men transaminase tăng không rõ nguyên nhân đều là những chống chỉ định dùng Lipobay).

Cơ :

- Giống như với các chất ức chế men HMG-CoA reductase, thỉnh thoảng có hiện tượng tăng men creatinine-phosphokinase (CPK) trên những bệnh nhân dùng Lipobay. Điều này thường không có ý nghĩa lâm sàng. Bệnh cơ, đi kèm với nồng độ CPK tăng rõ rệt (bằng hoặc lớn hơn 10 lần trị số giới hạn trên của mức bình thường) và/hoặc đau cơ lan tỏa, cơ nhạy cảm đau hay yếu cơ, hiếm gặp ở những người dùng thuốc ức chế men HMG-CoA reductase. Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo cho thầy thuốc nếu bị đau cơ, cơ nhạy cảm đau hoặc yếu cơ nhất là khi có kèm theo mệt mỏi hay sốt. Phải ngừng dùng thuốc Lipobay nếu đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị bệnh cơ, hoặc khi nồng độ men CPK tăng cao rõ rệt và được khẳng định qua vài lần xét nghiệm. Nguy cơ mắc bệnh cơ sẽ tăng lên ở những bệnh nhân vừa sử dụng thuốc ức chế men HMG-CoA reductase vừa được điều trị bằng cyclosporin, dẫn xuất của acid fibric, acid nicotinic, erythromycin hoặc azole. Vì vậy nên thận trọng với các phối hợp nói trên.



- Những rối loạn chức năng thận thứ phát do tiêu cơ vân xảy ra trong những trường hợp hiếm. Vì vậy nên tạm thời ngừng sử dụng Lipobay ở những bệnh nhân đang có nguy cơ suy thận thứ phát do tiêu cơ vân.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng thuốc Lipobay ở phụ nữ có thai. Cholesterol và cả các sản phẩm của quá trình sinh tổng hợp cholesterol đều là những thành phần thiết yếu cho sự phát triển của thai nhi. Vì vậy, các chất ức chế men HMG-CoA reductase đều bị chống chỉ định khi mang thai và với phụ nữ đang còn khả năng sinh nở, trừ khi đã được bảo vệ thích đáng. Trong các nghiên cứu trên động vật, không thấy có tác dụng gây quái thai.

### **Lúc nuôi con bú :**

Những nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột cho thấy rằng Lipobay được bài tiết vào sữa mẹ. Phụ nữ đang nuôi con bú không nên dùng Lipobay.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc tách acid mật : Lipobay nên sử dụng ít nhất một giờ sau khi dùng resin (thí dụ như cholestyramine) để tránh sự tương tác do thuốc gắn kết với resin.

Không có ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng trong những nghiên cứu khác nhau về tương tác thuốc với các thuốc thường dùng cho bệnh nhân tăng cholesterol huyết (thí dụ như warfarin, digoxin, các thuốc kháng acid, cimetidine).

Như đã được báo cáo về các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, khả năng bị bệnh cơ có thể xảy ra nếu sử dụng đồng thời với acid nicotinic, fibrates (dẫn xuất của acid fibric), hay cyclosporin. Nhưng cho đến nay vẫn chưa có báo cáo nào đối với Lipobay.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nói chung Lipobay được dung nạp tốt. Các phản ứng phụ do thuốc trên lâm sàng lần xét nghiệm đều nhẹ và thoáng qua.

Trong những nghiên cứu có đối chứng với giả dược, các phản ứng phụ sau đây đã được ghi nhận (Lipobay : n = 2.522, giả dược : n = 570).

Tỷ lệ mắc < 1%-0,1% :

- Toàn thân : suy nhược (mệt).
- Tiêu hóa : đầy hơi, táo bón, buồn nôn.

Tỷ lệ mắc < 0,1% :

- Toàn thân : đau đầu, đau bụng, đau lưng.
- Tiêu hóa : khó tiêu, đau dạ dày-ruột, chảy máu lợi răng, xét nghiệm chức năng gan bất thường, phân mất màu.
- Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng : tăng creatine phosphokinase.
- Hệ cơ-xương : đau khớp.
- Hệ thần kinh : giấc mơ bất thường, mất ngủ, vã mồ hôi nhiều.

- Da và phần phụ : nổi ban, rối loạn ở da.

- Giác quan đặc biệt : rối loạn về mắt

Cũng như các loại statin khác, hiện tượng đục ở nhân mắt và dưới bao nhân mắt đã được thông báo, mặc dù chưa xác định được mối liên hệ về căn nguyên với Lipobay.

Những phản ứng phụ trầm trọng sau đây của các thuốc cùng loại đã được thông báo nhưng cho đến nay vẫn chưa thấy ở Lipobay : phản ứng quá mẫn (hội chứng quá mẫn bao gồm phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupút ban đỏ, viêm mạch máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, hoại tử biểu mô do nhiễm độc, hồng ban đa dạng), vàng da ứ mật, đục nhân mắt, trầm cảm, viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại vi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Lipobay, cần loại trừ những nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol huyết. Bệnh nhân nên tiếp tục chế độ ăn kiêng đúng đắn nhằm làm giảm cholesterol huyết trong suốt quá trình điều trị.

Người lớn :

Dùng Lipobay mỗi ngày một lần vào buổi tối (vào bữa ăn chiều hoặc khi đi ngủ). Liều khởi đầu là 0,1 mg một lần, mỗi ngày. Sau ít nhất 4 tuần, có thể tăng liều thêm 0,1 mg nữa tùy theo đáp ứng của từng người. Liều tối đa được khuyến dùng là 0,3 mg một lần, mỗi ngày.

Dùng thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến tác dụng của cerivastatin. Đáp ứng đáng kể với Lipobay đạt được trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa xuất hiện trong vòng 4 tuần. Đáp ứng sẽ được duy trì trong suốt quá trình điều trị liên tục.

Người cao tuổi :

Không có những chứng cứ lâm sàng gợi ý rằng cần phải dùng liều lượng khác cho những người cao tuổi. Cũng giống như các điều trị khác, cần khởi đầu với liều lượng thấp nhất.

Rối loạn chức năng thận :

Dựa vào những dữ liệu dược động học, không cần phải chỉnh liều cho những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận. Tuy vậy, vì kinh nghiệm lâm sàng với nhóm bệnh nhân này còn hạn chế, do đó nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất cho bệnh nhân mắc bệnh thận vừa và nặng, và phải theo dõi chặt chẽ.

Trẻ em :

Vì chưa có kinh nghiệm lâm sàng, nên không dùng cho trẻ em.

Dùng thuốc phối hợp :

Lipobay trong đơn trị liệu có hiệu lực làm giảm cholesterol toàn phần và LDL cholesterol. Hiệu lực này có thể gia tăng nếu phối hợp với thuốc tách acid mật (thí dụ như cholestyramine, xem mục Tương tác thuốc).

### **QUÁ LIỀU**

Chưa có thuốc đối kháng với Lipobay. Nếu dùng quá liều, hãy điều trị triệu chứng và tiến hành những biện pháp hỗ trợ thích hợp.

## 301. LIPOFUNDIN MCT/LCT 10% - 20%

### B. BRAUN

dịch truyền 10% : chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

dịch truyền 20% : chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

### THÀNH PHẦN

Lipofundin MCT/LCT 10% :

cho 1000 ml dịch truyền	
Dầu đậu nành	50 g
Triglyceride chuỗi trung bình	50 g
Phospholipide lòng đỏ trứng	12 g
Glycerol	25 g
Nước tiêm truyền vừa đủ	1000 ml
Phosphate (mmol/l)	14,5
Giá trị năng lượng :	
(kJ/l)	4430
(kcal/l)	1058
Áp suất thẩm thấu	345 mOsmol/l

Lipofundin MCT/LCT 20% :

cho 1000 ml dịch truyền	
Dầu đậu nành	100 g
Triglyceride chuỗi trung bình	100 g

Phospholipide lòng đỏ trứng	12 g
Glycerol	25 g
Nước tiêm truyền vừa đủ	1000 ml
Phosphate (mmol/l)	14,5
Giá trị năng lượng :	
(kJ/l)	7900
(kcal/l)	1908
Áp suất thẩm thấu	380 mOsmol/l

### **TÍNH CHẤT**

Lipofundin MCT/LCT là một nhũ dịch béo vô trùng, chứa triglycerid chuỗi dài (LCT) và chuỗi trung bình (MCT) với tỷ lệ 1:1, không có chí nhiệt tố, dùng để tiêm truyền. Nhũ dịch có pH dao động trong khoảng 6,5-8,5.

Nhũ dịch chứa dầu đậu nành là sản phẩm tự nhiên đã được tinh chế chứa triglyceride trung tính trong đó phần lớn là những acid béo không no.

Triglyceride chuỗi trung bình (MCT) là hỗn hợp những triglyceride trung tính gồm khoảng 60% caprylic acid và 40% capric acid.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

- Lipofundin MCT/LCT cung cấp năng lượng và acid béo không no thiết yếu cho những bệnh nhân cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.
- Triglyceride chuỗi trung bình (MCT) được thanh thải nhanh hơn và oxy hóa tạo năng lượng hoàn toàn hơn triglyceride chuỗi dài (LCT). Do đó, MCT được xem như một nguồn cung cấp năng lượng lý tưởng cho cơ thể đặc biệt trong những trường hợp sự oxy hóa của LCT bị suy giảm như do thiếu hụt carnitin hay do giảm hoạt động của enzym carnitin palmitoyl transferase.
- Triglyceride chuỗi dài (LCT) cung cấp những acid béo không no để ngăn ngừa và điều chỉnh về mặt lâm sàng những rối loạn sinh hóa do thiếu acid béo thiết yếu.
- Phosphatid chứa phospholipid của lòng đỏ trứng liên quan đến sự thành lập cấu trúc màng tế bào và những chức năng sinh học khác.
- Glycerol chuyển hóa tạo năng lượng hay được dự trữ dưới dạng glycogen và chất béo.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cung cấp năng lượng cho bệnh nhân nuôi ăn qua đường tĩnh mạch. Khi sự dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch kéo dài trên 5 ngày, Lipofundin MCT/LCT ngăn ngừa các biểu hiện lâm sàng

của sự thiếu hụt các acid béo thiết yếu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ở bệnh nhân có những biểu hiện rối loạn chuyển hóa lipid như tăng lipid máu bệnh lý, thận hư nhiễm mỡ, viêm tụy cấp kèm tăng lipid máu.

Các chống chỉ định khác : tình trạng nhiễm toan máu do nhiễm ceton, tình trạng thiếu oxy máu, thuyên tắc, sốc cấp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Thận trọng ở bệnh nhân trong tình trạng nhiễm toan, bệnh gan trầm trọng, bệnh phổi, nhiễm trùng, bệnh lý liên quan đến hệ võng nội mô, thiếu máu, những rối loạn trong sự đông máu hay khi có sự đe dọa tắc nghẽn do mỡ.

Truyền quá nhanh nhũ dịch béo có thể gây ra sự tăng thể tích và chất béo quá mức do pha loãng đột ngột với huyết tương của cơ thể, sự thặng dư nước, tình trạng sung huyết, phù phổi, suy giảm chức năng trao đổi khí của phổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Khi truyền Lipofundin MCT/LCT, phải chú ý theo dõi chặt chẽ sự thanh thải chất béo ra khỏi huyết tương - Lipid máu phải trở về bình thường một ngày sau khi truyền dịch.

- Nếu truyền nhũ dịch chất béo trong thời gian dài phải đặc biệt chú ý đến huyết đồ, thời gian đông máu, chức năng gan và số lượng tiểu cầu.

- Bệnh nhi : Lipofundin MCT/LCT 20% sử dụng an toàn và hiệu quả trên bệnh nhi (trẻ sơ sinh và trẻ em) trong dinh dưỡng toàn phần ngoài đường ruột.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng cho phụ nữ mang thai nhất là trong 3 tháng đầu thai kỳ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý được biểu hiện dưới 2 dạng :

- Tức thì : khó thở, tím tái, phản ứng dị ứng, gia tăng lipid máu, tăng đông máu, nôn mửa, nhức đầu, gia tăng thân nhiệt, run, đổ mồ hôi, đau lưng.

- Phản ứng muộn : gan to, vàng da do thuyên tắc trung tâm tiểu thùy, lách to, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thay đổi chức năng gan và hội chứng quá tải.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Người lớn :

Lipofundin MCT/LCT có thể cung cấp tới 60% nhu cầu năng lượng (không do protein) hàng ngày, liều trung bình 1-2 g/kg/ngày.

- Lipofundin MCT/LCT 10% : Trong 15 phút đầu : tốc độ không quá 0,5-1,0 ml/kg/giờ.

Nếu không có phản ứng phụ, có thể tăng đến 2 ml/kg/giờ sau đó.

- Lipofundin MCT/LCT 20% : Trong 15 phút đầu : tốc độ không quá 0,25-0,5 ml/kg/giờ. Nếu không có phản ứng phụ, có thể tăng đến 1 ml/kg/giờ sau đó.

Trong ngày đầu tiên chỉ truyền 500 ml Lipofundin MCT/LCT 10% hay 250 ml Lipofundin MCT/LCT 20%. Nếu bệnh nhân không có phản ứng phụ, liều dùng có thể tăng lên trong những ngày kế tiếp.

Trẻ sơ sinh :

Tối đa 3 g/kg/ngày.

Tốc độ truyền tối đa : 0,15 g/kg/giờ (tương ứng với dịch truyền 10% là 1,5 ml/kg/giờ ; và dịch truyền 20% là 0,75 ml/kg/giờ).

**Cách dùng :**

- Lipofundin MCT/LCT được dùng như một phần trong dinh dưỡng toàn phần ngoài đường ruột qua tĩnh mạch ngoại biên hay tĩnh mạch trung tâm.
- Lipofundin MCT/LCT có thể truyền cùng lúc với carbonhydrate, amino acid (bằng cách đặt khóa 3 ngã gần vị trí truyền dịch). Nó cho phép trộn lẫn các loại dịch này tức thời trước khi đi vào tĩnh mạch.
- Không nên trộn lẫn nhũ dịch béo với chất điện giải, thuốc...

**Lưu ý :**

- Lipofundin MCT/LCT được chứa trong chai thủy tinh dùng một lần. Nếu sử dụng không hết, phần còn lại phải hủy bỏ.
- Không được tiêm truyền nếu nhũ dịch bị tách lớp.

**QUÁ LIỀU**

Khi quá tải chất béo hoặc có xuất hiện những phản ứng phụ trong điều trị, ngưng ngay truyền dịch Lipofundin MCT/LCT đến khi nồng độ triglycerid trong huyết tương (được kiểm tra bằng phương pháp đo độ đục) đạt ở mức cho phép.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ < 25 °C (77°F).

## **302. LIPOVENOES 10% PLR**

**FRESENIUS**

**c/o CT TNHH DP HOÀNG KHANG**

**nhũ dịch tiêm truyền** : chai 100 ml, thùng 10 chai ; chai 250 ml, thùng 10 chai ; chai 500 ml, thùng 10 chai.

**THÀNH PHẦN**

cho 1000 ml	
Dầu đậu nành	100 g
Glycerin (glycerol)	25,0 g
Phospholipid chiết từ trứng	6,0 g
Nồng độ thẩm thấu	272 mosm/l
pH	6,5-8,7
Năng lượng cung cấp	4522 kj/l (hay 1080 kcal/l)

### **CHỈ ĐỊNH**

Đáp ứng nhu cầu đồng thời về năng lượng và acid béo cần thiết trong nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Chuyển hóa lipid bị suy yếu.
- Tạng xuất huyết nặng.
- Chuyển hóa không ổn định ở bệnh nhân tiểu đường.
- 3 tháng đầu thai kỳ.
- Dị ứng với protein gà.
- Tất cả những bệnh lý cấp tính và đe dọa mạng sống như : shock và trụy mạch, nhồi máu cơ tim mới, đột quỵ, nghẽn mạch, hôn mê chưa rõ nguyên nhân.
- Những chống chỉ định chung đối với nuôi dưỡng đường tĩnh mạch như : hạ kali máu, tình trạng thừa nước, mất nước nhược trương.
- Việc sử dụng Lipovenoes ở bệnh nhân trẻ em bị bilirubin máu cao phải được theo dõi cẩn thận. Bilirubin phải được kiểm tra thường xuyên khi dùng chất béo dạng nhũ dịch. Nó có nguy cơ gây bệnh vàng nhân não.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Triglycerid máu phải được kiểm tra hàng ngày. Hàm lượng đường trong máu, chuyển hóa acid-base, cân bằng nước điện giải phải được kiểm tra thường xuyên. Nồng độ triglycerid trong máu khi truyền dịch không được vượt quá 3 mmol/l ở người lớn và 1,7 mmol/l ở trẻ em.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng sớm có thể xảy ra khi dùng chất béo dạng nhũ dịch như : sốt nhẹ, cảm giác nóng, cảm

giác lạnh run, cảm giác bất thường về sự ấm và sự tím tái, ăn mất ngon, buồn nôn, nôn, thở hụt hơi, đau đầu, lưng, xương, ngực, thắt lưng và chứng cương đau dương vật (rất hiếm khi xảy ra). Nếu những tác dụng phụ này xảy ra hoặc nồng độ triglycerid gia tăng khi truyền dịch trên trị số 3 mmol/l ở người lớn và 1,7 mmol/l ở trẻ em thì phải ngưng truyền hoặc nếu cần thiết thì dùng tiếp nhưng giảm liều. Một hội chứng quá tải phải được theo dõi. Hội chứng này có thể xảy ra do di truyền, liều chuyển hóa khác nhau ở từng cá nhân, và những bệnh mắc trước đây đã dùng những liều khác nhau và thay đổi liên tục. Hội chứng quá tải gồm các triệu chứng sau : gan lớn có hoặc không có vàng da, thay đổi hoặc giảm các yếu tố đông máu (thời gian máu chảy, thời gian máu đông, thời gian prothrombin, tiểu cầu...), lách lớn, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, khuynh hướng chảy máu, thử nghiệm chức năng gan bất thường.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tương tác giữa Lipovenoes với các thuốc khác hiện không được biết. Sự không tương hợp có thể xảy ra qua những ion<sup>+</sup> đa hóa trị (ví dụ Ca), đặc biệt khi dùng chung với heparin. Chỉ nên dùng chung dung dịch Lipovenoes với những dịch truyền khác, chất điện giải và thuốc khác khi sự tương hợp đã được chứng minh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dịch truyền Lipovenoes có thể được dùng chung với các dung dịch acid amin khác và/hoặc dung dịch carbohydrate, nhưng phải qua các đường truyền khác nhau. Việc dùng đồng thời 2 dung dịch phải được quan sát kỹ trên lâm sàng, sự tương hợp của 2 dung dịch phải được khẳng định.

- Trẻ em : nếu không dùng chung thuốc khác : 1-2 g chất béo/kg/ngày, tương đương 10-20 ml Lipovenoes 10%/kg/ngày. Nếu nhu cầu năng lượng gia tăng : dùng đến 3 g chất béo/kg/ngày, tương đương với 30 ml lipovenoes 10%/kg/ngày.
- Người lớn : nếu không dùng chung với các thuốc khác : 1-2 g chất béo/kg/ngày, tương đương 10-20 ml lipovenoes 10%/kg/ngày.
- Tốc độ truyền : tối đa 0,125 g chất béo/kg/giờ (tương ứng với 1,25 ml). Tuy nhiên, lúc đầu truyền phải dùng liều thấp, tối đa 0,05 g chất béo/kg/giờ. Ở người nặng 70 kg, bắt đầu truyền với tốc độ 10 giọt/phút và gia tăng sau mỗi 30 phút đến tối đa 26 giọt/phút.
- Thời gian điều trị : dùng trong suốt thời gian nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

### **BẢO QUẢN**

Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên nhãn.

Lắc kỹ trước khi sử dụng.

Bảo quản dưới 25°C, không để đóng băng.

Chỉ sử dụng khi dung dịch đồng nhất và lọ không bị hư.

Để thuốc xa tầm tay với của trẻ con.



### 303. LOCABIOTAL 1%

LES LABORATOIRES SERVIER

dung dịch xịt miệng hoặc mũi : bình 5 ml (100 liều) + bơm định liều + 2 ống tra.

THÀNH PHẦN

cho bình 5 ml	
Fusafungine	50 mg

#### DƯỢC LỰC

Kháng sinh tại chỗ (đường hô hấp).

Fusafungine là một kháng sinh tại chỗ có tác động kháng khuẩn in vitro và in vivo trên : streptocoque nhóm A, pneumocoque, staphylocoque, một số chủng của Neisseria, một số mầm bệnh yếm khí, Candida albicans và Mycoplasma pneumoniae.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người, sau khi dùng thuốc bằng đường hít, không phát hiện thấy fusafungine trong huyết tương do hoạt chất chính đã bám vào niêm mạc đường hô hấp.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị hỗ trợ tại chỗ có tính kháng khuẩn trong các nhiễm trùng đường hô hấp trên : viêm mũi, viêm xoang, sổ mũi, viêm họng-mũi, viêm họng, viêm amidan, sau cắt amidan, viêm thanh quản, viêm khí quản.

Lưu ý : nếu có các dấu hiệu lâm sàng của một bệnh nhiễm trùng tổng quát, cần sử dụng liệu pháp kháng sinh đường toàn thân.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Có tiền sử dị ứng với thuốc.

Trẻ sơ sinh (dưới 30 tháng tuổi) : nguy cơ gây co thắt thanh quản.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không chỉ định điều trị dài hạn do có khả năng gây mất cân bằng hệ tạp khuẩn bình thường với nguy cơ gây khuếch tán vi khuẩn.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Ở động vật, thuốc không có tác dụng gây quái thai.

Fusafungine không có độc tính trên phôi thai hoặc phát hiện thấy trong huyết tương khi dùng ở

người.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây phản ứng tại chỗ tạm thời kiểu gây kích thích vùng miệng-hầu, thường không cần phải ngưng điều trị.

Hắt hơi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : xịt vào miệng hoặc vào mỗi lỗ mũi mỗi 4 giờ.

Trẻ em : xịt vào miệng hoặc vào mỗi lỗ mũi mỗi 6 giờ.

Thường điều trị không quá 10 ngày ; nếu trên thời hạn này, cần xem xét lại việc điều trị.

### **Cách thao tác :**

Trước khi sử dụng lần đầu, nhấn 5 lần lên nút ấn để khởi động bơm định liều.

Bình xịt phải được giữ thẳng đứng giữa ngón cái và ngón trỏ, ống tra ở phía trên.

Khi sử dụng, đặt ống tra miệng (màu trắng) trong miệng và ngậm môi lại, sau đó nhấn mạnh và lâu lên nút ấn đồng thời hít sâu.

Thực hiện cũng cùng một thao tác khi dùng để xịt vào mũi sau khi đã gắn ống tra tương ứng (ống màu vàng).

## **304. LOMEXIN**

### **RECORDATI**

c/o GROWENA-IMPEX

kem bôi ngoài da 2% : tuýp 5 g và 30 g.

viên đặt âm đạo (thuốc trứng) 200 mg : hộp 6 viên thuốc trứng.

viên đặt âm đạo (thuốc trứng) 1000 mg : hộp 2 viên thuốc trứng.

### **THÀNH PHẦN**

	cho 100 g	
Fenticonazole nitrate	2 g	

	cho 1 trứng	
Fenticonazole nitrate	200 mg	

	cho 1 trứng	
Fenticonazole nitrate	1000 mg	

## DƯỢC LỰC

Lomexin có hoạt chất chính là fenticonazole nitrate, đây là một dẫn xuất mới của imidazole do hãng bào chế Recordati của Ý tổng hợp, có hoạt tính kháng nấm và kháng khuẩn rất tốt.

- Lomexin là một chất kháng nấm phổ rộng, cho tác động kìm sự phát triển và diệt nấm trên các dermatophytes (là tác nhân gây hầu hết các bệnh nhiễm vi nấm trên da và niêm mạc), các loại nấm men gây bệnh, nấm mốc và nấm lưỡng hình.

Thử nghiệm in vitro và in vivo cho thấy Lomexin có tác động chống lại các loại vi nấm sau :

Trichophyton mentagrophytes, T. verrucosum, T. rubrum, T. tonsurans, T. terrestre ; Microsporum canis, M. gypserum, M. audouinii, M. fulvum, M. cookei ; Epidermophyton floccosum ; Candida albicans ; Cryptococcus neoformans ; Geotrichum candidum ; Torulopsis glabrata, Sporotrichum schenckli, Aspergillus niger, A. fumigatus, A. flavus, Penicillium crysogenum.

- Ngoài ra, Lomexin còn có tác động chống lại các vi khuẩn Gram dương (Staphylococcus, Streptococcus). Vì vậy được chỉ định trong trường hợp nhiễm nấm có kèm bội nhiễm.

Khác với cơ chế tác động của các kháng sinh, cơ chế tác động kháng khuẩn của Lomexin được thể hiện trên nhiều mức khác nhau : trên màng tế bào vi khuẩn (làm tăng tính thấm), trên các plasmide (ức chế tiến trình oxy hóa ở ti lạp thể), trên nhân (ức chế sự tổng hợp ARN).

- Lomexin cũng có hoạt tính chống Trichomonas vaginalis, cả in vitro và in vivo.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu dược động học trên phụ nữ và trên động vật đã chứng tỏ rằng hấp thu qua da rất thấp.

## AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

DL<sub>50</sub> ở chuột :

- đường uống > 3000 mg/kg.

- tiêm trong phúc mạc = 1276 mg/kg (chuột đực) và 1265 mg/kg (chuột cái).

DL<sub>50</sub> ở chuột cống :

- đường uống > 3000 mg/kg,

- tiêm dưới da > 750 mg/kg,

- tiêm trong phúc mạc = 440 mg/kg (chuột đực) và 309 mg/kg (chuột cái).

Độc tính trường diễn : sau khi cho dùng các liều 40, 80 và 160 mg/kg/ngày trong 6 tháng, ở chuột cống và chó, fenticonazole nitrate được dung nạp tốt. Tuy nhiên có phát hiện có một độc tính nhẹ là gây tăng trọng lượng của gan đối với liều 160 mg/kg ở chuột cống, nhưng không gây

ảnh hưởng gì về mô bệnh học. Ở chó, hiện tượng này cũng được phát hiện đối với liều 80 và 160 mg/kg, đồng thời cũng có tăng thoáng qua SGPT huyết thanh.

Fenticonazole nitrate không ảnh hưởng đến chức năng sinh dục của cả hai giới tính, và không điều chỉnh khả năng sinh sản ở động vật thử nghiệm. Fenticonazole nitrate không gây quái thai ở chuột cống và ở thỏ, và không gây đột biến trên 6 thử nghiệm về khả năng gây đột biến.

Các kết quả tốt đã được ghi nhận khi làm các thử nghiệm về khả năng dung nạp của thuốc trên lợn, thỏ và heo con (da của các động vật này tương tự da người về mặt hình thái, chức năng và mức độ nhạy cảm với những tác nhân gây kích ứng). Không có phản ứng nào về nhạy cảm, độc tính trên da hay dị ứng với ánh sáng... được ghi nhận đối với fenticonazole nitrate.

### **CHỈ ĐỊNH**

Lomexin kem bôi ngoài da :

- Bệnh nấm ngoài da do Dermatophytes (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum) ở các vị trí khác nhau như : nấm da đầu, nấm da thân, nấm da đùi, nấm da chân (bệnh chân lực sĩ), nấm bàn tay, nấm ở mặt, nấm râu, nấm móng.
- Bệnh vi nấm Candida ngoài da (hăm da, chốc mép, nhiễm nấm Candida ở mặt, nhiễm vi nấm Candida vùng tả lót, tầng sinh môn và vùng bìu), viêm quy đầu, viêm bao quy đầu, viêm móng và viêm quanh móng.
- Lang ben (do Pytirosporum orbiculare và P. ovale).
- Bệnh nấm tai (do Candida hay các loại nấm mốc) chỉ dùng khi có tổn thương ở màng nhĩ.
- Bệnh nấm do Corynebacterium minutissimum.
- Bệnh nấm có bội nhiễm vi khuẩn (gây bởi vi khuẩn Gram dương).

Lomexin thuốc trứng 200 mg :

- Bệnh vi nấm Candida sinh dục (viêm âm hộ - âm đạo, viêm cổ tử cung, fluor nhiễm khuẩn).

Lomexin T thuốc trứng 1000 mg :

- Nhiễm Trichomonas âm đạo.
- Nhiễm trùng âm đạo dạng hỗn hợp do Trichomonas và vi nấm Candida albicans.
- Bệnh vi nấm Candida ở niêm mạc âm đạo (viêm âm hộ - âm đạo, viêm cổ tử cung, fluor nhiễm khuẩn).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Bệnh do vi nấm Candida : khi làm vệ sinh nên sử dụng loại xà phòng có pH trung tính hoặc kiềm (do pH acid tạo thuận lợi cho vi nấm Candida phát triển).

### **LÚC CÓ THAI**

Mặc dầu sự hấp thu qua da và qua âm đạo rất kém nhưng không nên sử dụng chế phẩm này trong thai kỳ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Do fenticonazole hấp thu rất thấp qua da nên không gây tác dụng toàn thân. Tuy nhiên, nếu bôi thuốc lên vùng da bị chảy máu, lên diện tích rộng, ở trẻ sơ sinh nhất là ở những vùng da có nếp gấp, cũng nên lưu ý đến khả năng này.

- Rất hiếm khi xảy ra các biểu hiện không dung nạp tại chỗ, như cảm giác nóng rát nhẹ, ngứa, ban đỏ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lomexin kem bôi ngoài da :

Bôi thuốc sau khi đã rửa sạch và lau khô sang thương. Khi bôi thuốc, nên thoa nhẹ và đều.

Thường có thể bôi thuốc mỗi ngày 1 lần là đủ. Trường hợp nhiễm trùng nặng, có thể bôi thuốc 2 lần/ngày.

Thời gian điều trị thay đổi theo mầm bệnh và vị trí của sang thương :

- Bệnh vi nấm Candida :

- hăm kẽ : 2 đến 3 tuần,

- viêm móng và viêm quanh móng : 2 tháng.

- Bệnh do vi nấm dermatophytes :

- herpes loang vòng và hăm ở các vùng da có nếp gấp : 2 đến 4 tuần,

- bệnh chân lực sĩ : 3 đến 6 tuần.

- Lang ben : 2 đến 4 tuần.

Lomexin thuốc trứng 200 mg :

Đặt 1 viên Lomexin 200 mg trước khi đi ngủ trong 3 ngày liên tiếp tùy theo mức độ nhiễm vi nấm.

Nên đặt thuốc sâu trong âm đạo và đẩy sâu đến vòm âm đạo.

Lomexin T thuốc trứng 1000 mg :

- Nhiễm Trichomonas âm đạo và nhiễm trùng âm đạo dạng hỗn hợp (Trichomonas + Candida) :  
đặt 1 viên Lomexin T 1000 mg, nếu cần có thể đặt thêm 1 viên sau 24 giờ.

- Bệnh vi nấm Candida ở niêm mạc âm đạo : liều duy nhất 1 viên Lomexin T 1000 mg, đặt vào buổi tối. Nếu các triệu chứng vẫn còn, có thể dùng tiếp thêm một liều nữa cách sau 3 ngày.

Nên đặt thuốc sâu trong âm đạo và đẩy sâu đến vòm âm đạo.

## **305. LOPID**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Viên nang 300 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

Viên nén 600 mg : vỉ 10 viên, hộp 6 vỉ - Bảng B.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Gemfibrozil	300 mg

cho 1 viên	
Gemfibrozil	600 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc điều trị rối loạn lipide máu thuộc nhóm fibrate.

Cơ chế tác động :

- Giảm tổng hợp VLDL (triglycéride) ở gan do ức chế sự tiêu mỡ ở ngoại biên (giảm các acide béo có sẵn) và giảm sự sát nhập các acide béo có chuỗi dài. Việc giảm sự tổng hợp các VLDL sẽ làm giảm sự hình thành các LDL (cholestérol gây xơ vữa động mạch) trong đó có chất đánh dấu là apoprotéine B được ghi nhận giảm nhiều trong huyết tương ;
  - Tăng các HDL có liên quan đến việc tăng sự thoái biến các VLDL và tăng sự tổng hợp các apoprotéine A<sub>I</sub> và A<sub>II</sub>. Sự thanh lọc cholestérol ở gan và sự đào thải qua mật được tăng lên.
- Ở người, gemfibrozil được cho thấy có hiệu quả khi dùng liều duy nhất mỗi ngày.

Thuốc có tác động lên sự kết dính và kết tập tiểu cầu, được chứng minh trên thú vật cũng như qua các khảo sát lâm sàng trên người.

Ở người, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng dùng Lopid với liều duy nhất mỗi ngày 900 mg sẽ có hiệu quả :

- Giảm rất nhanh hàm lượng của các triglycéride ;
- Giảm cholestérol toàn phần ;
- Giảm cholestérol LDL ;
- Tăng cholestérol HDL ;
- Cải thiện sự phân bố của cholestérol trong huyết tương bằng cách làm giảm sự tương quan VLDL + LDL / HDL (tương quan này tăng trong bệnh lý tăng lipide huyết gây xơ vữa động mạch).

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

- Lopid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống thuốc.

- Đạt nồng độ tối đa trong máu từ 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc.

Thời gian bán hủy trong huyết tương :

- Hàm lượng trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều dùng. Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 1 giờ 30. Không phát hiện có sự tích lũy thuốc khi điều trị dài hạn bằng Lopid.

Chuyển hóa và bài tiết :

- Gemfibrozil được chuyển hóa chủ yếu qua gan.

- Bài tiết dưới dạng liên hợp và hoạt chất không bị biến đổi. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu (70%). Gắn kết với protéine trong khoảng 97%.

### **CHỈ ĐỊNH**

1. Lopid được chỉ định ngăn ngừa nguyên phát **bệnh mạch vành** và **nhồi máu cơ tim** ở bệnh nhân tăng cholestérol máu, rối loạn lipide máu hỗn hợp, tăng triglycéride máu tương ứng type IIa, IIb và IV theo xếp loại của Fredrickson.

2. Điều trị những rối loạn lipide máu khác :

- Type III và V.

- Kèm với tiểu đường.

- Kèm với u vàng.

Lopid được chỉ định như một điều trị bổ sung vào chế độ ăn nhằm làm giảm nguy cơ mắc **bệnh mạch vành** ở bệnh nhân nhóm IIb có 3 rối loạn : HDL cholestérol thấp, LDL cholestérol và triglycéride cao, và không có tiền căn hoặc triệu chứng bệnh mạch vành, khi các bệnh nhân này có đáp ứng không đầy đủ với việc giảm cân, với điều trị bằng chế độ ăn, vận động và các dược chất khác có tác dụng làm giảm LDL cholestérol và tăng HDL cholestérol.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn chức năng gan thận nặng.

Tăng mẫn cảm với Lopid.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tính an toàn và hiệu quả của Lopid đối với trẻ em chưa được công nhận.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Lopid có thể làm tăng bài tiết cholestérol vào trong mật, dễ tạo sỏi túi mật. Nếu nghi ngờ có sỏi đường mật, cần làm các xét nghiệm về túi mật. Nên ngưng dùng Lopid nếu tìm thấy sỏi mật.

Phối hợp sử dụng cùng lúc Lopid và Lovastatin có thể gây viêm cơ nặng với sự gia tăng créatinine kinase và tiểu myoglobine.

### **LÚC CÓ THAI**

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc nghi có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không dùng cho phụ nữ nuôi con bằng sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Lưu ý khi sử dụng thuốc kháng đông và Lopid cùng lúc, nên giảm liều thuốc kháng đông và duy trì thời gian prothrombine ở mức mong muốn để tránh biến chứng xuất huyết.

Khi sử dụng Lopid và Lovastatin cùng lúc, một số hiếm trường hợp có thể gây viêm cơ nặng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ít xảy ra, không vượt quá 1,3% số bệnh nhân (trong các thử nghiệm lâm sàng).

Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, nôn, khó tiêu.

Phản ứng dị ứng da.

Tăng transaminase và bilirubine. Nên theo dõi chức năng gan khi sử dụng Lopid. Những rối loạn này sẽ hết dần khi ngưng dùng Lopid.

Giảm nhẹ hémoglobine, hématocrite và bạch cầu vào giai đoạn đầu khi sử dụng Lopid, rất hiếm xảy ra thiếu máu nặng, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu nặng và suy tủy. Nên kiểm tra công thức máu định kỳ trong 12 tháng đầu điều trị với Lopid.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

900 - 1200 mg, chia làm 2 lần trong ngày ; uống thuốc nửa giờ trước bữa ăn sáng và tối.

## **306. LOPRIL**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

viên nén để bẻ 25 mg : hộp 30 viên.

viên nén để bẻ 50 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Captopril	25 mg
(Lactose)	

cho 1 viên	
Captopril	50 mg
(Lactose)	



## DƯỢC LỰC

Thuốc ức chế men chuyển angiotensine.

Captopril là thuốc ức chế men chuyển angiotensine I thành angiotensine II, chất gây co mạch đồng thời kích thích sự bài tiết aldostérone ở vỏ thượng thận.

Kết quả là :

- giảm bài tiết aldostérone,
- tăng hoạt động của rénine trong huyết tương, aldostérone không còn đóng vai trò kiểm tra ngược âm tính,
- giảm sự đề kháng ngoại vi toàn phần với tác động chọn lọc trên cơ và trên thận, do đó không gây giữ muối nước hoặc nhịp tim nhanh phản xạ trong điều trị lâu dài.

Tác động hạ huyết áp của captopril cũng được thể hiện ở những bệnh nhân có nồng độ rénine thấp hoặc bình thường.

Đặc tính của tác động hạ huyết áp :

Captopril có hiệu lực ở mọi giai đoạn của cao huyết áp : nhẹ, vừa và nặng ; Captopril được ghi nhận làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương, ở tư thế nằm và tư thế đứng.

Tác động hạ huyết áp có được sau khi uống thuốc 15 phút và có hiệu lực tối đa sau khi uống thuốc từ 1 đến 1 giờ 30 phút. Thời gian tác động tùy thuộc vào liều, thường từ 6 đến 12 giờ. Ở những bệnh nhân có đáp ứng, huyết áp được trở lại bình thường sau 15 ngày điều trị, và duy trì ở mức ổn định không tái lại.

Khi ngưng thuốc không xảy ra hiện tượng huyết áp tăng vọt trở lại.

Điều trị cao huyết áp động mạch bằng captopril sẽ cải thiện sự giãn động mạch cũng như là giảm phì đại tâm thất trái.

Trong trường hợp cần thiết, có thể phối hợp với thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ có tác dụng hiệp đồng. Ngoài ra, phối hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc lợi tiểu nhóm thiazide sẽ giảm nguy cơ hạ kali huyết so với khi chỉ dùng một mình thuốc lợi tiểu.

Cơ chế tác động trên huyết động ở bệnh nhân suy tim :

Captopril giảm công suất của tim :

- do tác động làm giãn tĩnh mạch, do điều chỉnh sự chuyển hóa của prostaglandine : giảm tiền gánh ;
- do giảm sự đề kháng ngoại vi toàn phần : giảm hậu gánh.

Các nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân suy tim cho thấy rằng :

- giảm áp lực đổ đầy thất trái và phải,
- giảm sự đề kháng ngoại vi toàn phần,
- tăng lưu lượng tim và cải thiện chỉ số tim,
- tăng lưu lượng máu đến cơ.

Các nghiệm pháp gắng sức cũng được cải thiện.

Các đặc tính trong điều trị sau nhồi máu cơ tim :

Ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim với rối loạn chức năng thất trái (phân suất phun dưới 40%), điều trị bằng captopril trên một số lớn bệnh nhân đã chứng minh :

- giảm tử vong nói chung,
- giảm tử vong do nguồn gốc tim mạch,
- giảm tái phát nhồi máu cơ tim,
- giảm tiến triển bệnh sang suy tim,
- giảm khả năng phải nhập viện do suy tim (nghiên cứu SAVE).

Captopril có tác dụng hiệp đồng với các trị liệu nhồi máu cơ tim khác, cải thiện tỉ lệ tử vong và giảm tái phát nhồi máu.

Captopril có tác dụng ở mọi độ tuổi, giới tính, vị trí bị nhồi máu, và có thể phối hợp thêm với một trị liệu sau nhồi máu cơ tim khác (tan cục huyết khối, chẹn beta, aspirine).

Các đặc tính trong điều trị bệnh thận do tiểu đường :

Một số thí nghiệm so sánh với placebo cho thấy rằng điều trị bằng captopril cho bệnh nhân tiểu đường lệ thuộc insuline, có protéine niệu, có cao huyết áp hoặc không, có créatinine huyết dưới 25 mg/l sẽ làm giảm 51% nguy cơ tăng gấp đôi créatinine huyết và giảm 51% tỉ lệ tử vong và lọc thận nhân tạo - thay thận.

Tác dụng trên thận không chỉ có liên quan đến tác dụng hạ huyết áp, mà còn do một tác dụng bảo vệ thận hoàn toàn độc lập với việc hạ huyết áp động mạch.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Captopril được hấp thu nhanh qua đường uống (đỉnh hấp thu trong máu đạt được trong giờ đầu tiên).

Tỉ lệ hấp thu chiếm 75% liều dùng và giảm từ 30 đến 35% khi dùng chung với thức ăn, tuy nhiên không ảnh hưởng gì đến tác dụng điều trị.

Có 30% gắn với albumine huyết tương. Thời gian bán hủy đào thải của phần captopril không bị biến đổi khoảng 2 giờ.

Có 95% captopril bị đào thải qua nước tiểu (trong đó 40 đến 50 dưới dạng không bị biến đổi).

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ captopril trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân có thanh thải créatinine  $\leq 40$  ml/phút ; thời gian bán hủy có thể tăng đến 30 giờ.

Captopril qua được nhau thai.

Một lượng rất nhỏ captopril được bài tiết qua sữa mẹ (xem Lúc có thai).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Huyết áp cao.
- Suy tim sung huyết.
- Trong giai đoạn sau nhồi máu ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái và không có dấu hiệu lâm sàng suy tim. Điều trị lâu dài bằng captopril giúp bệnh nhân cải thiện sự sống còn, giảm nguy cơ tái phát nhồi máu cơ tim cũng như giảm nguy cơ tiến đến suy tim.
- Bệnh thận do tiểu đường phụ thuộc insuline có tăng protéine niệu. Điều trị dài hạn sẽ giảm

tổn thương ở thận.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với captopril.
- Tiền sử bị phù mạch (phù Quincke) do dùng thuốc ức chế men chuyển.

Tương đối :

- Phối hợp với thuốc lợi tiểu tăng kali huyết, muối kali và lithium : xem Tương tác thuốc.
- Hẹp động mạch thận hai bên hoặc chỉ còn duy nhất một quả thận làm việc.
- Tăng kali huyết.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cơ địa bị suy giảm miễn dịch : nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt.

Các thuốc ức chế men chuyển trong đó có captopril đôi khi ngoại lệ có thể gây mất bạch cầu hạt và/hoặc gây suy tủy khi chúng được sử dụng :

- ở liều cao (> 150 mg/ngày),
- ở bệnh nhân suy thận phối hợp với các bệnh hệ thống (bệnh collagène như lupus ban đỏ rải rác hoặc bệnh xơ cứng bì), được điều trị bằng thuốc làm giảm miễn dịch và/hoặc những thuốc có khả năng gây giảm bạch cầu. Trường hợp phối hợp nhiều loại thuốc, cần theo dõi sát mức độ dung nạp ở máu và ở thận.

Việc chấp hành tốt các chế độ liều lượng khuyến cáo có thể ngăn ngừa xảy ra các tai biến trên (không vượt quá liều captopril 150 mg/ngày). Tuy nhiên, nếu sử dụng thuốc ức chế men chuyển trên nhóm bệnh nhân này, cần cân nhắc kỹ giữa hiệu quả điều trị và các nguy cơ.

Phù mạch (phù Quincke) :

Phù mạch ở mặt, đầu chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đôi khi cũng được ghi nhận trong một số hiếm trường hợp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, kể cả captopril. Trong những trường hợp này, phải ngưng ngay captopril và theo dõi bệnh nhân cho đến khi hết hẳn phù. Nếu chỉ bị phù ở mặt và lưỡi, có thể tự khỏi không cần phải điều trị, có thể dùng các thuốc kháng histamine để làm dịu các triệu chứng.

Nếu phù mạch phối hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Nếu phù sang đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây nghẹt thở, cần phải được xử lý ngay lập tức bằng cách tiêm dưới da dung dịch adrénaline 1<sup>o</sup>/oo (0,3 ml đến 0,5 ml) và áp dụng các biện pháp cấp cứu thích hợp.

Không được tiếp tục kê toa thuốc ức chế men chuyển ở những bệnh nhân này (xem Chống chỉ định).

Bệnh nhân đã có tiền sử bị phù Quincke không liên quan đến việc dùng thuốc ức chế men chuyển cũng có nguy cơ cao khi dùng loại thuốc này.

Lọc máu :

Các phản ứng giống phản vệ (phù lưỡi và môi với khó thở và giảm huyết áp) cũng được ghi nhận

khi làm thẩm phân có dùng màng có tính thẩm cao (polyacrylonitrile) ở những bệnh được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển. Nên tránh phối hợp này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển, có đặc tính dai dẳng và khỏi khi ngưng thuốc. Nguyên nhân do thuốc có thể được nghĩ đến, tuy nhiên nếu việc điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển là cần thiết, có thể duy trì điều trị.

- Trẻ em : hiệu lực và mức độ dung nạp của captopril ở trẻ em chưa được thiết lập bằng các nghiên cứu có kiểm soát. Tuy nhiên, captopril vẫn được sử dụng để điều trị bệnh tim mạch ở trẻ em. Nên bắt đầu điều trị ở bệnh viện.

- Trường hợp suy tim, mất muối-nước, v.v. : nguy cơ bị hạ huyết áp và/hoặc suy thận.

Có sự kích thích hệ thống rénine-angiotensine-aldostérone đã được ghi nhận, đặc biệt ở bệnh nhân bị mất muối-nước quan trọng (ăn kiêng theo chế độ không có muối hoặc điều trị kéo dài bằng thuốc lợi tiểu), ở bệnh nhân có huyết áp động mạch ban đầu thấp, trường hợp bị hẹp động mạch thận, suy tim sung huyết hoặc xơ gan cổ trướng phù báng.

Thuốc ức chế men chuyển có thể phong bế hệ thống này, nhất là trong lần sử dụng đầu tiên và trong hai tuần lễ đầu điều trị, có thể gây ra tụt huyết áp đột ngột và/hoặc, mặc dù rất hiếm và thời hạn thay đổi, tăng créatinine huyết tương gây suy thận chức năng đôi khi cấp tính.

Trong những trường hợp nêu trên, cần bắt đầu điều trị với liều thấp và tăng từ từ.

- Người già : cần đánh giá chức năng thận và kali huyết trước khi bắt đầu điều trị (xem Liều lượng và Cách dùng). Liều ban đầu được điều chỉnh lại sau đó tùy theo đáp ứng về huyết áp, nhất là trong trường hợp mất muối-nước, nhằm tránh tụt huyết áp có thể xảy ra đột ngột.

- Trường hợp suy thận (thanh thải créatinine dưới 40 ml/phút) : giảm liều. Ở những bệnh nhân này và ở những bệnh nhân bị bệnh cầu thận, nên theo dõi định kỳ kali và créatinine (xem Liều lượng và Cách dùng).

- Bệnh nhân bị xơ vữa động mạch : do nguy cơ bị hạ huyết áp có thể xảy ra trên tất cả bệnh nhân, cần phải đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc suy tuần hoàn não, bằng cách bắt đầu điều trị ở liều thấp.

- Bệnh nhân bị cao huyết áp do thận : nguyên tắc điều trị cao huyết áp do thận là vấn đề tái tưới máu thận (tái tạo mạch máu thận). Tuy nhiên, dùng Lopril có thể có ích cho những bệnh nhân này trong thời gian chờ đợi phẫu thuật điều chỉnh hoặc trường hợp không thể phẫu thuật được. Khi điều trị phải dùng liều ban đầu thấp và theo dõi chức năng thận cũng như kali huyết, một vài bệnh nhân có thể bị suy thận chức năng, tuy nhiên sẽ hồi phục lại khi ngưng điều trị.

- Bệnh nhân suy tim nặng (giai đoạn IV) hoặc đái tháo đường lệ thuộc insuline (có khuynh hướng tăng kali huyết) : khi điều trị phải được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng và liều ban đầu phải thấp.

- Bệnh nhân cao huyết áp với suy mạch vành : không ngưng thuốc chẹn bêta ; phối hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc chẹn bêta.

- Ghép thận hoặc thẩm phân máu :

Thiếu máu với giảm hàm lượng hémoglobine đã được ghi nhận. Tác dụng này dường như không phụ thuộc vào liều lượng nhưng có liên quan đến cơ chế tác động của các thuốc ức chế men chuyển.

Việc giảm này ở mức độ trung bình, xảy ra trong thời hạn khoảng 1 đến 6 tháng, sau đó ở mức ổn định. Sẽ khỏi sau khi ngưng điều trị. Việc điều trị có thể được áp dụng nhưng cần phải kiểm tra máu thường xuyên.

- Can thiệp phẫu thuật : trường hợp có dùng thuốc gây vô cảm, và thường xảy ra hơn khi sử dụng các loại thuốc gây vô cảm có tiềm năng hạ huyết áp, thuốc ức chế men chuyển sẽ làm tụt huyết áp. Nên ngưng điều trị một ngày trước khi phẫu thuật nếu có thể.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trên thú vật cho thấy không có tác dụng gây quái thai, nhưng có độc tính trên phôi thai của nhiều loài.

Ở phụ nữ có thai được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển :

- chưa có nghiên cứu dịch tễ học rộng rãi ;

- một vài quan sát riêng rẽ ở phụ nữ có thai trong ba tháng đầu cho thấy rằng nói chung có thể bảo đảm về phương diện không gây quái thai ngoại trừ một vài trường hợp dị dạng vòm sọ có liên quan đến việc dùng lâu dài thuốc ức chế men chuyển trong thời gian mang thai.

- dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối, và nhất là nếu tiếp tục cho đến khi sinh, dễ có nguy cơ gây tổn thương thận có thể gây giảm chức năng thận của bào thai với đôi khi bị thiếu ối, suy thận ở trẻ sơ sinh, với hạ huyết áp và tăng kali huyết, thậm chí vô niệu (có hồi phục hoặc không).

Từ đó kết luận rằng :

Nguy cơ dị dạng, nếu có, rất thấp. Không cần thiết phải phá thai khi tình cờ phát hiện có thai trong khi đang điều trị. Tuy nhiên cần siêu âm để kiểm tra vòm sọ.

Ngược lại, nếu phát hiện có thai khi đang điều trị bằng Lopril, cần ngưng ngay thuốc này và trong suốt thai kỳ.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Một lượng nhỏ captopril (khoảng 1% so với nồng độ trong máu của người mẹ) được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó nên ngưng cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu tăng kali huyết (spironolactone, triamtérène, một mình hoặc phối hợp...) : tăng kali huyết (có thể gây tử vong), nhất là ở bệnh nhân suy thận (phối hợp tác động làm tăng kali huyết). Không phối hợp thuốc lợi tiểu tăng kali huyết với thuốc ức chế men chuyển, trừ trường hợp bệnh nhân bị hạ kali huyết.

- Lithium : tăng lithium huyết có thể đến ngưỡng gây độc (do giảm bài tiết lithium ở thận). Nếu

bắt buộc phải dùng thuốc ức chế men chuyển, cần theo dõi sát lithium huyết và điều chỉnh liều. Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc trị đái tháo đường (insuline, sulfamide hạ đường huyết) :

Tăng tác dụng hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insuline hoặc sulfamide hạ đường huyết. Hiếm khi xảy ra các biểu hiện khó chịu do hạ đường huyết (cải thiện sự dung nạp glucose do đó giảm nhu cầu insuline).

Tăng cường tự theo dõi đường huyết.

- Baclofène : tăng tác dụng hạ huyết áp.

Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu thấy cần.

- Thuốc lợi tiểu : nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp tính khi dùng thuốc ức chế men chuyển trường hợp bệnh nhân trước đó đã bị mất muối-nước.

Trong cao huyết áp động mạch, nếu việc điều trị bằng thuốc lợi tiểu trước đó gây mất muối-nước (đặc biệt ở bệnh nhân đã hoặc đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, hoặc theo chế độ ăn kiêng không có muối, hoặc ở bệnh nhân lọc thận nhân tạo), cần phải :

- hoặc ngưng thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển, và sau đó có thể dùng trở lại thuốc lợi tiểu hạ kali huyết nếu cần thiết,

- hoặc dùng liều ban đầu thấp thuốc ức chế men chuyển và tăng liều từ từ.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bắt đầu bằng liều rất thấp thuốc ức chế men chuyển, có thể sau đó giảm liều lợi tiểu hạ kali huyết dùng phối hợp.

Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chức năng thận (créatinine huyết) trong các tuần lễ đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc kháng viêm không stéroïde (do suy luận từ indométacine) : giảm tác dụng hạ huyết áp (do thuốc kháng viêm không stéroïde gây ức chế các prostaglandine có tác dụng giãn mạch và phénylbutazone gây giữ muối-nước).

- Thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine (ba vòng), thuốc an thần kinh : tăng tác dụng hạ huyết áp và nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (hiệp đồng tác dụng).

- Corticoïde, tétracosactide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoïde gây giữ muối-nước).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Về phương diện lâm sàng :

- Nhức đầu, suy nhược, cảm giác chóng mặt, rối loạn tính khí và/hoặc rối loạn giấc ngủ, vọp bẻ.

- Hạ huyết áp theo tư thế hoặc không (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Phát ban ngoài da.

- Đau bao tử, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, thay đổi vị giác.

- Ho khan được ghi nhận khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển. Ho có tính chất dai dẳng và sẽ khỏi khi ngưng điều trị. Nguyên nhân do thuốc phải được xét đến khi có những triệu chứng trên.

- Ngoại lệ : phù mạch (phù Quincke) : xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

Về phương diện sinh học :

- Tăng vừa phải urê và créatinine huyết tương, hồi phục khi ngưng điều trị. Việc tăng này thường gặp hơn ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận, cao huyết áp được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, bệnh nhân suy thận. Trường hợp bị bệnh cầu thận, dùng thuốc ức chế men chuyển có thể gây protéine niệu.

- Tăng kali huyết, thường là thoáng qua.

- Thiếu máu (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng) được ghi nhận khi dùng thuốc ức chế men chuyển trên những cơ địa đặc biệt (như ghép thận, lọc máu).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Cao huyết áp vô căn :**

**Bệnh nhân có thể tích máu bình thường :**

Liều thông thường : 50 mg/ngày, uống hai lần cách nhau 12 giờ.

Trong một vài trường hợp nặng : 150 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần, sau đó giảm từ từ liều này xuống.

**Bệnh nhân điều trị bằng thuốc lợi tiểu :** hoặc ngưng thuốc lợi tiểu trước đó 3 ngày và dùng trở lại sau đó nếu cần thiết, hoặc bắt đầu bằng liều 12,5 mg/ngày.

**Người già/Suy thận :**

Thanh thải créatinine > 41 ml/phút :

- Liều khởi đầu : 25 đến 50 mg/ngày.

- Liều tiếp theo : tối đa 150 mg/ngày (theo nguyên tắc).

Thanh thải créatinine từ 21 đến 40 ml/phút :

- Liều khởi đầu : 25 mg/ngày.

- Liều tiếp theo : tối đa 100 mg/ngày.

Thanh thải créatinine từ 11 đến 20 ml/phút :

- Liều khởi đầu : 12,5 mg/ngày.

- Liều tiếp theo : tối đa 75 mg/ngày.

Thanh thải créatinine < 10 ml/phút :

- Liều khởi đầu : 6,25 mg/ngày.

- Liều tiếp theo : tối đa 37,5 mg/ngày.

**Cao huyết áp do thận :** khởi đầu bằng liều 6,25 mg/ngày.

**Suy tim sung huyết :**

Liều khởi đầu : khởi đầu bằng liều 6,25 mg/ngày. Sau đó tăng dần liều hàng ngày từng nấc 12,5 mg, sau đó 25 mg.

Liều hiệu quả : 50 đến 100 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần. Theo dõi liều lượng sao cho HA tâm thu không < 90 mm. Đối với bệnh nhân suy tim đang điều trị bằng lợi tiểu, nên giảm liều còn phân nửa bằng cách cho 6,25 mg mỗi 2 ngày.

**Nhồi máu cơ tim cơn cấp :**

Điều trị càng sớm càng tốt trên những bệnh nhân có điều kiện huyết động học ổn định : cho 1 liều test đầu tiên 6,25 mg. Sau đó 2 giờ cho 12,5 mg và 12 giờ sau cho tiếp 25 mg.

Ngày sau : 100 mg chia làm 2 lần trong 4 tuần nếu tình trạng huyết động học cho phép. Sau đó đánh giá lại để tiếp tục điều trị.

**Điều trị sau nhồi máu cơ tim :** Nếu không đủ điều kiện thì điều trị từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 16 sau cơn nhồi máu.

Liều khởi đầu (ở bệnh viện) : 6,25 mg/ngày, sau đó là 12,5 mg x 3 lần/ngày trong vòng 2 ngày, sau đó là 25 mg x 3 lần/ngày nếu điều kiện huyết động học bệnh nhân (huyết áp) cho phép.

Liều thông thường (điều trị ở nhà) : 75 đến 150 mg/ngày, chia 2 đến 3 lần.

Nếu bị tụt huyết áp, ta nên giảm liều thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc dẫn mạch khác.

Có thể dùng captopril chung với các thuốc tan huyết khối, aspirine, ức chế beta.

**Bệnh thận do tiểu đường :** 50 đến 100 mg/ngày, chia làm 2 đến 3 lần.

**QUÁ LIỀU**

Thường xảy ra nhất khi bị quá liều là tụt huyết áp.

Khi huyết áp tụt nhiều, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm, đầu ở thấp, và truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương NaCl hay bằng bất cứ phương tiện nào khác để làm tăng thể tích máu lưu chuyển.

Captopril có thể thẩm tách được.

**307. LORADIL 10**

HIKMA

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 1 vỉ.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Loratadine	10 mg

**TÍNH CHẤT**

Loradil có hoạt chất loratadine là một thuốc kháng histamin mạnh có tác dụng dài, không làm buồn ngủ và có hiệu ứng kháng cholinergic không đáng kể.



Loratadine là chất đối kháng của thụ thể histamin H<sub>1</sub> chọn lọc, có ái lực cao với thụ thể histamin ngoại biên hơn là trung ương.

Loratadine khởi phát tác dụng nhanh và có hiệu lực kháng histamin kéo dài hơn 24 giờ, do đó chỉ cần dùng thuốc một lần mỗi ngày.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Loradil được dùng để điều chỉnh các rối loạn do histamin gây ra như làm dịu các triệu chứng của viêm mũi dị ứng (hắt hơi, sổ mũi, ngứa), cũng như viêm kết mạc dị ứng.

Loradil còn được dùng để làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng của mề đay và các rối loạn dị ứng da.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Loradil chống chỉ định trong những trường hợp có biểu hiện quá mẫn với thuốc.

#### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chưa xác định được tính an toàn và ảnh hưởng ở trẻ em dưới 2 tuổi và ở phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú. Trong những trường hợp này, chỉ nên dùng thuốc khi thật cần thiết.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không đáng kể, có thể so sánh như placebo, đặc biệt ở liều dưới 40 mg mỗi ngày.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thường dùng cho trẻ lớn và người lớn :

1 viên nén (10 mg) mỗi ngày.

#### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ. Có thể rửa dạ dày và dùng chất gây nôn.

## **308. LORATIN**

TENAMYD

c/o MEDIPLANTEX

c/o MEDIPHARCO

c/o CT DL TW2 - PHYTOPHARCO

viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 1 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Loratadine vi thể	10 mg
-------------------	-------

### **DƯỢC LỰC**

Loratadine là chất kháng histamine 3 vòng (tricyclic) mạnh, có tác dụng dài và hoạt tính đối kháng chọn lọc trên các thụ thể histamine H<sub>1</sub> ngoại vi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Loratadine viên được chỉ định làm giảm các triệu chứng thường kết hợp với viêm mũi dị ứng theo mùa, như hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa, kể cả ngứa mắt và nóng mắt.

Các triệu chứng và dấu hiệu của mày đay tự phát mãn tính và những rối loạn khác thuộc dị ứng ở da.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Những bệnh nhân có tăng cảm hoặc dị ứng với loratadine hay các thành phần tá dược khác của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Đối với bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, liều dùng lúc khởi đầu phải thấp hơn bình thường (5 mg loratadine, mỗi ngày một lần hoặc 10 mg, hai ngày một lần).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Tính an toàn của thuốc sử dụng trong thời kỳ thai nghén không được xác nhận. Do đó, loratadine chỉ được dùng cho phụ nữ đang mang thai nếu thật sự cần thiết.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Thuốc được bài tiết dễ dàng vào sữa mẹ. Do có tăng nguy cơ của thuốc kháng histamine đối với nhũ nhi, cần phải quyết định hoặc ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng thuốc sau khi đã cân nhắc kỹ tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Khi dùng loratadine với ketoconazole sẽ làm tăng nồng độ loratadine trong huyết tương nhưng không có các rối loạn đáng kể về lâm sàng và sinh hóa (kể cả điện tâm đồ).
- Dùng đồng thời với rượu, loratadine không có tác dụng mạnh như đo được ở các nghiên cứu tâm thần vận động.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Với liều dùng thông thường hàng ngày 10 mg, loratadine không có tác dụng an thần hoặc kháng cholinergic đáng kể. Tác dụng phụ có thể gặp là mệt, nhức đầu, buồn ngủ, khô miệng, rối loạn tiêu hóa.

Trong thời gian tiếp thị loratadine viên, hiếm khi có báo cáo viêm gan hay rụng tóc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 10 mg loratadine (1 viên), mỗi ngày một lần.

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi : 5-10 mg loratadine, mỗi ngày một lần.

Đối với bệnh nhân bị suy gan hay suy thận, liều dùng lúc khởi đầu phải thấp : 5 mg (nửa viên), mỗi ngày một lần, hoặc 10 mg (1 viên), hai ngày một lần.

### **QUÁ LIỀU**

Khi uống một lần 160 mg loratadine vẫn không có tác dụng ngoại ý nào xảy ra.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 30°C, ở nơi mát và khô.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

## **THUỐC VẦN M**

### **309. MAALOX**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén để nhai : hộp 40 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Aluminium hydroxyde	400 mg
Magnésium hydroxyde	400 mg
(Saccharose)	(150 mg)
(Hương liệu bạc hà dạng bột)	

### **DƯỢC LỰC**

Kháng acide :

- Bảo vệ niêm mạc thực quản - dạ dày - tá tràng.
- Không cản quang đối với tia X.

Nghiên cứu in vitro với đơn vị liều theo phương pháp Vatier :

- khả năng kháng acide tối đa trên lý thuyết là 82,05 mmol/viên

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng những cơn đau do bệnh thực quản - dạ dày - tá tràng.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Liên quan magnésium : suy thận nặng.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở người suy thận và thẩm phân mẫn tính, cần cân nhắc hàm lượng nhôm (nguy cơ bệnh não).

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có dữ liệu tin cậy về tác dụng gây quái thai ở súc vật.

Trên lâm sàng, hiện không có dữ liệu đầy đủ có liên quan để đánh giá tác dụng gây dị dạng hoặc độc hại đối với thai nhi của aluminium hay magnésium hydroxyde khi dùng cho phụ nữ trong thai kỳ.

Biết rằng thuốc được hấp thu yếu, chỉ nên xem xét việc sử dụng thuốc này cho phụ nữ mang thai nếu cần thiết.

Sự có mặt của các ion nhôm và magnésium có thể có tác động trên nhu động ruột :

- các muối nhôm gây táo bón nên có thể làm tăng thêm tình trạng táo bón thường thấy ở phụ nữ mang thai, đồng thời, với liều cao, có thể gây mất phosphore (trừ aluminium phosphate). Sự hấp thu ion nhôm được xem là tối thiểu và không có nguy cơ quá tải khi giới hạn liều dùng theo từng ngày và theo thời gian, nhưng sẽ có nguy cơ thật sự khi sử dụng không thận trọng, nhất là trong trường hợp mẹ bị suy thận : nguy cơ nhiễm độc nhôm cho thai nhi và trẻ sơ sinh.
- các muối magnésium có thể gây tiêu chảy : có nguy cơ tăng magne máu nếu dùng thuốc với liều cao và dài hạn.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc kháng acide tương tác với một số thuốc khác được hấp thu bằng đường uống :

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc chống lao (ethambutol, isoniazide), cycline, fluoroquinolone, lincosamide, kháng histamine H<sub>2</sub>, atenolol, métoprolol, propranolol, chloroquine, diflunisal, digoxine, diphosphonate, fluorure sodium, glucocorticoide (cụ thể là prednisolone và dexamethasone), indométacine, kétoconazole, lanzoprazole, thuốc an thần kinh nhóm phénothiazine, pénicillamine, phosphore, muối sắt, sparfloxacin : giảm sự hấp thu qua đường tiêu hóa của các thuốc trên.
- Kayexalate : giảm khả năng gắn kết của nhựa vào kali, với nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hóa ở người suy thận.

Nên sử dụng các thuốc kháng acide cách xa các thuốc trên (trên 2 giờ và, trên 4 giờ đối với fluoroquinolone).

Lưu ý khi phối hợp :

- Dẫn xuất salicylate : tăng bài tiết các salicylate ở thận do kiềm hóa nước tiểu.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến aluminium : mất phosphore khi điều trị lâu dài hay với liều cao.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 đến 2 viên vào lúc đau hoặc 1 giờ sau bữa ăn và trước khi ngủ, tối đa 6 lần mỗi ngày, ở người lớn.

### **BẢO QUẢN**

Tránh ẩm.

## **310. MADECASSOL**

ROCHE NICHOLAS (SERDEX DIVISION)

c/o MARKETING SANPROMEX

Kem bôi ngoài da 1% : tuýp 10 g, 25 g, 40 g.

Bột dùng ngoài da 2% : lọ 10 g, 20 g.

Viên nén 10 mg : hộp 25 viên.

Gạc tiệt trùng có tẩm thuốc 1% : miếng 10 cm x 10 cm, hộp 5 miếng.

### **THÀNH PHẦN**

cho 100 g kem	
Chiết xuất chuẩn độ Centella asiatica	1 g

cho 1 lọ bột 2 g	
Chiết xuất chuẩn độ Centella asiatica	40 mg

cho 1 lọ bột 10 g	
Chiết xuất chuẩn độ Centella asiatica	200 mg

cho 1 viên	
Chiết xuất chuẩn độ Centella asiatica	10 mg

cho 100 g Madecassol Tulgras	
Chiết xuất chuẩn độ Centella asiatica	1 g

## **DƯỢC LỰC**

Madecassol có tác động kích thích sinh tổng hợp collagen từ các nguyên bào sợi của thành tĩnh mạch và da người, do đó góp phần làm cho sự dinh dưỡng của mô liên kết được tốt nhất.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dạng kem, thuốc bột, băng đắp : Khi dùng tại chỗ, thành phần hoạt chất trong Madecassol sẽ thấm nhanh và rộng rãi (1-3 giờ).

## **CHỈ ĐỊNH**

### **Dạng kem, thuốc bột :**

Điều trị bổ sung trong điều chỉnh các yếu tố gây bệnh hay các yếu tố làm nặng thêm, trong điều trị tại chỗ sau khi đã tẩy rửa và sát trùng các vết loét chân có nguồn gốc tĩnh mạch. Điều trị bổ sung việc xoa nắn các vết sẹo sợi và sẹo tăng sinh. Điều trị hỗ trợ các vết mổ hoặc vết bỏng nhẹ có diện tích hẹp.

### **Băng đắp :**

Hỗ trợ cho điều trị tại chỗ các vết loét chân, vết mổ, vết chấn thương và vết bỏng nông, lan rộng.

### **Viên nén :**

Cải thiện các hiện tượng liên quan đến suy tĩnh mạch bạch huyết (chân nặng, đau, khó chịu khi nằm). Dùng trong các trường hợp rối loạn liên sẹo do khiếm khuyết (vết thương lâu lành) hoặc quá phát (sẹo tăng sinh, sẹo lồi).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhạy cảm với các thành phần của thuốc. Không dùng nhỏ mắt hay đắp mắt.

Dạng kem : Tránh dùng cho vết thương rỉ nước.

Dạng thuốc bột : Tránh dùng cho vết thương sâu.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Dạng kem, thuốc bột, băng đắp : ngứa, cảm giác nóng rát, chàm.

- Thuốc viên : rối loạn tiêu hóa nhẹ và thoáng qua như buồn nôn, đau thượng vị ; hiếm gặp : phản ứng dị ứng.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Dạng kem, thuốc bột :**

Rửa sạch và khử trùng vết thương trước khi dùng, thoa 1-2 lần/ngày.

### **Băng đắp :**

Thay băng mỗi ngày.

**Viên nén :**

Người lớn : Liều tấn công : 6 viên/ngày ; Liều duy trì : 3 viên/ngày.

Trẻ em trên 30 tháng tuổi : nửa liều người lớn.

## 311. MADIPLOT

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 30 viên.

viên nén 20 mg : vỉ 10 viên, hộp 30 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Manidipine chlorhydrate	10 mg

cho 1 viên	
Manidipine chlorhydrate	20 mg

**TÍNH CHẤT**

Manidipine chlorhydrate là một tác nhân làm hạ huyết áp đối kháng calci có tác dụng kéo dài.

Là dẫn xuất của 4-aryl-1,4-dihydropyridine với một chuỗi piperazinalkyl nhánh bên.

Manidipine cho một tác dụng hạ huyết áp kéo dài hữu hiệu bằng cách làm giãn mạch máu, chủ yếu do ức chế kênh calci.

Trong lâm sàng, Madiplot giúp kiểm soát tốt huyết áp với liều duy nhất trong ngày. Thuốc hữu hiệu trong điều trị cao huyết áp vô căn (mức độ nhẹ và trung bình), cao huyết áp với suy thận và cao huyết áp nặng.

**DƯỢC LỰC**

- Tác dụng hạ huyết áp của manidipine chlorhydrate là do tác động lên kênh calci phụ thuộc điện thế màng của cơ trơn mạch máu, ức chế dòng calci đi vào tế bào và làm giãn cơ trơn mạch máu, do đó làm giãn mạch.

- Manidipine chlorhydrate có ái lực cao với thụ thể của kênh calci phụ thuộc điện thế màng.

- Manidipine chlorhydrate có tính đặc hiệu cao đối với tiểu động mạch ngoại biên, làm giảm kháng lực mạch máu ngoại biên ở bệnh nhân cao huyết áp, rất ít gây tác dụng ức chế lên chức năng tim.
- Manidipine chlorhydrate còn có tác động làm giảm sự co mạch gây ra bởi ion  $K^+$ .
- Manidipine chlorhydrate có ái lực cao đối với mạch máu thận, làm giãn cả hai tiểu động mạch vào và ra của tiểu cầu thận.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Với liều duy nhất 20 mg manidipine uống sau mỗi buổi ăn sáng cho bệnh nhân cao huyết áp vô căn, sau 4 giờ nồng độ tối đa trong máu là  $7,1 \pm 3,5$  ng/ml. Nồng độ và thời gian này cũng gần tương tự ở bệnh nhân cao huyết áp vô căn bị suy thận.

Ở gan, manidipine được chuyển hóa lần lượt thành hợp chất pyridine và diphenylmethane không có hoạt tính. Thuốc được đào thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ và không có sự tích tụ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hay suy thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ngưng đột ngột thuốc đối kháng calci sẽ làm tăng các triệu chứng. Do đó nếu cần thiết phải ngưng manidipine, phải giảm liều dần dần và phải theo dõi kỹ càng và tuân theo sự chỉ dẫn của bác sĩ.

Madiplot hiếm khi gây giảm huyết áp quá độ. Trong trường hợp đó, cần thực hiện giảm liều, ngưng thuốc hay những biện pháp khác.

Do những triệu chứng như chóng mặt có thể xảy ra do hạ huyết áp, bệnh nhân cần phải được lưu ý khi uống thuốc đặc biệt khi làm việc trên những nơi cao hay khi thao tác máy, lái xe.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Người lớn tuổi : Để tránh tình trạng hạ huyết áp quá mức thường thấy ở người lớn tuổi, nên sử dụng với liều khởi đầu thấp và theo dõi chặt chẽ huyết áp trong thời gian điều trị.

Ở trẻ em : Chưa có nghiên cứu lâm sàng về tính an toàn của thuốc trên trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI**

Madiplot được báo cáo rằng làm kéo dài thời kỳ thai nghén và thời gian sanh đẻ ở thú vật thí nghiệm. Do đó cần tránh dùng thuốc cho phụ nữ có thai hay nghi ngờ là có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc được báo cáo là có thể qua được sữa mẹ ở thú vật thí nghiệm. Tránh dùng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú. Nếu bắt buộc phải dùng thuốc, cần khuyên ngưng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vì Madiplot có thể tăng cường tác động của những thuốc hạ huyết áp khác nên cần phải thận trọng khi phối hợp.

Giống như những chất đối kháng calci khác (nifédipine), manidipine có thể làm tăng nồng độ



digoxine trong máu.

Tác động của các thuốc ức chế dòng calci được báo cáo là sẽ được gia tăng khi dùng chung với cimétidine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trên gan : Do thuốc có thể làm tăng SGOT, SGPT, g-GTP, LDH và ALP, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận và kiểm tra các chỉ số nói trên. Nếu có những dấu hiệu bất thường, cần ngưng thuốc hay áp dụng những biện pháp thích hợp.

Trên thận : Hiếm khi gây tăng BUN hay créatinine huyết thanh. Nếu có những dấu hiệu bất thường, cần ngưng thuốc hay áp dụng những biện pháp thích hợp.

Trên máu : Hiếm khi gây giảm bạch cầu. Nếu có những dấu hiệu bất thường, cần ngưng thuốc hay áp dụng những biện pháp thích hợp.

Tim mạch : Hiếm khi gây những cơn nóng bừng mặt, nóng người, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, sung huyết kết mạc.

Tâm thần kinh : Đôi khi có thể bị chóng mặt, chóng mặt khi đứng lên, nhức đầu, nhức đầu âm ỉ, buồn ngủ hay có cảm giác bị tê người.

Tiêu hóa : Đôi khi có thể bị buồn nôn, ói mửa, khó chịu ở dạ dày, đau bụng lan tỏa, táo bón, hay khô miệng.

Các tác dụng phụ khác : Đôi khi có thể bị tình trạng bất ổn, yếu ớt, phù nề, tiểu gắt hay tăng toàn bộ cholestérol huyết thanh, acide urique hay triglycéride.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thông thường dùng cho người lớn một liều duy nhất 10 - 20 mg manidipine chlorhydrate, uống thuốc mỗi ngày sau bữa ăn sáng, ở người lớn tuổi có thể khởi đầu với liều 5 mg.

Liều thông thường dùng cho người lớn có thể tăng dần nếu cần thiết, liều trung bình như sau :

- Madiplot 10 : 1 - 2 viên/ngày, uống sau bữa ăn sáng.
- Madiplot 20 : 1/2 - 1 viên/ngày, uống sau bữa ăn sáng

## **312. MADOPAR – MODOPAR**

HOFFMANN - LA ROCHE

viên nén 250 mg : hộp 100 viên.

viên nang phóng thích chậm 125 mg : hộp 100 viên.

viên nang 250 mg : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên nén (Madopar)	
Levodopa	100 mg
Benserazide chlorhydrate tính theo benserazide	25 mg

cho 1 viên nang phóng thích chậm (Madopar HBS)	
Levodopa	100 mg
Benserazide chlorhydrate tính theo benserazide	25 mg

cho 1 viên nang (Modopar)	
Levodopa	200 mg
Benserazide chlorhydrate tính theo benserazide	50 mg

## DƯỢC LỰC

Ở những hạch đáy thần kinh của bệnh nhân Parkinson, dopamine, chất dẫn truyền thần kinh ở não, không hiện diện đầy đủ số lượng. Liệu pháp thay thế dopamine dựa trên việc sử dụng chất levodopa ; đây là một tiền chất của dopamine vì chất dopamine có khả năng xuyên qua hàng rào máu-não rất hạn chế.

Sau khi uống, levodopa, nhanh chóng bị khử carboxyl (mất đi một phân tử CO<sub>2</sub>) để thành dopamine, ở ngoài não cũng như ở các vùng của não. Kết quả là hầu hết levodopa uống vào không đến được các hạch đáy thần kinh và dopamine sản xuất ở ngoại biên thường gây ra các hiệu quả không mong muốn. Do đó, điều mong mỏi là ngăn cản được phản ứng khử carboxyl ở ngoại não của levodopa. Điều này đáp ứng được nhờ vào việc sử dụng đồng thời hai chất levodopa và benserazide, một chất ức chế men gây nên phản ứng khử carboxyl ngoại biên. Modopar là sự kết hợp của hai chất này theo tỉ lệ 4:1. Kết hợp ở tỉ lệ này, trên các thử nghiệm lâm sàng đã chứng tỏ kết quả thích hợp nhất trong điều trị và kết quả này bằng như sử dụng levodopa đơn độc, liều cao.

Dạng thuốc Madopar HBS là một công thức đặc biệt phóng thích hoạt chất lâu dài ở dạ dày, nơi mà viên nang còn ở lại lâu chừng 3-6 giờ và do đó, Madopar HBS được sử dụng như là nguồn dự trữ của thuốc.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

Levodopa được hấp thu phần lớn ở phần trên của ruột non. Nồng độ huyết tương tối đa của levodopa đạt vào khoảng một giờ sau khi uống liều Madopar và Modopar dạng chuẩn. Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của levodopa từ liều Madopar và Modopar dạng chuẩn là 98%, biến động từ 74% đến 112%. Dạng viên nang và viên nén của Madopar và Modopar dạng chuẩn đều tương đương với nhau. Thức ăn làm giảm nồng độ và thời gian hấp thu levodopa. Nồng độ đỉnh levodopa huyết tương là 30% thấp hơn và xảy ra chậm hơn khi sử dụng Modopar dạng chuẩn sau bữa ăn tiêu chuẩn. Phạm vi hấp thu của levodopa bị giảm 15% do bởi sự gia tăng thời gian làm trống dạ dày.

Tính chất dược động học của Madopar HBS khác với tính chất dược động học của Madopar và Modopar dạng chuẩn (viên nang và viên nén). Các hoạt chất của Madopar HBS được phóng thích chậm trong dạ dày. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được 2-3 giờ sau khi uống và chỉ bằng 20-30% so với dạng liều chuẩn. Đường biểu diễn nồng độ huyết tương theo thời gian chứng tỏ thời lượng bán giá trị của Madopar HBS dài hơn thời lượng bán giá trị của Madopar và Modopar dạng chuẩn (thời lượng bán giá trị là khoảng thời gian mà các nồng độ huyết tương bằng hoặc cao hơn phân nửa nồng độ tối đa). Điều này chỉ rõ tính chất tác dụng chậm có kiểm soát của Madopar HBS. Độ khả dụng sinh học của Madopar HBS bằng 50-70% của Madopar và Modopar dạng chuẩn và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ huyết tương tối đa của levodopa không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nhưng xảy ra chậm hơn khoảng 5 giờ sau khi uống Madopar HBS.

Phân phối :

Levodopa xuyên qua hàng rào máu-não nhờ vào hệ vận chuyển có thể trung hòa. Levodopa không gắn kết với protein huyết tương và có thể tích phân phối là 57 lít.

Ngược lại levodopa, benserazide không xuyên qua hàng rào máu-não ở liều điều trị. Nó tập trung phần lớn ở thận, phổi, ruột non và gan.

Chuyển hóa :

Levodopa được chuyển hóa theo hai con đường chính là khử carboxyl (decarboxylation) và methyl-hóa (O-methylation) và hai đường phụ là chuyển amin (transamination) và oxy-hóa (oxidation).

Men Aromatic amino acid decarboxylase chuyển levodopa thành dopamine. Những sản phẩm cuối cùng của đường chuyển hóa này là homovanillic acid và dihydroxy phenylacetic acid.

Men catechol-O-methyltransferase chuyển levodopa thành 3-O-methyldopa. Chất chuyển hóa trong huyết tương chính có thời gian bán hủy ở giai đoạn thải trừ là 15-17 giờ và nó được tích lũy trong bệnh nhân đã sử dụng Modopar ở các liều điều trị.

Khi levodopa được uống chung với benserazide, phản ứng khử carboxyl ngoại biên của levodopa suy giảm đã được phản ánh bằng nồng độ trong huyết tương của levodopa và của 3-O-

methyldopa cao hơn và nồng độ trong huyết tương của catecholamine (dopamine và noradrenaline) và của phenolcarboxylic acid (homovanillic acid, dihydrophenylacetic acid) thấp hơn.

Benserazide bị hydroxy hóa trở thành trihydroxy benzylhydrazine trong niêm mạc ruột và ở gan.

Đào thải :

Với sự hiện diện của men decarboxylase ngoại biên ức chế levodopa, thời gian bán hủy của levodopa ở giai đoạn thải trừ khoảng 1.5 giờ. Thời gian bán hủy này dài hơn một ít (25%) ở bệnh nhân già mắc bệnh Parkinson. Độ thanh thải của levodopa từ huyết tương khoảng 430 ml/phút. Levodopa tìm được trong nước tiểu khoảng 7% liều đã sử dụng. Levodopa bị thải trừ nhờ vào sự chuyển hóa và các chất chuyển hóa của levodopa đều bị bài tiết trong nước tiểu. Benserazide hầu như hoàn toàn bị thải trừ nhờ chuyển hóa. Những chất chuyển hóa của benserazide phần lớn đều bị bài tiết trong nước tiểu và một phần nhỏ trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tất cả các dạng Parkinson ngoại trừ nguyên nhân do thuốc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được sử dụng ở bệnh nhân đã biết mẫn cảm với levodopa, benserazide hoặc các tá dược trong công thức bào chế.

Không được sử dụng kết hợp với các chất IMAO, ngoại trừ selegiline

Không được sử dụng cho bệnh nhân rối loạn chức năng mất bù trừ nội tiết, thận gan và tim, bệnh tâm thần với một phần rối loạn thần kinh hoặc bệnh thiên đầu thống (glaucoma) góc đóng. Không nên sử dụng ở bệnh nhân dưới 25 tuổi (hệ xương phải phát triển hoàn toàn).

Không được sử dụng ở phụ nữ mang thai, hay có khả năng thụ thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp. Nếu biết có thai khi đang sử dụng Modopar, phải ngưng thuốc tức thì.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra ở người có cơ địa nhạy cảm.

Nên thường xuyên đo nhãn áp ở bệnh nhân glaucoma góc mở bởi vì trên lý thuyết levodopa làm tăng nhãn áp.

Trong thời gian điều trị (ở liều ổn định), cần nên kiểm tra chức năng gan và công thức máu.

Bệnh nhân bị tiểu đường phải xét nghiệm đường huyết thường xuyên và liều lượng của thuốc trị bệnh tiểu đường phải được điều chỉnh cho phù hợp với nồng độ của đường huyết.

Modopar phải được ngưng từ 12 đến 24 giờ trước phẫu thuật có sử dụng thuốc gây mê toàn thân. Sau phẫu thuật có thể dùng trở lại Modopar, liều được tăng dần cho đến bằng với liều trước phẫu thuật.

Không được ngưng Modopar đột ngột. Ngưng đột ngột sẽ đưa đến hội chứng giống như an thần kinh ác tính (sốt cao, cứng cơ, có thể thay đổi trạng thái tâm lý và tăng creatinine

phosphokinase trong huyết tương). Hội chứng này đe dọa sinh mạng của bệnh nhân. Nếu xảy ra các dấu hiệu và triệu chứng như thế, bệnh nhân phải được bác sĩ theo dõi cẩn thận và được điều trị triệu chứng thích nghi. Nếu cần, bệnh nhân phải được điều trị tại bệnh viện. Bệnh nhân có thể được sử dụng lại Modopar sau khi đã được đánh giá chính xác.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tuyệt đối chống chỉ định ở phụ nữ có thai, hay có khả năng thụ thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp vì Modopar có thể gây tổn thương trên sự phát triển bộ xương của bào thai.

Vì người ta chưa biết benserazide có bài tiết qua sữa mẹ hay không, các bà mẹ đang điều trị bằng Modopar không nên cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc an thần kinh và thuốc hạ huyết áp có chứa reserpine gây ức chế tác dụng của Modopar.

Khi muốn sử dụng Modopar ở bệnh nhân đang điều trị bằng IMAO không chọn lọc, không thuận nghịch, cần phải có một khoảng cách ít nhất hai tuần từ khi ngưng IMAO đến khi bắt đầu điều trị bằng Modopar (xem thêm phần Chống chỉ định). Tuy nhiên, IMAO-B chọn lọc (như là moclobemide) có thể điều trị chung với Modopar và, theo như khuyến cáo, cần phải chỉnh liều levodopa tùy thuộc vào nhu cầu của cá nhân mỗi người bệnh về cả hai phương diện hiệu quả và dung nạp.

Sự phối hợp giữa IMAO-A và IMAO-B sẽ tương đương với IMAO không chọn lọc và do đó các chất này không nên sử dụng cùng một lúc với Modopar.

Modopar không được sử dụng đồng thời với các thuốc giống thần kinh giao cảm (như là epinephrine, norepinephrine, isoproterenol hoặc amphetamine, những chất này gây kích thích hệ thần kinh giao cảm) vì levodopa có thể làm tăng hiệu quả của các thuốc này. Nếu bắt buộc phải dùng cùng lúc với các thuốc này, cần phải theo dõi chặt chẽ hệ tim mạch và giảm liều các thuốc giống thần kinh giao cảm (sympathomimetic).

Dùng chung các thuốc kháng cholinergic (trihexyphenidyl) với Modopar (dạng chuẩn hoặc HBS), tính chất dược động học của levodopa không bị ảnh hưởng.

Dùng chung các thuốc chống toan (antacid) với Madopar HBS, vận tốc hấp thu levodopa bị giảm 32%.

Hiệu quả của Modopar không bị ảnh hưởng bởi các thuốc đa sinh tố có chứa vitamin B<sub>6</sub>.

Sử dụng kết hợp Modopar và các loại thuốc khác chống Parkinson (như chất chủ vận/kháng cholinergic, amantadine, dopamine) có thể chấp nhận được, tuy nhiên, sự kết hợp như thế có thể làm tăng cả hiệu quả điều trị và tác dụng phụ. Điều cần thiết là phải giảm liều Modopar hoặc các chất khác. Các thuốc kháng cholinergic không nên ngưng đột ngột nếu điều trị bằng Modopar đã được tiến hành, bởi vì levodopa không bắt đầu tác dụng trong một thời gian.

Levodopa có thể gây ảnh hưởng lên các kết quả của các xét nghiệm về catecholamine,

creatinine, urea acid và glucose. Xét nghiệm coombs có thể cho kết quả dương tính giả ở bệnh nhân đang sử dụng Modopar.

Uống Modopar đồng thời với thức ăn nhiều protein có thể làm thay đổi độ hấp thu levodopa qua đường dạ dày ruột.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khi sử dụng Modopar, có thể gặp các triệu chứng ăn mất ngon, buồn nôn, ói mửa và tiêu chảy. Trong trường hợp cá biệt có thể thấy sự thay đổi hoặc mất vị giác. Những hiệu quả ngoại ý như vậy có thể xảy ra ở giai đoạn đầu điều trị và có thể kiểm soát được bằng cách sử dụng Modopar trong khi ăn với lượng thức ăn, thức uống đầy đủ hoặc bằng cách tăng liều chậm chậm.

Trong những trường hợp hiếm, người ta có thể gặp các phản ứng ở da như ngứa, nổi đỏ da, chứng loạn nhịp tim hoặc giảm huyết áp tư thế có thể xảy ra chứng giảm huyết áp thể đứng nói chung sẽ giảm sau khi giảm liều Modopar.

Chứng thiếu máu tan huyết cũng như chứng giảm bạch cầu nhẹ và thoáng qua và chứng giảm tiểu cầu cũng có thể xảy ra trong một số ít trường hợp hiếm hoi. Do đó, trong bất cứ trường hợp sử dụng levodopa lâu dài nào cũng đều phải theo dõi định kỳ : công thức máu, xét nghiệm chức năng gan và thận.

Ở giai đoạn điều trị sau, các cử động không ý thức (như dạng múa giật-múa vờn) có thể xảy ra. Thông thường chứng này có thể khỏi hoặc làm cho có thể dung nạp được bằng cách giảm liều. Nên tăng liều từng bước để tăng hiệu quả điều trị bởi vì những hiệu quả ngoại ý không nhất thiết phải điều trị.

Modopar có thể làm tăng các men transaminase gan, tăng nồng độ alkaline phosphatase, nhưng thường thường tăng nhẹ và không vượt quá giới hạn trên của mức bình thường.

Bệnh nhân cao tuổi điều trị bằng Modopar có thể xảy ra tình trạng lo âu, kích động, mất ngủ, ảo giác, hoang tưởng và mất định hướng nếu bệnh nhân đã có tiền sử rối loạn như thế. Chứng trầm cảm cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng Modopar, nhưng đây cũng có thể là hiệu quả của chính chứng bệnh đang tiến triển.

Nồng độ urea nitrogen trong máu (BUN) có thể gia tăng ở bệnh nhân điều trị bằng Modopar (levodopa). Màu nước tiểu có thể đổi, thường có màu đỏ lợt sang màu đỏ đậm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Phải bắt đầu bằng liều thấp. Liều lượng phải được đánh giá theo từng người bệnh và chỉnh liều cho đến khi đạt hiệu quả tốt nhất.

Những chỉ dẫn về liều lượng sau đây cần được xem như là hướng dẫn :

Dạng viên nang khi uống phải nuốt nguyên viên nang không được nhai. Còn dạng viên nén có thể bẻ ra thành nhiều phần nhỏ để dễ nuốt.

Do thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc, có thể uống thuốc vào bất kỳ lúc nào có thể được, ít nhất 30 phút trước hoặc một giờ sau khi ăn. Tuy nhiên, cũng có một số bệnh nhân nhận thấy Modopar được dung nạp tốt khi uống với thức ăn.

Điều trị khởi đầu :

Ở thời kỳ đầu của bệnh Parkinson, nên bắt đầu điều trị bằng Modopar liều thấp 62,5 mg, 3-4 lần/ngày, sau đó đánh giá sự dung nạp của thuốc và tăng liều lên từ từ tùy thuộc vào sự đáp ứng của bệnh nhân.

Thông thường hiệu quả tốt nhất sẽ đạt ở liều Modopar hàng ngày là 500-1000 mg, nên chia làm 3 hoặc nhiều lần uống. Từ 4 đến 6 tuần lễ sẽ hoàn chỉnh liều hiệu quả tốt nhất. Nếu cần phải tăng liều hàng ngày cao hơn nữa, chỉ nên tăng mỗi tháng một lần.

Liều duy trì :

Liều duy trì trung bình của Modopar là 500-700 mg/ngày chia ra làm 3-6 lần uống. Đối với từng bệnh nhân, số lần uống (không ít hơn 3 lần) và cách phân chia liều trong ngày phải được điều chỉnh để đạt hiệu quả tốt nhất.

Hướng dẫn sử dụng trong các trường hợp đặc biệt :

Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc khác chống Parkinson có thể sử dụng Modopar. Tuy nhiên, khi điều trị bằng Modopar trước và hiệu quả điều trị đã trở nên rõ ràng, liều của thuốc khác, nếu cần, phải giảm xuống hoặc giảm từ từ rồi chấm dứt.

Những bệnh nhân có những dao động về hiệu quả của thuốc điều trị trong ngày (hiện tượng tắt mở) nên tăng số lần uống thuốc trong ngày bằng cách chia liều nhỏ ra hoặc tốt hơn là sử dụng Madopar HBS.

Việc chuyển từ Modopar dạng chuẩn sang Madopar HBS nên thực hiện theo từng ngày một, bắt đầu bằng liều buổi sáng, liều hàng ngày và số lần uống thuốc trong ngày phải được duy trì như là Modopar dạng chuẩn. Sau 2-3 ngày, liều phải được tăng dần đến khoảng 50%, bệnh nhân phải được thông báo rằng tình huống của họ có thể tạm thời trở nên xấu hơn. Do đặc tính dược động của Madopar HBS, thời gian bắt đầu tác dụng của thuốc bị chậm lại. Có thể tăng hiệu quả lâm sàng bằng cách kết hợp Madopar HBS và Modopar dạng chuẩn. Sự kết hợp này có hiệu quả đặc biệt ở liều buổi sáng đầu tiên (liều này cao hơn các liều buổi sáng trong ngày). Sự chỉnh liều Madopar HBS cho phù hợp với từng cá nhân phải được thực hiện chậm và thận trọng, cách quãng ít nhất 2-3 ngày giữa mỗi lần chỉnh liều. Trong trường hợp sự đáp ứng của Madopar HBS chưa đạt hiệu quả đầy đủ ngay cả khi đã sử dụng các liều hàng ngày đến 1500 mg levodopa, tốt hơn nên tiếp tục trở lại điều trị trước kia với Madopar hay Modopar dạng chuẩn.

Hiện tượng đáp ứng thái quá (rối loạn vận động) sau khi sử dụng Madopar HBS có thể kiểm soát được nhờ vào việc kéo dài thời gian giữa hai lần dùng thuốc, tốt hơn là giảm liều đơn thuần.

Ở các bệnh nhân bị bất động suốt đêm, hiệu quả tốt (dương tính) được ghi nhận sau khi từ từ tăng liều Madopar HBS lên đến 250 mg vào buổi tối trước khi lên giường ngủ. Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận để xem các triệu chứng tâm thần ngoại ý xảy ra hay không.

### **QUÁ LIỀU**

Các triệu chứng quá liều thông thường nhất là các cử động bất thường không tự ý, lú lẫn tâm thần, mất ngủ và càng hiếm thấy là buồn nôn, ói mửa, rối loạn nhịp tim.

Điều trị quá liều làm trống dạ dày tức khắc, theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp, tim. Nếu cần thiết có thể sử dụng thuốc kích thích hô hấp và/hoặc thuốc chống rối loạn nhịp tim hoặc thuốc an thần kinh thích hợp.

### 313. MAGNÉ-B6

#### SANOVI SYNTHELABO VIETNAM

**Viên bao** : vỉ bấm 10 viên, hộp 5 vỉ.

**Dung dịch uống** : ống 10 ml, hộp 10 ống, 4 ống, 3 ống.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lactate de magnésium dihydrate	470 mg
(tương ứng với 1,97 mmol hay 48 mg Mg <sup>2+</sup> )	
Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B <sub>6</sub> )	5 mg

cho 1 ống thuốc	
Lactate de magnésium dihydrate	186 mg
Pidolate de magnésium	936 mg
(tương ứng với 4,12 mmol hay 100 mg Mg <sup>2+</sup> )	
Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B <sub>6</sub> )	10 mg

#### DƯỢC LỰC

Về phương diện sinh lý, magnésium là một cation có nhiều trong nội bào. Magnésium làm giảm tính kích thích của neurone và sự dẫn truyền neurone-cơ. Magnésium tham gia vào nhiều phản ứng men.

Pyridoxine, là một coenzyme (đồng điều tố), tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa.

#### CHỈ ĐỊNH



- Điều trị các trường hợp thiếu magnésium nặng, riêng biệt hay kết hợp.

Khi có thiếu calcium đi kèm thì trong đa số trường hợp phải bù magnésium trước khi bù calcium.

- Điều trị các rối loạn chức năng của những cơn lo âu đi kèm với tăng thông khí (còn được gọi là tạng co giật) khi chưa có điều trị đặc hiệu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận nặng với độ thanh thải của créatinine dưới 30 ml/phút.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng magnésium kết hợp với các chế phẩm có chứa phosphate và muối calcium là các chất ức chế quá trình hấp thu magnésium tại ruột non.

Trong trường hợp phải điều trị kết hợp với tetracycline đường uống, thì phải uống hai loại thuốc cách khoảng nhau ít nhất 3 giờ.

Không phối hợp với lévodopa vì lévodopa bị vitamine B<sub>6</sub> ức chế.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tiêu chảy, đau bụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :**

Thiếu magnésium nặng : 6 viên/24 giờ hay 3 ống uống/ngày, hoặc 12 mmol hay 300 mg Mg<sup>2+</sup>/24 giờ.

Tạng co giật : 4 viên/24 giờ hay 2 ống uống/ngày, hoặc 8 mmol hay 200 mg Mg<sup>2+</sup>/24 giờ.

**Trẻ em :** 1 đến 3 ống/ngày tùy theo tuổi (4,12 đến 12,4 mmol hay 100-300 mg Mg<sup>2+</sup>).

Nên chia liều dùng mỗi ngày ra làm 2 hoặc 3 lần : sáng, trưa và chiều ; mỗi lần nên uống với nhiều nước.

### **BẢO QUẢN**

Ở nhiệt độ < 25°C, tránh ánh sáng.

## **314.     MAGNEVIST**

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

dung dịch tiêm : lọ 10 ml, hộp 1 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Acide gadopentetique ở dạng muối dimeglumine	469 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Chụp hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) của sọ và tủy sống.

Chụp hình ảnh cộng hưởng từ toàn cơ thể.

Chỉ định giới hạn "chụp hình ảnh cộng hưởng từ" toàn cơ thể ở trẻ em dưới 2 tuổi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chưa có chống chỉ định.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong một số trường hợp :

- Bệnh nhân có tạng dị ứng vì các bệnh nhân này dễ bị phản ứng quá mẫn hơn.
- Suy thận nặng vì giảm thải trừ thuốc cản quang. Cho đến nay, không thấy có tình trạng suy thận nặng thêm hoặc các phản ứng phụ khác do dùng thuốc cản quang. Tuy nhiên, trong trường hợp đặc biệt trầm trọng, cần loại Magnevist ra khỏi cơ thể bằng thủ thuật lọc máu.
- Phụ nữ có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng : buồn nôn, nôn, phản ứng da và niêm mạc dạng dị ứng. Bệnh nhân tạng dị ứng thường dễ bị phản ứng quá mẫn hơn các bệnh nhân khác.

Hiếm : phản ứng phản vệ có thể dẫn đến sốc (cần cấp cứu), nên đề phòng bằng cách chuẩn bị sẵn dụng cụ cấp cứu khi làm thủ thuật.

Rất hiếm : cảm giác nóng nhẹ hoặc đau tại nơi tiêm có thể xảy ra khi tiêm tĩnh mạch hoặc chích thuốc cản quang.

Hiếm : tình trạng co giật xảy ra sau khi tiêm thuốc. Nhức đầu thoáng qua, giãn mạch, chóng mặt, ớn lạnh và ngất xỉu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

0,2 ml Magnevist / kg cân nặng. Trên lâm sàng, nếu nghi ngờ có tổn thương, dù rằng chụp cộng hưởng từ cho hình ảnh cản quang bình thường, cần tiêm thêm 0,2 ml hoặc thậm chí 0,4 ml Magnevist / kg trong vòng 30 phút sau khi chụp có thể giúp gia tăng chẩn đoán.

## **315. MANINIL 5**

BERLIN CHEMIE

c/o CT TNHH DP ĐÔ THÀNH - SAIGON PHARMA

Viên nén 5 mg : lọ 120 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Glibenclamide	5 mg

#### CHỈ ĐỊNH

Bệnh tiểu đường ở người lớn tuổi (bệnh tiểu đường loại II không phụ thuộc insulin) khi đã điều trị bằng chế độ ăn kiêng mà không đủ.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Với những bệnh nhân tiểu đường loại I phụ thuộc insulin (bệnh tiểu đường ở người trẻ) ; có rối loạn nặng sự chuyển hóa đường với sự toan chuyển hóa máu ; suy giảm nặng chức năng của gan và thận ; phụ nữ có thai và cho con bú ; quá mẫn cảm với glibenclamide.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

##### Chú ý đề phòng :

Maninil 5 làm hạ đường máu.

Hạ đường máu có thể xảy ra khi uống thuốc quá liều, ăn kiêng quá mức (không ăn, ăn bỏ bữa), uống rượu và tập luyện quá sức. Đói, ra mồ hôi, chân tay bồn chồn, đau đầu, mất tập trung và hung hăng là những dấu hiệu của hạ đường máu. Khi lượng đường trong máu xuống quá thấp dẫn đến mất ý thức và bị co giật. Nếu có dấu hiệu của lượng đường trong máu thấp, nên uống ngay khoảng 20 g đường. Nếu lượng đường trong máu hạ xuống quá thấp gây mất ý thức, nên cho nhập viện khẩn cấp.

##### Thận trọng lúc dùng :

Trước khi lượng đường trong máu đã được điều chỉnh một cách tốt nhất, hay khi uống thuốc không đều đặn, thời gian phản ứng thuốc có thể bị thay đổi dẫn đến ảnh hưởng khi lái xe hay vận hành máy móc.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

- Các thuốc sau đây làm tăng tác dụng hạ đường huyết của glibenclamide, do đó có thể gây hạ đường huyết : insulin, các thuốc tiểu đường dạng uống, ức chế men chuyển, các steroid đồng hóa và nội tiết tố sinh dục nam, chloramphenicol, dẫn xuất coumarin, cyclophosphamide, disopyramide, fenfluramine, fenyramidol, fibrate, fluoxetin, ifosfamide, ức chế MAO, miconazole, para-aminosalicylic acid, pentoxifylline (liều cao dạng tiêm), phenylbutazone, azapropazone, oxyphenbutazone, probenecid, quinolones, salicylates, sulfinpyrazone, sulfonamide, các thuốc ức chế giao cảm ví dụ như ức chế beta và guanethidine, tetracycline, tritoqualine, trofosfamide.

- Các thuốc sau đây làm giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamide, do đó có thể gây

tăng đường huyết : acetazolamide, barbiturates, corticosteroids, diazoxide, lợi tiểu, epinephrine (adrenaline) và các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm khác, glucagon, nhuận trường (sau khi điều trị dài hạn), acid nicotinic (liều cao), estrogen và progesterone, phenothiazine, phenytoin, nội tiết tố tuyến giáp, rifampicin.

- Các thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>, clonidine, và reserpine có thể làm tăng hay giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamide.

- Dưới ảnh hưởng của các thuốc ức chế giao cảm như ức chế beta, clonidine, guanethidine và reserpine, các dấu hiệu điều hòa ngược của hệ giao cảm đối với hạ đường huyết có thể giảm hoặc biến mất.

- Uống một lúc nhiều rượu hoặc uống rượu lâu ngày có thể làm tăng hay giảm tác dụng hạ đường huyết của glibenclamide.

- Glibenclamide có thể làm giảm hay tăng tác dụng của các dẫn xuất của coumarin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Maninil 5 thông thường không có tác dụng phụ. Đôi khi gây rối loạn tiêu hóa hay có những phản ứng quá mẫn, đặc biệt với da, và trong một vài trường hợp đặc biệt có thể gây nên thay đổi hệ thống tạo máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng Maninil 5 được quyết định cho mỗi bệnh nhân tùy thuộc vào lượng đường trong máu. Liều dùng tăng lên dần kể từ khi bắt đầu điều trị, bắt đầu dùng nửa viên Maninil 5 và tăng đến liều cần thiết trong vòng vài ngày. Liều hàng ngày lên tới 10 mg glibenclamide (2 viên Maninil 5) thường được uống một lần vào buổi sáng trước khi ăn sáng, liều cao hơn được chia ra uống vào buổi sáng và buổi tối.

Nói chung hiệu quả tối đa khi uống 3 viên Maninil 5 mỗi ngày.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C

## **316. MEDIATOR**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao 150 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Benfluorex chlorhydrate	150 mg
-------------------------	--------

## **DƯỢC LỰC**

Thuốc tác động lên một số yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch.

+ Tác động của Mediator lên chuyển hóa glucide :

- Trong bệnh đái tháo đường không có triệu chứng ở bệnh nhân béo phì, Mediator làm giảm đường huyết sau khi ăn và cải thiện vùng HPO (vùng dưới đường cong gây bởi phương pháp làm tăng đường huyết) ở mức cao hơn so với đường cong ghi nhận được so với cùng một chế độ ở bệnh nhân được cho dùng placebo.

- Mediator không có tác động trên sự bài tiết insuline, do đó không gây tụt đường huyết.

+ Tác động của Mediator lên chuyển hóa lipide :

- Làm giảm hấp thu triglycéride ở ruột. Tác động này đã được xác nhận trên người qua các khảo sát dược lý lâm sàng, dựa trên đặc tính làm giảm hoạt động của men lipase của tuyến tụy.

- Làm giảm sự tổng hợp triglycéride và cholestérol ở gan in vitro và in vivo (chuột cống).

- Làm giảm sự nhiễm mỡ ở gan do ăn nhiều lipide, glucide trong các khảo sát ở chuột cống bị béo phì cũng như khảo sát trên chuột cống được thí nghiệm gây đái tháo đường.

- Giới hạn sự gắn cholestérol vào thành động mạch (thỏ).

Cơ chế tác động này có thể được dùng để giải thích sự giảm cholestérol và triglycéride ở người.

+ Tác động bổ sung của Mediator :

Ở bệnh nhân béo phì tăng acide urique huyết được điều trị bằng Mediator phối hợp với chế độ ăn kiêng, acide urique huyết được ghi nhận giảm khoảng 14%.

+ Không có trường hợp tương tác bất lợi nào được ghi nhận khi dùng phối hợp Mediator với các trị liệu khác.

Mediator :

- không làm tăng tác động chống đông máu,

- không gây tụt đường huyết,

- không ảnh hưởng đến chức năng của tuyến giáp.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa với đỉnh hấp thu đạt được từ 1 đến 2 giờ sau khi uống thuốc.

- Đào thải nhanh và hoàn toàn qua nước tiểu : sau 8 giờ, trung bình có khoảng 74% liều uống vào được đào thải.

Sự đào thải được thực hiện theo 2 pha :

- pha đầu tiên nhanh (60% trong 3 hoặc 4 giờ),

- pha thứ hai chậm, chấm dứt sau khoảng 36 giờ.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Phối hợp với ăn kiêng trong bệnh tăng triglycéride huyết. Việc duy trì chế độ ăn kiêng luôn

luôn cần thiết.

- Phối hợp với ăn kiêng trong bệnh đái tháo đường không có triệu chứng kèm theo béo phì. Việc duy trì chế độ ăn kiêng luôn luôn cần thiết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Viêm tụy mãn tính đã được xác nhận.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Các rối loạn chuyển hóa có liên quan đến việc điều trị bằng Mediator chủ yếu được quan sát ở người lớn. Do đó không nên kê toa Mediator cho trẻ em.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu sau một giai đoạn điều trị khoảng vài tháng (3 đến 6 tháng) mà không ghi nhận có giảm lipide huyết một cách thỏa đáng, nên sử dụng thêm các biện pháp khác để hỗ trợ.

Các vận động viên thể thao cần được thông báo rằng dùng thuốc có thể cho kết quả dương tính khi xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

### **LÚC CÓ THAI**

Các kết quả nghiên cứu được thực hiện trên thú vật cho thấy thuốc không có tác dụng gây quái thai. Do thiếu số liệu ở người, các kết quả nghiên cứu trên thú vật không thể cho phép kết luận rằng thuốc có gây dị dạng hay không. Do thận trọng, không kê toa cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có số liệu về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ, khuyến không nên cho con bú mẹ trong thời gian điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một số tác dụng phụ sau được ghi nhận : tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bao tử, tiêu chảy), suy nhược, ngủ gà, chóng mặt. Tuy nhiên, các tác dụng này chỉ xảy ra khi dùng liều trên 3 viên/ngày và thay đổi tùy theo mức độ nhạy cảm của từng người.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

3 viên/ngày.

Có thể dùng liều này ngay từ đầu hoặc tăng dần :

- Tuần đầu : 1 viên vào bữa ăn tối,
- Tuần thứ hai : 1 viên vào bữa ăn trưa, 1 viên vào bữa ăn tối.
- Tuần thứ ba : 1 viên vào bữa ăn sáng, 1 viên vào bữa ăn trưa, 1 viên vào bữa ăn tối.

Sau đó, tùy kết quả xét nghiệm sinh học, có thể giảm liều còn 2 viên, đôi khi 1 viên mỗi ngày.

Kết hợp với chế độ ăn kiêng, Mediator là một điều trị triệu chứng phải dùng kéo dài và phải được theo dõi thường xuyên.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều, việc cấp cứu chủ yếu là điều trị triệu chứng : rửa dạ dày, bài niệu thẩm thấu, điều chỉnh các rối loạn điện giải, theo dõi huyết áp, ý thức, các chức năng hô hấp và tim mạch.

## 317. MÉLADININE

PROMEDICA

c/o GALIEN

viên nén 10 mg : tube 30 viên.

Dung dịch dùng để bôi ngoài da 0,1% (tác động nhẹ) và 0,75% (tác động mạnh) : lọ 24 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Méthoxsalène	10 mg
(lactose, saccharose)	

cho 100 ml dung dịch 0,1% (tác động nhẹ)	
Méthoxsalène	100 mg
(Alcool)	

cho 100 ml dung dịch 0,75% (tác động mạnh)	
Méthoxsalène	0,75 g
(Alcool)	

### DƯỢC LỰC

Thuốc gây cảm quang.

Méthoxsalène (hoặc 8-méthoxypsoralène) làm tăng sự nhạy cảm của da đối với tác động của tia cực tím của ánh nắng mặt trời hoặc nhân tạo. Phổ tác động của tia cực tím là từ 320 đến 380 nm, hiệu lực tối đa thu được với 365 nm.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dạng viên :

Dùng méthoxsalène đường uống sẽ gây cảm quang ở da tối đa trong thời gian giữa 2 đến 4 giờ và hết tác dụng sau 6 đến 8 giờ.

90% sản phẩm được đào thải trong 12 giờ, qua nước tiểu, dưới dạng dẫn xuất hydroxyl hóa hoặc liên hợp glucuronic.

Động học của thuốc thay đổi nhiều tùy theo cá nhân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Trong khuôn khổ quang hóa trị liệu : vẩy nến, bạch biến, nấm da dạng sùi, u lympho bào T ở ngoài da, liken phẳng, trụi tóc, bệnh da do ánh sáng, bệnh tế bào bón ở da (mastocytose cutanée), viêm da do tạt dị ứng.

Dung dịch 0,75% (tác dụng mạnh) chỉ được kê toa sau khi đã sử dụng trước đó dung dịch 0,1% (tác dụng yếu).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dùng Méladinine :

Viên nén :

- Cao huyết áp, suy tim.
- Suy gan và suy thận.

Viên nén và dung dịch dùng ngoài da :

- Sử dụng như mỹ phẩm để làm da rám nắng.
- Các bệnh da bị nặng hơn khi ra nắng (lupus đỏ, rối loạn chuyển hóa porphyrine).

Dùng liệu pháp PUVA (phối hợp điều trị bằng psoralène và tia cực tím sóng A) :

- Đục thủy tinh thể.
- Tiền sử bị ung thư da.
- Trước đó đã điều trị bằng các tác nhân có chứa arsen và các tia bức xạ gây ion hóa.
- Trẻ em.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không bao giờ được sử dụng Méladinine như là mỹ phẩm, đặc biệt là để làm cho màu da trở nên rám nắng, vì có nguy cơ gây phỏng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Phơi nắng sau khi uống hoặc bôi Méladinine ngoài da sẽ có nguy cơ cao gây phỏng.
- Nên nghiêm túc tôn trọng việc tăng từ từ thời gian chiếu tia cực tím (mặt trời hoặc dùng đèn) và sau mỗi đợt chiếu, tránh phơi nắng thêm bằng cách che kín da và bôi kem chống nắng lên phần da hở, nhằm mục đích tránh nguy cơ gây phỏng (điểm lưu ý này cần phải càng nghiêm ngặt hơn trong trường hợp dùng đường bôi ngoài da).
- Khuyến đeo kính đen sậm có tác dụng hữu hiệu chống tia cực tím trong thời gian chiếu tia cực tím sóng A (UVA), kéo dài 8 đến 10 giờ sau đó, đôi khi đến 24 giờ.
- Ở phụ nữ trẻ, nên chọn các biện pháp ngừa thai khác hơn là viên uống trong thời gian điều trị.
- Nên lưu ý các nguy cơ tiềm tàng về lâu về dài của quang hóa liệu pháp và do đó cần phải theo



dối bệnh nhân thật sát : lão hóa da, biến đổi sắc tố, có thể gây ung thư biểu mô tế bào gai, đục thủy tinh thể.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật, méthoxsalène không gây quái thai. Ở người, các số liệu lâm sàng trên các dân số nhỏ không cho thấy có tác dụng gây dị dạng nào đặc biệt. Tuy nhiên, các số liệu này không đầy đủ và do đó nên tránh điều trị trong thời kỳ mang thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng đồng thời với các thuốc có thể có đặc tính gây cảm quang (sulfamide, phenothiazine, tetracyclines).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Viên nén và dung dịch bôi ngoài da :

- Các trường hợp hợp phỏng nặng đã được ghi nhận.
- Tác dụng có liên quan đến quá liều của tia cực tím sóng A : ngứa, ban đỏ xảy ra sau khi dùng liệu pháp PUVA, các phản ứng dị ứng với ánh sáng, hiện tượng Koebner, bệnh ngoài da dạng pemphigus có bọt nước, lupus ban đỏ.

Viên nén :

Tác dụng đặc trưng của méthoxsalène : đau dạ dày, khó chịu ở bụng, buồn nôn (có thể tránh bằng cách uống thuốc với thức ăn, hoặc tốt nhất là uống thuốc với sữa).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén :

Bệnh nhân :

- cho đến 30 kg : 1 viên/buổi điều trị ;
- 31 đến 50 kg : 2 viên/buổi điều trị ;
- 51 đến 65 kg : 3 viên/buổi điều trị ;
- 66 đến 80 kg : 4 viên/buổi điều trị ;
- 81 đến 90 kg : 5 viên/buổi điều trị ;
- trên 90 kg : 6 viên/buổi điều trị ;

2 đến 3 giờ sau khi uống thuốc, cho bệnh nhân phơi nắng hoặc chiếu xạ UVA.

- Phơi nắng (thường được khuyến cáo trong điều trị bệnh bạch biến) : phải tăng từ từ, đầu tiên là từ 10 đến 15 phút.

**Chú ý :** các phản ứng phát ban thường được quan sát sau khi phơi nắng khoảng 48 giờ. Do đó nếu cần tăng thời gian phơi nắng thì nên tăng mỗi 2 ngày để có thể ghi nhận các phản ứng phụ này nếu có xảy ra.

- Chiếu xạ UVA (quang hóa liệu pháp, liệu pháp PUVA) : cần có những trang thiết bị đặc biệt với các đèn phát tia cực tím sóng A (UVA) từ 320 đến 380 nm, với đỉnh là 365 nm, và trong thực tế không phát ra tia cực tím sóng B (UVB).

Thể thức điều trị (thời gian, khoảng cách giữa các buổi điều trị) tùy thuộc vào cường độ của đèn và đặc tính của da (màu da, mức độ nhạy cảm của da đối với ánh nắng mặt trời).

Đặc tính của da	Liều UVA (joule/cm <sup>2</sup> )	
	điều trị ban đầu	tăng từ từ
I. Luôn luôn bị phỏng, không rám nắng bao giờ	0,5	0,5
II. Luôn luôn bị phỏng, hơi rám nắng nhẹ	1	0,5
III. Đôi khi bị phỏng, luôn rám nắng	1,5	0,5/1
IV. Không phỏng bao giờ, luôn rám nắng	2	1
V. Người có nhiều sắc tố (châu Á, bắc Phi)	2,5	1
VI. Người da đen	3	1/1,5

Thời gian chiếu xạ cũng có thể được xác định bằng liều tối thiểu gây độc tính (DPM). Khoảng cách giữa các buổi chiếu là từ 2 đến 4 tuần, tùy theo từng chỉ định.

Thời gian chiếu xạ được xác định tùy theo đặc tính của da và kết quả DPM và tăng lên trong từng buổi tùy theo mức độ dung nạp của bệnh nhân và tiến triển của bệnh.

Không được quá liều tối đa UVA cho mỗi buổi chiếu xạ, liều này thay đổi từ 10 joule/cm<sup>2</sup> đối với nhóm da loại I cho đến 20 joule/cm<sup>2</sup> đối với nhóm da loại VI.

Thông thường, để điều trị bệnh vẩy nến phải cần đến khoảng 15 đến 25 buổi chiếu xạ. Đối với bệnh nấm da dạng sùi cần phải có số buổi chiếu xạ nhiều hơn.

Điều trị duy trì (từ 1 lần/tuần đến 1 lần/tháng) với liều bằng với liều của buổi điều trị cuối cùng.

Thể thức điều trị có thể khác đối với các bệnh nhân có đáp ứng yếu với phương pháp điều trị cổ điển.

Thể thức điều trị này có thể được điều chỉnh tùy theo mức độ chuyển hóa thuốc của từng bệnh nhân.

Dung dịch bôi ngoài da :

**Lưu ý :** Chỉ dùng đến dung dịch Méladinine có tác động mạnh 0,75% sau khi đã sử dụng trước đó dung dịch có tác động yếu 0,1%.

Điều trị bằng cách bôi tại chỗ dung dịch Méladinine đối với các sang thương tại chỗ và có giới hạn, và phải được dễ dàng bảo vệ khi cần ra nắng. Luôn luôn bắt đầu bằng dung dịch có tác động yếu 0,1% (nếu cần có thể pha loãng hơn nữa thành 1/2 hoặc 1/4 bằng dung dịch cồn 60deg). Cần thật thận trọng khi điều trị để tránh mọi nguy cơ gây phỏng có thể xảy ra. Chấm

thuốc bằng một que gòn và thoa bên trong của mảng sang thương, không thoa thuốc đến sát bờ của mảng để tránh tăng sắc tố chu biên.

- Phơi nắng :

Phơi nắng vào cuối buổi chiều. Do nguy cơ bị phát ban chỉ xảy ra sau 48 giờ nên lúc đầu, các buổi phơi nắng phải cách nhau 48 giờ.

Thời gian phơi nắng phải được tuân thủ nghiêm ngặt và tăng thật từ từ :

- tuần lễ đầu : 1/4 phút,

- tuần thứ nhì : nửa phút,

- tuần thứ ba : 1 phút,

- tuần thứ tư : 1,5 đến 2 phút.

Chỉ tăng thời gian phơi nắng nếu không đỏ da nhiều 48 giờ sau buổi phơi cuối.

Trường hợp bệnh nhân được dung nạp tốt (da rất sạm màu), có thể chuyển sang dung dịch 0,75% sau 3 đến 4 tuần và bắt đầu lại bằng thời gian 1/4 phút. Thời gian phơi cũng phải được tăng từ từ.

- Chiếu xạ UVA (liệu pháp PUVA) :

Chiếu UVA 1 giờ sau khi bôi thuốc, phải được tăng từ từ với liều từ 0,25 đến 0,50 joule/cm<sup>2</sup> trong buổi chiếu đầu tiên. Giữa hai buổi chiếu, có thể tăng tối đa là 0,25 joule/cm<sup>2</sup>.

Trường hợp bị phát ban nặng hoặc bị ngứa, phải gián đoạn điều trị một thời gian và sau đó bắt đầu lại với liều tối đa không quá phân nửa của liều trước đó.

- Liệu pháp PUVA phối hợp với ngâm trong nước có pha méthoxsalène :

bồn ngâm được chuẩn bị bằng cách pha loãng 1 lọ dung dịch Méladinine 0,75% trong 80 đến 100 lít nước để đạt nồng độ từ 1,8 đến 2,2 mg méthoxsalène/lít (ứng với 2 lọ trong 1 bồn tắm người lớn 150 đến 160 lít).

Ngâm bệnh nhân trong vòng 15 phút, sau đó cho chiếu xạ ngay sau khi lau khô (không chà mạnh mà chỉ dùng gạc lau nhẹ).

Liều UVA được khuyến cáo trong liệu pháp này thì thấp. Trong buổi chiếu xạ đầu tiên, dùng liều 0,20 joule/cm<sup>2</sup>, sau đó tăng chậm từ 0,02 đến 0,05 joule/cm<sup>2</sup> trong mỗi buổi và đạt đến tối đa là 1 joule/cm<sup>2</sup>.

Sau mỗi buổi chiếu xạ (mặt trời hoặc UVA) : rửa thật sạch vùng da điều trị và bảo vệ không để tiếp xúc thêm nữa với ánh nắng mặt trời trong vòng ít nhất 24 giờ, bằng cách mặc quần áo, mang găng, quần khăn choàng, vv và đối với những phần da không thể che chở được, phải bôi một lớp kem chống nắng toàn phần.

## 318. MENINGOCOCCAL A + C VACCINE

## **AVENTIS PASTEUR**

**Bột pha dung dịch tiêm bắp, dưới da :** hộp 1 lọ bột đông khô chứa 1 liều vaccin + ống tiêm chứa 0,5 ml dung môi (sử dụng cho cá nhân).

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 liều vaccin	
Polysaccharide tinh khiết đông khô của vi khuẩn <i>Neisseria meningitidis</i> nhóm A	50 mg
Polysaccharide tinh khiết đông khô của vi khuẩn <i>Neisseria meningitidis</i> nhóm C	50 mg
(Lactose)	
Ống dung môi : Dung dịch đệm đẳng trương	0,5 ml

### **DƯỢC LỰC**

Vaccin được điều chế từ kháng nguyên Meningocoque được tinh khiết.

Miễn dịch xuất hiện 2 tuần sau khi tiêm và kéo dài khoảng 3 năm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa viêm màng não do Meningocoque nhóm A và C.

Việc chủng ngừa còn được khuyến cáo ở vùng có nội dịch cao hoặc có dịch do Meningocoque nhóm A và C.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Vaccin này giúp cơ thể chống lại nguy cơ nhiễm Meningocoque A và C nhưng không có tác dụng đối với Meningocoque B (là tác nhân thường gây viêm màng não ở Pháp) cũng như đối với các vi khuẩn gây viêm màng não tụ mủ khác (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*...).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên tiêm cho trẻ dưới 18 tháng tuổi.

Nếu trẻ có tiếp xúc với người bệnh bị nhiễm Meningocoque A + C thì có thể tiêm ngừa nếu trẻ trên 6 tháng tuổi.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm, có thể sốt nhẹ và hơi đỏ ở chỗ chích.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tiêm bắp hay tiêm dưới da.

Người lớn và trẻ em trên 18 tháng tuổi đều tiêm một liều như nhau.

Vaccin được trình bày dưới dạng bột và khi hòa tan trong dung môi sẽ trở thành một dung dịch không màu trong suốt hoặc hơi trắng đục.

#### **THỜI GIAN BẢO HÀNH**

Ba năm.

#### **BẢO QUẢN**

Ở nhiệt độ +2°C đến +8°C trong tủ lạnh, tránh ánh sáng, không được làm đông đặc lại.

## **319. MEPRASAC**

HIKMA

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 20 mg : chai 10 viên.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Omeprazole	20 mg

#### **TÍNH CHẤT**

Meprasac thuộc nhóm hợp chất chống bài tiết dạ dày mới thuộc nhóm benzimidazole, không có tác dụng kháng cholinergic hay kháng H<sub>2</sub>. Omeprazole giảm sự bài tiết acid dạ dày qua một cơ chế tác dụng chọn lọc cao. Thuốc tạo ra sự ức chế đặc hiệu tùy thuộc vào liều lượng đối với men H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase (bơm proton). Hoạt động này ức chế giai đoạn cuối sự tạo thành acid dạ dày, vì vậy ức chế sự bài tiết acid cơ bản và bài tiết do kích thích ngay cả khi đang có xung kích thích không đúng lúc. Meprasac được hấp thu nhanh, do đó khởi phát tác dụng nhanh và hầu như được chuyển hóa hoàn toàn và thải nhanh qua nước tiểu.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Meprasac được chỉ định trong :

1. Điều trị ngắn hạn loét tá tràng
2. Điều trị ngắn hạn loét dạ dày
3. Điều trị ngắn hạn viêm thực quản trào ngược
4. Điều trị dài hạn tăng tiết dịch vị bệnh lý trong hội chứng Zollinger-Ellison.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với omeprazole.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong trường hợp nghi ngờ loét dạ dày, cần loại trừ khả năng bệnh lý ác tính do điều trị có thể làm nhẹ triệu chứng và trì hoãn chẩn đoán.

Omeprazole có thể kéo dài thời gian đào thải diazepam, warfarin, và phenytoin, do đó khi dùng chung với những thuốc này cần theo dõi cẩn thận hoặc giảm liều. Không có tương tác thuốc với propranolol hay theophylline nhưng không loại trừ khả năng tương tác thuốc với những thuốc cũng được chuyển hóa qua hệ thống men Cytochrome P450.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên sử dụng omeprazole trong thời gian mang thai và cho con bú trừ phi đã cân nhắc một cách kỹ lưỡng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nói chung, omeprazole được dung nạp tốt, tác dụng ngoại ý thường nhẹ và thoáng qua, không cần phải giảm liều.

Các tác dụng ngoại ý của thuốc bao gồm : buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Hiếm khi gặp táo bón, đầy hơi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Loét tá tràng : 20 mg một lần/ngày, trong 2 đến 4 tuần.
- Loét dạ dày và viêm thực quản trào ngược : 20 mg một lần/ngày trong 4 đến 8 tuần.
- Đối với bệnh nhân đề kháng với các phác đồ điều trị khác, liều dùng có thể tăng lên 40 mg ngày một lần.
- Đối với những bệnh lý tăng tiết dịch vị : liều ban đầu 60 mg ngày một lần, có thể điều chỉnh khi cần thiết và điều trị liên tục tùy theo chỉ định lâm sàng. Liều trên 80 mg có thể chia thành 2 lần trong ngày.

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn tuổi hoặc ở những bệnh nhân có thương tổn chức năng gan hoặc thận.

Chưa có kết luận về an toàn và hiệu quả ở trẻ em.

### **QUÁ LIỀU**

Không có chất đối kháng đặc hiệu khi dùng omeprazole quá liều, điều trị chỉ là điều trị triệu chứng và nâng đỡ. Liều duy nhất tới 160 mg omeprazole vẫn được dung nạp tốt.

## **320. MERISLON**

EISAI

c/o DIETHELM

viên nén 6 mg : vỉ 10 viên, hộp 50 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Bétahistine mésilate	6 mg

### **DƯỢC LỰC**

Merislon làm giãn cơ vòng tiền mao mạch vì vậy có tác dụng gia tăng tuần hoàn của tai trong. Nó kiểm soát tính thấm của mao mạch tai trong do đó làm giảm tích tụ nội dịch bạch huyết tai trong. Đồng thời nó cũng cải thiện tuần hoàn não, gia tăng lưu lượng máu qua động mạch cảnh trong và động mạch đốt sống. Vì vậy, trên lâm sàng Merislon rất hiệu quả trong điều trị chóng mặt và choáng váng.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

#### **Cải thiện rối loạn tuần hoàn ở tai trong**

Nghiên cứu trên chuột lang : đầu tiên người ta gây rối loạn tuần hoàn ở tai trong của chuột, sau đó cho tiêm bétahistine mésilate vào màng bụng. Sau 30 phút thấy lưu lượng máu tăng lên đến 148% so với trước khi dùng thuốc. Tác dụng này đặc hiệu trong tình trạng bệnh lý.

#### **Giảm tích tụ nội dịch bạch huyết tai trong**

Nghiên cứu ở chó cho thấy dòng lympho di chuyển trong ống ngực tăng từ 2-3,5 lần sau khi tiêm tĩnh mạch bétahistine mésilate. Điều này cho thấy rằng các dịch lympho gây phù nề tại tổ chức đã được thu trở lại mạch lympho và dẫn đi.

Tương ứng với hiện tượng tăng cường tuần hoàn ở tai trong của chuột sau khi dùng bétahistine mésilate, người ta thấy rằng áp lực tĩnh ở tai trong giảm xuống và các xung động dạng sóng tăng lên. Điều này chứng tỏ rằng bétahistine mésilate làm tăng cường tuần hoàn ở tai trong và kích thích sự bài tiết và thu dịch tai trong vào mạch lympho để dẫn đi.

#### **Cải thiện tuần hoàn nội sọ**

Nghiên cứu ở chó cho thấy bétahistine mésilate làm gia tăng hơn 50% lưu lượng máu ở động mạch cảnh trong. Ngay cả việc trước đó đã dùng kháng histamine thì tác dụng này không những không bị giảm đi mà còn được tăng cường lên.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nghiên cứu trên chó đực cân nặng khoảng 10 kg với liều 240 mg bétahistine mésilate. Nồng độ huyết tương cao nhất đạt được sau khi uống 60-90 phút, sau đó bétahistine mésilate nhanh chóng biến mất khỏi huyết tương.

Ở chuột cho dùng liều 5-6 mg/kg bétahistine mésilate đã đánh dấu bằng hydro phóng xạ <sup>3</sup>H cho

thấy nồng độ phóng xạ tập trung cao nhất ở gan, sau đó là mô mỡ, lách và thận. Sau 24 giờ, khoảng 10-30% được thải trừ qua nước tiểu và khoảng 50-70% qua phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị chóng mặt và choáng váng liên quan đến những bệnh sau :

- Bệnh Menière.
- Hội chứng Menière.
- Chóng mặt ngoại biên.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp sau :

- Bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày hoặc đang có vết loét đường tiêu hóa do thuốc có tác động giống histamine có thể làm tăng tiết acide dịch vị do can thiệp lên thụ thể H<sub>2</sub>.
- Bệnh nhân hen phế quản do thuốc có tác động giống histamine có thể gây co thắt đường hô hấp do can thiệp lên thụ thể H<sub>1</sub>.
- Bệnh nhân bị u tủy thượng thận do thuốc có tác động giống histamine có thể làm gia tăng huyết áp do tăng tiết adrénaline.

Người già : do ở độ tuổi này, những hoạt động chức năng sinh lý thường giảm, nên áp dụng những biện pháp như giảm liều và tăng cường theo dõi kiểm tra.

Trẻ em : chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng thuốc cho trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI**

Tính an toàn của Merislon chưa được kiểm chứng. Thuốc này chỉ nên dùng cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai chỉ trong trường hợp xét thấy ích lợi mang lại lớn hơn so với những tai biến có thể gặp.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Viên Merislon chưa từng được phát hiện là có tương tác với bất kỳ loại thuốc nào khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Tiêu hóa : hiếm khi gặp buồn nôn hoặc nôn.
- Tính mẫn cảm : hiếm khi gặp phản ứng mẫn cảm như nổi mẩn ngoài da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường cho người lớn là uống mỗi lần từ 1 đến 2 viên, ngày dùng 3 lần sau mỗi bữa ăn.

Liều nên được điều chỉnh tùy theo tuổi và mức độ nặng nhẹ của bệnh.

### **BẢO QUẢN**

Viên Merislon nên được bảo quản ở nhiệt độ phòng và trong lọ chống ẩm khi mở nắp.



SCHERING-PLOUGH

Viên nén : hộp 10 viên, 100 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Nimesulide	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Mesulid là một thuốc kháng viêm không steroid, là một phân tử mới có các tính chất giảm đau, hạ sốt và kháng viêm. Nimesulide ức chế tổng hợp prostaglandine in vitro và tác dụng của nó có vẻ là bởi nhiều cơ chế khác nhau. Mesulid ức chế chọn lọc enzym cyclooxygenase-2, do đó làm giảm sự tổng hợp prostaglandine liên quan đến viêm. Mesulid ức chế việc tạo thành các gốc oxy tự do mà không ảnh hưởng đến hóa hướng động và sự thực bào. Nó cũng ức chế giải phóng enzym myeloperoxidase.

### **CHỈ ĐỊNH**

Mesulid là một thuốc kháng viêm không steroid, được chỉ định trong nhiều bệnh cảnh khác nhau cần hạ sốt, giảm đau và kháng viêm, như bệnh viêm khớp xương mãn tính, bệnh thấp ngoài khớp, đau và viêm sau khi can thiệp phẫu thuật và sau chấn thương cấp, làm giảm sốt và đau liên quan với viêm đường hô hấp cấp tính và đau bụng kinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mesulid không được dùng cho các bệnh nhân trước đây đã bị quá mẫn cảm với thuốc ; những bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa đang tiến triển, suy gan nặng hoặc trung bình, suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc dùng thuốc phải được kiểm tra chặt chẽ ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với các thuốc kháng viêm không steroid khác và với acid acetylsalicylic (aspirin). Có thể xảy ra mẫn cảm chéo với aspirin và các thuốc kháng viêm không steroid khác.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Như các thuốc kháng viêm không steroid khác, không nên dùng Mesulid trong thời kỳ mang thai. Không được dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ vì các thuốc kháng viêm không steroid được biết là gây đóng kín ống động mạch ở trẻ em và có thể có nguy cơ mất trương lực tử cung. Đến nay chưa có các thông tin về sự bài tiết của nimesulide qua sữa mẹ và vì vậy không được dùng cho phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nimesulide liên kết nhiều với protein và có thể sẽ thế chỗ các thuốc liên kết với protein khác.

Tuy nhiên, không có tương tác đáng kể về lâm sàng khi dùng đồng thời Mesulid với furosemid, warfarin, digoxin, theophyllin, glibenclamid, cimetidin và thuốc kháng acid.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mesulid nói chung được dung nạp tốt. Ợ nóng, buồn nôn, đau dạ dày, ban da dị ứng, đau đầu, chóng mặt đôi khi được báo cáo với Mesulid (0,1-5%). Các tác dụng phụ này nói chung là nhẹ, thoáng qua và hiếm khi cần ngừng điều trị.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo cho người lớn là mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần. Nếu cần, có thể tăng lên mỗi lần 2 viên, ngày 2 lần. Phải nuốt cả viên với nước sau bữa ăn.

#### **QUÁ LIỀU**

Không có trường hợp dùng quá liều Mesulid nào được báo cáo. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp dùng quá liều, phải ngay lập tức điều trị triệu chứng và điều trị nâng đỡ.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C.

## **322. MÉTÉOSPASMYL**

MAYOLY-SPINDLER

c/o TEDIS

viên nang mềm : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Alvérine citrate	60 mg
Siméthicone	300 mg

#### **DƯỢC LỰC**

- Alvérine : chống co thắt hướng cơ thuộc nhóm papavérine, không có tác dụng atropinique.
- Siméthicone : tạo một lớp màng bảo vệ và có tác dụng chống đầy hơi.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng bệnh kết tràng chức năng kèm theo trướng bụng.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây độc tính trên phôi thai cũng như không gây quái thai. Tuy nhiên, số liệu trên người còn hạn chế, do đó thận trọng khi ghi toa cho phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thiếu số liệu nghiên cứu, nên thận trọng khi ghi toa cho phụ nữ nuôi con bú.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần 1 viên, 2-3 lần/ngày, vào đầu các bữa ăn.

## **323. METHYCOBAL**

EISAI

c/o DIETHELM

viên nén 500 mg : vỉ 10 viên, hộp 50 vỉ.

dung dịch tiêm 500 mg : ống tiêm 1 ml, hộp 10 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Mecobalamin	500 mg

cho 1 ml thuốc tiêm	
Mecobalamin	500 mg

### **DƯỢC LỰC**

Methycobal là một chế phẩm có gốc mecobalamin, một loại co-enzym của vitamin B<sub>12</sub> có trong máu và dịch não tủy. Mecobalamin được vận chuyển vào mô thần kinh tốt hơn các đồng đẳng của vitamin B<sub>12</sub> khác, nó thúc đẩy quá trình chuyển hóa của acid nucleic, protein và lipid thông qua hoạt động chuyển nhóm methyl. Do đó Methycobal rất hiệu quả trong điều trị các bệnh lý thần kinh ngoại biên.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Tăng cường sự chuyển hóa acid nucleic, protein và lipid :

Thực nghiệm với các dòng tế bào não chuột đã cho thấy mecobalamin, bằng cách hoạt động như là một coenzyme cho quá trình tạo methionine từ homocysteine, đã tham gia vào quá trình tổng hợp thymidine từ deoxyuridine, và tăng cường tổng hợp ADN và ARN. Các thực nghiệm trên tế bào thần kinh chuột cũng cho thấy mecobalamin cũng tăng cường tổng hợp lecithin, một thành phần chủ yếu của bao myelin.

Được vận chuyển hiệu quả vào mô của tế bào thần kinh và cải thiện các rối loạn chuyển hóa : Thực nghiệm trên chuột cho thấy mecobalamin, một đồng đẳng của vitamin B<sub>12</sub> có chứa nhóm methyl, có nồng độ cao trong máu và dịch não tủy và được vận chuyển vào trong các tiểu thể của tế bào thần kinh mạnh hơn và nhiều hơn so với CN-B<sub>12</sub> (cyano-cobalamin).

Thực nghiệm trên các tế bào thần kinh tọa ở chuột đã được gây bệnh tiểu đường cho thấy mecobalamin giúp duy trì chức năng sợi trục bằng cách tăng cường tổng hợp các protein là thành phần cấu trúc chính của sợi trục và bình thường hóa tốc độ dẫn truyền của các protein này trong sợi trục.

Phục hồi các tổn thương dây thần kinh trên mô hình bệnh thần kinh ngoại biên thực nghiệm : Các thực nghiệm bệnh lý học thần kinh và điện sinh lý cho thấy mecobalamin ngăn chặn sự thoái hóa sợi thần kinh ở chuột và thỏ được gây bệnh thần kinh ngoại biên thực nghiệm bằng các thuốc như Adriamicin và Vincristine, hoặc gây tiểu đường thực nghiệm bằng Streptozotocin. Hiệu quả của mecobalamin đồng thời được nghiên cứu trên mô hình chuột bạch được gây liệt mặt do chèn ép dây thần kinh. Quá trình phục hồi được đánh giá thông qua phản xạ chớp mắt, xung điện cơ và khảo sát mô học. Hiệu quả điều trị của nhóm dùng mecobalamin cũng đạt hiệu quả tương tự như nhóm dùng steroid trong việc đẩy nhanh quá trình hồi phục của mô thần kinh bị tổn thương.

Ức các xung thần kinh bất thường do kích thích của mô thần kinh :

Rễ trước và rễ sau của dây thần kinh tủy sống được cắt rời khỏi tủy sống ếch và được nối với dây thần kinh tọa. Kích thích điện vào đầu dưới của dây thần kinh đã được ngâm trong dung dịch Ringers và ghi lại hiệu điện thế hoạt động ở rễ trước và rễ sau của tủy sống. Sau đó hòa tan DBCC, OH-B<sub>12</sub>, CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> lần lượt vào dung dịch Ringers trên ở nồng độ 500 mg/ml và so sánh tác dụng ức chế của các chất này đối với các xung dẫn truyền bất thường. Kết quả cho thấy tác dụng ức chế các xung kích thích thần kinh của mecobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) là mạnh nhất.

Cải thiện tình trạng thiếu máu nhờ quá trình thúc đẩy trưởng thành và phân chia của nguyên hồng cầu :

Mecobalamin tăng cường tổng hợp acid nucleic trong tủy xương, cũng như sự trưởng thành và phân chia của nguyên hồng cầu, kết quả là gia tăng số lượng hồng cầu. Điều trị bằng mecobalamin cho thấy có tác dụng hồi phục nhanh các chỉ số như : số lượng hồng cầu, hemoglobin và hematocrit ở chuột thiếu máu do thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khi cho chuột uống <sup>57</sup>Co-CH<sub>3</sub>B<sub>12</sub>, tính phóng xạ sau 72 giờ đã được tìm thấy theo thứ tự nồng độ

giảm dần ở thận, tuyến thượng thận, tụy, gan và dạ dày. Hoạt tính phóng xạ tương đối thấp ở cơ, tinh hoàn, não và tế bào thần kinh.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Các bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- Thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên sử dụng thuốc liên tục trong nhiều tháng nếu không thấy có tác dụng sau một thời gian dùng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ăn không ngon, buồn nôn, tiêu chảy hoặc những triệu chứng rối loạn tiêu hóa khác có thể xảy ra sau khi dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén : uống 1 viên, 3 lần/ngày sau bữa ăn.

Ống tiêm :

Bệnh lý thần kinh ngoại biên : liều thông thường đối với người lớn là 1 ống (500 mg mecobalamin), tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, ba lần một tuần. Liều nên được điều chỉnh tùy theo tuổi của bệnh nhân và mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng.

Thiếu máu hồng cầu to : liều thông thường đối với người lớn là 1 ống (500 mg mecobalamin), tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, ba lần một tuần. Sau khoảng 2 tháng điều trị, liều nên giảm xuống thành liều duy trì ở mức từ 1 đến 3 tháng tiêm nhắc lại một ống.

### **BẢO QUẢN**

Dược phẩm này không bền đối với ánh sáng, vì vậy nên được tồn trữ và bảo quản tránh ánh sáng.

## **324. MIACALCIC**

NOVARTIS

Dung dịch tiêm dưới da, tiêm bắp và tiêm truyền tĩnh mạch 50 UI/ml : ống 1 ml, hộp 5 ống.

Dạng phun qua đường mũi 200 UI/liều : chai phun phân phối 14 liều.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Calcitonin tổng hợp (từ cá hồi)	50 UI

cho 1 liều thuốc phun	
Calcitonin tổng hợp (từ cá hồi)	200 UI

### **DƯỢC LỰC**

Calcitonin là một trong những nội tiết tố điều hòa sự chuyển hóa canxi, ức chế hoạt động của hormone phó giáp trạng. Calcitonin giảm mạnh mẽ sự thu hồi canxi từ xương trong trường hợp có sự gia tăng vận tốc hủy xương như trong bệnh loãng xương, bệnh Paget, bệnh loạn dưỡng thần kinh (bệnh Sudeck) và hủy xương do ung thư. Tác dụng của thuốc trong chứng loãng xương ở phụ nữ đã mãn kinh thể hiện rõ ràng trên cột sống hơn là ở các chi và ở các chứng bệnh có gia tăng vận tốc hủy và tạo xương hơn là các bệnh chậm hủy và tạo xương. Thuốc ức chế hoạt động của hủy cốt bào trong khi dường như nó kích thích sự hình thành và hoạt động của tạo cốt bào. Calcitonin còn ngăn chặn sự tiêu xương, do đó làm giảm sự gia tăng bất thường nồng độ canxi trong huyết thanh cũng như tăng bài tiết canxi, phosphor và natri trong nước tiểu bằng cách giảm sự tái hấp thu ở các ống thận. Tuy nhiên nồng độ canxi trong huyết thanh không bị giảm dưới mức bình thường.

Calcitonin ức chế tiết dịch ở dạ dày và tụy nhưng không làm ảnh hưởng đến nhu động ruột. Có những bằng chứng về tác dụng giảm đau của Miacalcic ở một vài bệnh nhân có rối loạn về xương gây đau.

Trong khi tất cả các calcitonin đều tương tự nhau về mặt cấu trúc cùng có 32 acid amin trong chuỗi đơn với các thứ tự khác nhau tùy theo loài, calcitonin cá hồi có ái lực mạnh hơn với các thụ thể bám gắn của chúng (những điểm bám này cũng đã được tìm thấy ở một vùng của hệ thần kinh trung ương), nên hữu hiệu hơn về mặt lâm sàng và có tác dụng kéo dài hơn các calcitonin tổng hợp từ các loài có vú (kể cả ở người).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dung dịch tiêm :

Độ sinh khả ứng tuyệt đối của Miacalcic là khoảng 70% sau tiêm bắp hay tiêm dưới da. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ và thời gian bán hủy là 70-90 phút. Khoảng 95% liều dùng được bài tiết qua thận với tỷ lệ thuốc ở dạng không đổi là 2%. Thể tích phân phối đo được là 0,15-0,31/kg và liên kết với protein là 30-40%.

Dung dịch xịt mũi :

Những dữ liệu về độ khả dụng sinh học của Miacalcic dạng xịt mũi thu được từ các cuộc thăm dò khác nhau sử dụng các phương pháp khác nhau cho thấy tính biến thiên rất lớn. Cũng tương tự như các nội tiết tố đa peptide khác, nồng độ calcitonin cá hồi trong huyết tương không cho biết trước được đáp ứng lâm sàng. Ngược lại, sự đo lường các chất đánh dấu thích hợp của sự chuyển hóa xương như phosphatase kiềm và sự bài tiết hydroxyproline trong nước tiểu, đã cho

thấy có sự tương quan với liều dùng, kết quả đáng tin cậy với độ khả dụng sinh học và do đó nên được dùng để đánh giá hiệu quả lâm sàng. Trong giới hạn của hoạt tính sinh học, hiệu lực của Miacalcic dạng xịt mũi bằng một nửa dạng tiêm bắp hay tiêm dưới da.

### **CHỈ ĐỊNH**

Loãng xương :

- Loãng xương giai đoạn sớm hoặc loãng xương tiến triển ở phụ nữ mãn kinh khi các trị liệu phối hợp estrogen/canxi thông thường là chống chỉ định hay không thể thực hiện được do một vài lý do khác.

- Loãng xương do lão suy.

- Loãng xương thứ phát, ví dụ loãng xương do dùng corticosteroid hay do bất động.

- Để ngăn ngừa hủy xương tiến triển, bệnh nhân sử dụng Miacalcic phải được cung cấp bổ sung canxi và vitamin D thích hợp theo nhu cầu của từng người.

Đau xương kết hợp với hủy xương và /hoặc giảm xương.

Bệnh Paget xương (viêm xương biến dạng), đặc biệt đối với những bệnh nhân có kèm theo :

- Đau xương.

- Các biến chứng thần kinh.

- Tăng sự tiêu hủy và tạo xương phản ánh qua việc gia tăng nồng độ của phosphatase kiềm trong huyết thanh và sự bài tiết hydroxyproline trong nước tiểu.

- Sự lan rộng dần dần của tổn thương xương.

- Gãy xương không hoàn toàn hoặc tái đi tái lại.

Tăng canxi huyết và cơn tăng canxi huyết do :

- Hủy xương quá mức trong bệnh ác tính có di căn xương như ung thư vú, phổi, thận, u tủy và các bệnh ác tính khác.

- Cường tuyến cận giáp, tình trạng nằm bất động hay ngộ độc vitamin D cả trường hợp cấp và mãn tính.

Bệnh loạn dưỡng thần kinh (bệnh Sudeck) do các nguyên nhân và yếu tố thuận lợi khác nhau như loãng xương đau nhức sau chấn thương, loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, hội chứng vai - cánh tay, chứng hỏa thống, các rối loạn dinh dưỡng thần kinh do sử dụng thuốc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với Miacalcic.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do là một polypeptide, calcitonin thường gây những phản ứng quá mẫn tại chỗ hay toàn thân.

Do đó, nên thận trọng thực hiện phản ứng da trước khi áp dụng trị liệu với thuốc ở bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn. Nên ngưng thuốc nếu có dấu hiệu quá mẫn liên quan rõ ràng đến thuốc.

Trẻ em : do thiếu kinh nghiệm về việc sử dụng Miacalcic kéo dài ở trẻ em, không nên điều trị nhiều hơn vài tuần trừ khi đã cân nhắc rằng cần phải điều trị kéo dài.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên súc vật không cho thấy có nguy cơ tổn hại nào đến thai nhi, tuy nhiên điều này chưa được khẳng định qua các thử nghiệm kiểm chứng ở phụ nữ có thai. Bản thân thuốc không đi qua hàng rào nhau thai ở động vật. Không nên cho con bú trong quá trình điều trị với Miacalcic do có bằng chứng rằng thuốc được tiết ra qua sữa mẹ.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Thường gặp : buồn nôn, nôn, đôi khi chóng mặt và nóng bừng mặt. Các phản ứng phụ này tùy thuộc liều và thường xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch hơn là sau khi tiêm bắp hoặc dưới da.

Thường chóng tự khỏi, chỉ một vài trường hợp cần giảm liều tạm thời. Có rất ít báo cáo về đa niệu và ớn lạnh.

Trong những trường hợp hiếm, tiêm calcitonin có thể gây phản ứng quá mẫn, gồm phản ứng tại nơi tiêm, hoặc phản ứng da toàn thân, tuy nhiên các phản ứng dạng phản vệ đưa đến nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và ngất cũng được báo cáo trong một số ít trường hợp.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

#### Liều lượng :

Miacalcic có thể dùng dưới dạng xịt mũi, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Đường sử dụng được khuyến cáo cho các chỉ định khác nhau được tóm tắt trong bảng sau :

Chỉ định	Đường dùng				
	Xịt mũi	Tiêm SC	Tiêm IM	Tiêm IV	Truyền IV
Loãng xương	x	x	x		
Bệnh Paget	x	x	x		
Tăng canxi					
- cấp				x	x
- mãn	x	x	x		
Rối loạn dinh dưỡng thần kinh	x	x	x		

Thuốc được dung nạp toàn thân và tại chỗ tốt khi dùng đúng liều khuyến cáo với các đường dùng trên.

Loãng xương sau mãn kinh :

Hiện chưa xác định được liều hữu hiệu thấp nhất và liều khuyến cáo được sử dụng hiện nay như sau :



Dạng tiêm : 50-100 UI mỗi ngày hoặc 100 UI mỗi 2 ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tùy mức độ trầm trọng của bệnh.

Dạng xịt mũi : 100-200 UI mỗi ngày hoặc 200 UI mỗi 2 ngày, 1 liều hay chia nhiều liều tùy theo đáp ứng của mỗi bệnh nhân.

Đau xương kết hợp với hủy xương và/hoặc giảm xương :

Liều lượng được điều chỉnh tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân. Từ 200 đến 400 UI mỗi ngày. Liều = 200 UI có thể dùng đơn liều ; khi cần dùng liều cao hơn nên chia thành nhiều liều. Có thể phải trị liệu nhiều ngày cho đến khi tác dụng giảm đau đạt được hiệu quả hoàn toàn. Trong giai đoạn điều trị duy trì liều dùng ban đầu thường được giảm và/hoặc có thể kéo dài khoảng cách giữa 2 liều.

Bệnh Paget :

Dạng tiêm : 100 UI mỗi ngày hoặc mỗi 2 ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Đường tiêm dưới da được dung nạp rất tốt và bệnh nhân có thể tự tiêm được dưới sự hướng dẫn của bác sĩ hay y tá. Trong một vài trường hợp chỉ cần tiêm cách hai ngày khi điều trị duy trì chỉ cần dùng 50 UI mỗi ngày, đặc biệt khi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng được cải thiện. Mặt khác có thể tăng liều mỗi ngày lên đến 200 UI nếu cần thiết.

Dạng xịt mũi : liều 200 UI mỗi ngày, dùng đơn liều hay chia làm nhiều liều. Trong một số trường hợp có thể cần phải dùng liều 400 UI chia làm 2 lần mỗi ngày lúc bắt đầu điều trị. Có thể giảm liều sau một thời gian bệnh nhân dùng dạng xịt mũi.

Tăng canxi huyết :

Điều trị cấp cứu tăng canxi huyết :

Trong điều trị cấp cứu và các tình trạng nặng khác, đường sử dụng hiệu quả nhất là truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Dạng tiêm : 5-10 UI cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày, hòa trong 500 ml dung dịch muối đẳng trương, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch trong ít nhất 6 giờ, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm chia làm 2-4 liều trong ngày. Bệnh nhân phải được bồi phụ nước. Khi cần thiết nên cấp cứu bằng phương pháp điều trị đặc hiệu đối với bệnh căn.

Điều trị lâu dài tình trạng tăng canxi huyết mãn :

Dạng tiêm: 5-10 UI/kg thể trọng mỗi ngày tùy theo đáp ứng lâm sàng và sinh hóa, dùng tiêm dưới da hay tiêm bắp liều duy nhất hay chia làm 2 liều. Nếu thể tích thuốc tiêm lớn hơn 2 ml thì nên dùng theo đường tiêm bắp. Nên tiêm các mũi ở những vị trí khác nhau.

Dạng xịt mũi : 200-400 UI chia vài lần mỗi ngày.

Bệnh loạn dưỡng thần kinh :

Cần chẩn đoán sớm và phải bắt đầu điều trị ngay sau khi chẩn đoán chính xác.

Dạng tiêm : 100 UI mỗi ngày, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da trong 2-4 tuần. Có thể cho tiếp 100 UI 3 lần mỗi tuần trong 6 tuần, tùy vào tiến triển lâm sàng.

Dạng xịt mũi : 200 UI chia vài lần mỗi ngày trong 2-4 tuần, sau đó dùng liều 200 UI 3 lần một

tuần trong vòng 6 tuần.

#### Ghi chú :

Trong bệnh Paget và những bệnh mãn tính có liên quan đến sự tiêu hủy và tạo xương khác, cần điều trị ít nhất vài tháng đến vài năm. Sự điều trị làm giảm đáng kể lượng phosphatase kiềm trong huyết thanh và sự bài tiết hydroxyproline trong nước tiểu, đôi khi trở về mức bình thường. Tuy nhiên, đôi khi lượng phosphatase kiềm và hydroxyproline bài tiết có thể tăng sau khi giảm xuống lúc đầu ; khi ấy bác sĩ phải dựa vào bệnh cảnh lâm sàng để xét đoán xem có nên ngưng điều trị không, và bao giờ thì có thể tiếp tục điều trị lại.

Các rối loạn về chuyển hóa xương có thể tái xuất hiện một hoặc vài tháng sau khi ngưng thuốc, đòi hỏi một đợt điều trị khác bằng Miacalcic. Mặc dù kháng thể có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân trị liệu lâu ngày với calcitonin, hiệu lực trên lâm sàng của thuốc thường không bị ảnh hưởng. Đôi khi thuốc có thể mất hiệu lực khi dùng lâu dài, có thể do bão hòa các điểm gắn đường như không có liên quan gì đến sự phát sinh kháng thể. Sau một thời gian ngưng điều trị đáp ứng với calcitonin lại có trở lại.

Sử dụng lâu dài dạng xịt mũi không gây ra các thay đổi bệnh học ở niêm mạc mũi.

#### **Hướng dẫn sử dụng :**

Dạng xịt mũi :

- Gỡ nắp bảo vệ.

- Chỉ áp dụng cho sử dụng lần đầu tiên: giữ chặt thiết bị, đè mạnh pittông cho đến khi nghe tiếng cách mới bỏ ra. Làm như thế 3 lần. Cửa sổ tại đáy của nút khởi động bấy giờ sẽ có màu xanh và bình bơm đã sẵn sàng sử dụng.

- Hơi cúi đầu về phía trước và ấn nhẹ miệng vào chai thuốc vào một trong hai lỗ mũi. Đảm bảo rằng nó ở trên một đường thẳng với ống mũi để cho bụi sương của thuốc lan tỏa đều. Ấn pittông một lần và buông ra. Trong cửa sổ đếm, bạn sẽ thấy số 1.

- Sau khi bơm thuốc, hít vào mạnh nhiều lần để ngửa thuốc thoát ra khỏi mũi. Đừng thở ra đường mũi ngay sau khi bơm thuốc.

- Nếu cần dùng đến liều 2 lần bơm Miacalcic cùng một lúc, nên bơm lần 2 vào lỗ mũi bên kia.

- Luôn luôn đậy nắp bảo vệ lại sau khi dùng để ngừa vòi phun bị tắc.

- Khi màu đỏ xuất hiện trên cửa sổ đếm và có một kháng lực đáng kể chống lại pittông chuyển động vào sâu hơn (cảnh báo dừng lại), 16 liều đã được phóng ra. Một lượng nhỏ cặn thuốc (do kỹ thuật đóng chai) vẫn còn sót lại trong chai thuốc.

Dù trong tình huống nào cũng không bao giờ được thử mở rộng vòi phun bằng kim hay vật sắc nhọn. Điều này phá hủy hoàn toàn hoạt động của chai thuốc. Đừng tháo gỡ pittông. Để đảm bảo các liều đều bằng nhau, hãy giữ chai thuốc luôn ở vị trí đứng thẳng. Tránh lắc mạnh chai thuốc hay để ở nơi quá nóng.

- Từ khi mở nắp, chai thuốc xịt mũi phải được để ở nhiệt độ phòng và sử dụng tối đa không quá 4 tuần lễ.

## **BẢO QUẢN**

Ống tiêm và lọ xịt chưa mở phải được bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C). Khi đã mở lọ xịt mũi được giữ ở nhiệt độ phòng, để ở vị trí thẳng đứng và dùng trong thời gian tối đa là 4 tuần.

Như tất cả các thuốc khác, Miacalcic phải để xa tầm tay trẻ em.

## **325. MICOSTAT 7**

AMERIPHARM

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên đặt âm đạo 100 mg : hộp 7 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Miconazole nitrate	100 mg

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hiệu quả hầu hết các nhiễm trùng do nấm âm đạo gây ra, đặc biệt đối với *Candida sp.* Nếu lần đầu tiên thấy ngứa hay khó chịu âm đạo, nên hỏi ý kiến bác sĩ ; nếu trước đây đã có chẩn đoán nhiễm nấm, và bây giờ lại có những triệu chứng như thế, có thể dùng viên đặt âm đạo miconazole theo như hướng dẫn trong 7 ngày liên tiếp.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Sản phẩm này chỉ hiệu quả trong điều trị nhiễm nấm âm đạo, không được dùng trong các bệnh lý về mắt và không được uống.

Không được sử dụng viên đặt âm đạo miconazole nếu có những dấu hiệu và triệu chứng như dưới đây, và nếu các triệu chứng đó xảy ra trong khi điều trị bằng viên đặt miconazole, hãy ngưng sử dụng thuốc này và liên hệ với bác sĩ ngay, do bệnh nhân có thể mắc những bệnh lý nghiêm trọng hơn :

- sốt trên 38°C
- đau bụng dưới, đau lưng hoặc vai
- khí hư âm đạo hôi.

Nếu các triệu chứng không cải thiện, hoặc xấu hơn trong vòng 3 ngày, triệu chứng không giảm hoàn toàn trong vòng 7 ngày, có thể bệnh nhân bị một bệnh khác hơn là nhiễm nấm, nên hỏi ý kiến bác sĩ.

Nếu triệu chứng tái phát trong vòng 2 tháng hoặc nếu bệnh nhân bị các nhiễm trùng mà không thể chữa khỏi bằng những liệu pháp thích hợp, nên hỏi ý kiến bác sĩ.

Dầu thực vật của viên thuốc có khả năng làm suy yếu thành phần latex của bao cao su cũng như màng tránh thai. Do đó không nên quá tin cậy vào khả năng ngăn ngừa các bệnh lý truyền qua đường sinh dục hoặc ngừa thai của bao cao su và màng tránh thai khi đang sử dụng viên đặt âm đạo miconazole.

Không sử dụng nút chẹn tampon khi đang dùng thuốc này.

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Nếu bệnh nhân đang mang thai hoặc nghi ngờ có thai, không nên dùng thuốc này trừ phi có ý kiến bác sĩ.

Giữ thuốc xa tầm với của trẻ em.

Trong trường hợp uống nhầm thuốc này, phải tìm sự giúp đỡ chuyên môn ngay, liên hệ với trung tâm kiểm soát ngộ độc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Để đạt kết quả tốt nhất :

1. Nên sử dụng đủ liệu trình (7 ngày), mặc dù đã giảm các triệu chứng.
2. Sử dụng mỗi viên hằng đêm liên tục mặc dù đang giai đoạn có kinh.
3. Mặc quần lót dệt bằng sợi bông.
4. Nếu người bạn đời có các triệu chứng ngứa, đỏ, khó chịu dương vật, nên khuyên anh ta đi gặp bác sĩ ngay và cũng nên báo rằng bạn đang điều trị nhiễm trùng nấm.
5. Lau khô âm hộ kỹ lưỡng sau khi tắm, bơi. Thay đồ tắm đã ướt, áo quần làm việc ẩm ướt càng sớm càng tốt, vì âm hộ khô sẽ không tạo điều kiện cho nấm phát triển.
6. Sau khi đại tiểu tiện, lau âm hộ từ trước ra sau.
7. Không tự rửa trừ phi có chỉ định của bác sĩ, do tự rửa sẽ làm rối loạn thăng bằng vi khuẩn âm đạo.
8. Khuyến bệnh nhân không gãi trong trường hợp còn chịu đựng được, vì khi gãi sẽ gây kích thích hơn và có thể lan rộng sự nhiễm trùng.
9. Bác sĩ nên hỏi kỹ về bất kỳ mọi thuốc bệnh nhân đang sử dụng, do một vài loại thuốc có thể làm cho âm đạo dễ nhiễm trùng hơn.

Nếu bệnh nhân có thắc mắc, nên trình bày với bác sĩ.

Mỗi viên đặt đều có vỏ bọc, không nên sử dụng nếu có dấu hiệu vỏ bị rách và trả lại cho quầy thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Gia tăng tạm thời cảm giác ngứa, nóng rát, có/hoặc không kèm theo kích thích khi viên thuốc được đặt vào trong.

- Đau quặn bụng, nhức đầu, viêm ruột, phát ban.

Nếu có bất kỳ các triệu chứng trên xảy ra, ngưng đặt thuốc và đến gặp bác sĩ ngay.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Đặt viên âm đạo mỗi ngày 1 viên trong 7 ngày liên tiếp.

### HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

**Lưu ý :** bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng 15-30°C, tốt nhất là giữ thuốc ở ngăn thường trong tủ lạnh để tránh thuốc bị nhão, trong trường hợp thuốc đã bị nhão do để ngoài, có thể ngâm viên thuốc vào trong nước đá để viên thuốc cứng lại rồi thực hiện theo các bước dưới đây :

Đặt viên âm đạo vào lúc đi ngủ trong 7 ngày liên tiếp.

1. Xé viên đặt âm đạo, tách rời lớp vỏ plastic bằng ngón cái, dùng ngón trỏ và ngón cái giữ 2 lớp vỏ plastic và kéo tách rời ra.
2. Đặt viên thuốc vào dụng cụ đặt thuốc.
3. Đưa nhẹ nhàng phần đầu chứa thuốc vào âm đạo, rồi dùng pít tông đẩy viên thuốc từ từ vào càng sâu càng tốt.

Bạn có thể làm ở tư thế đứng với 2 chân hơi giang ra và hơi cong đầu gối hoặc nằm ngửa với đầu gối gập lại. Khi đã sẵn sàng, bạn đẩy pít tông để đặt viên thuốc vào sâu bên trong âm đạo, sau đó rút dụng cụ đặt thuốc ra khỏi âm đạo. Nên đi ngủ càng sớm càng tốt sau khi đặt để tránh chảy thuốc ra ngoài.

Bạn có thể sử dụng băng vệ sinh hay quần lót trong khi dùng viên thuốc đặt, nhưng không nên sử dụng nút chẹn tampon.

4. Rửa sạch dụng cụ sau mỗi lần dùng, rút 2 phần của dụng cụ rời ra, rửa sạch bằng xà phòng và nước ấm rồi ráp chúng lại 1 cách nhẹ nhàng.
5. Lặp lại các bước từ 1 đến 4 trước khi đi ngủ trong 6 đêm tiếp theo.

### BẢO QUẢN

Nên để thuốc ở nhiệt độ phòng 15-30°C.

Tránh để nơi nóng trên 30°C.

## 326. MICROGYNON 30

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

Viên nén : vỉ 21 viên có ghi ngày để nhớ.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Levonorgestrel	0,15 mg

Ethinylestradiol	0,03 mg
------------------	---------

## **DƯỢC LỰC**

Kết hợp progesteron-estrogen để ngừa thai, dùng đường uống

Bình thường khi uống Microgynon 30 theo chỉ dẫn, trứng sẽ được dự phòng để không chín vào lúc trứng được thụ tinh. Hơn nữa dịch nhày cổ tử cung vẫn đặc làm cho tinh trùng của nam giới khó di động. Màng tử cung cũng còn không được chuẩn bị cho sự làm tổ của trứng đã thụ tinh. Như vậy Microgynon 30 có hiệu quả bảo vệ tránh thụ thai.

Vỉ thuốc có ghi ngày để nhớ, chứa 21 viên nén. Mỗi ngày uống 1 viên, dùng trong 21 ngày liền, tiếp theo sau là một khoảng thời gian 7 ngày không uống thuốc trước khi lại tiếp tục uống vỉ thuốc tiếp theo. Trên vỉ có hướng dẫn rất rõ cần phải uống mỗi viên nén vào ngày nào trong chu kỳ.

## **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc ngừa thai, dùng đường uống.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có thai, cho con bú, rối loạn chức năng gan, vàng da hoặc ngứa kéo dài trong lần có thai trước, hội chứng Dubin-Johnson, hội chứng Rotor, tiền sử hay hiện tại đang bị u gan,, tiền sử hay hiện tại đang có quá trình huyết khối tắc mạch ở động mạch hay tĩnh mạch và các tình trạng thuận lợi cho sự phát triển các bệnh này (ví dụ các rối loạn của hệ thống đông máu với khuynh hướng hay tạo huyết khối, các bệnh tim rõ rệt), thiếu máu hồng cầu hình liềm, đã điều trị hay đang có ung thư vú hoặc ung thư nội mạc tử cung, tiểu đường nặng với các thay đổi mạch máu, các rối loạn chuyển hóa lipid, tiền sử nhiễm herpes lúc mang thai, xơ cứng tai với tình trạng nặng hơn lúc mang thai.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp : tiểu đường, tăng huyết áp, dẫn tĩnh mạch, xơ cứng tai, bệnh xơ cứng rải rác, động kinh, rối loạn chuyển hóa porphyrin, co cứng cơ, múa giật loại thông thường. Trong những trường hợp này, cũng như khi có tiền sử viêm tĩnh mạch, hay khuynh hướng tiểu đường, chỉ dùng Microgynon 30 dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ.

## **Lý do để ngưng dùng Microgynon 30 tức thì :**

Các cơn đau nửa đầu xuất hiện lần đầu, các cơn nhức đầu dữ dội bất thường xảy ra thường xuyên hơn, các rối loạn đột ngột về nhận thức (ví dụ rối loạn thị giác và thính giác), dấu hiệu đầu tiên của viêm tắc tĩnh mạch hoặc huyết khối nghẽn mạch (ví dụ đau bất thường hay sưng căng chân, đau như đâm khi hít thở hay khi ho mà không có lý do rõ ràng), cảm giác đau hoặc tức ngực ; trong khi chờ phẫu thuật (6 tuần chuẩn bị trước đó), tình trạng bất động (ví dụ sau tai nạn). Trong tất cả các trường hợp trên có sự gia tăng nguy cơ tạo huyết khối. Các lý do khác để ngưng thuốc là : xuất hiện vàng da, viêm gan khởi phát, ngứa toàn thân, các cơn động kinh gia tăng, huyết áp tăng đáng kể, thai kỳ.

**Ghi chú đặc biệt :**

Theo các hiểu biết hiện nay, có sự kết hợp giữa việc dùng các chế phẩm phối hợp progesteron-estrogen với nguy cơ gia tăng bệnh lý huyết khối tắc tĩnh mạch và động mạch là không thể loại trừ.

Nguy cơ tương đối của huyết khối động mạch (ví dụ : đột quỵ, nhồi máu cơ tim) sẽ càng tăng thêm khi có hút thuốc lá nhiều, tuổi cao và dùng đồng thời thuốc ngừa thai uống.

Ở những trường hợp hiếm u lành của gan và ngay cả những trường hợp rất hiếm u ác tính của gan, ở một số ca lẻ tẻ, dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng nguy hiểm đến tính mạng, có thể xảy ra sau khi dùng các chất nội tiết tố. Thầy thuốc phải được thông báo về việc xảy ra của những cơn đau bụng trên bất thường mà không giảm ngay trong thời gian ngắn.

**LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ****Lúc có thai :**

Chống chỉ định.

**Lúc nuôi con bú :**

Cân nhắc giữa lợi ích của việc dùng thuốc với nguy cơ tiềm tàng cho bào thai.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Barbiturates, phenylbutazone, hydantoins, rifampicin, ampicillin làm giảm tác dụng của ngừa thai của Microgynon 30. Nhu cầu dùng thuốc trị tiểu đường dạng uống hay insulin có thể thay đổi khi dùng phối hợp với Microgynon 30.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trường hợp hiếm, có thể xảy ra nhức đầu, đau dạ dày, buồn nôn, cảm giác căng vú, thay đổi thể trọng và tình dục, hoặc trầm cảm.

Dùng dài hạn đôi khi có thể gây ra những mảng màu hơi nâu trên mắt và những mảng này sẽ rõ hơn nếu tiếp xúc lâu với ánh nắng mặt trời. Do đó những phụ nữ có khuynh hướng này nên tránh ở ngoài nắng quá lâu.

Trường hợp riêng lẻ được báo cáo có ảnh hưởng đến thị giác khi dùng thuốc.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trước khi bắt đầu dùng Microgynon 30, cần phải thực hiện khám kỹ về nội khoa tổng quát, về phụ khoa (kể cả khám vú và làm phết tế bào cổ tử cung) và cần phải ghi nhận cẩn thận tiền sử gia đình.

Ngoài ra, tình trạng rối loạn hệ thống đông máu phải được loại trừ nếu có bất kỳ người nào trong gia đình đã có bệnh lý huyết khối tắc mạch (ví dụ huyết khối tĩnh mạch sâu, đột quỵ, nhồi máu cơ tim) từ lúc tuổi trẻ. Có thai cũng phải loại trừ. Để thận trọng, nên thực hiện khám kiểm tra khoảng mỗi 6 tháng khi điều trị lâu dài với Microgynon 30. Trong 14 ngày đầu của đợt dùng thuốc đầu tiên, phải dùng thêm một phương pháp ngừa thai không hormon (trừ phương pháp về nhịp và nhiệt độ) để đảm bảo ngừa thai tuyệt đối từ ngày đầu tiên uống thuốc này.

Đợt uống thuốc đầu tiên :

Hãy đợi chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Uống viên nén đầu tiên vào ngày thứ 5 của chu kỳ (ngày đầu chảy máu tức là ngày đầu tiên của chu kỳ), không kể đến chảy máu kinh nguyệt đã ngừng hay chưa ngừng.

Lấy viên thuốc đầu tiên ra khỏi vỉ ở phần được đánh dấu với ngày tương ứng trong tuần (ví dụ : "Mon" tương ứng với ngày thứ 2 trong tuần), ấn viên thuốc ra ngoài qua lớp giấy nhôm, và nuốt nguyên viên thuốc với một ít nước. Uống thuốc vào giờ nào trong ngày không quan trọng, nhưng một khi đã chọn một thời điểm đặc biệt, thường là sau ăn sáng hay ăn tối, thì nên dùng thuốc đúng vào thời điểm đó của mỗi ngày.

Mỗi ngày 1 viên trong 21 ngày :

Từ ngày thứ nhì, mỗi ngày phải uống 1 viên thuốc theo hướng mũi tên trên vỉ thuốc cho đến hết vỉ. Nếu quên không chắc là đã uống hay chưa viên thuốc của ngày đó, chỉ cần nhìn trên vỉ thuốc sẽ biết ngay.

7 ngày không uống thuốc :

Sau khi đã uống tất cả 21 viên nén, có một khoảng thời gian 7 ngày không uống thuốc tiếp theo sau. Trong thời gian này (khoảng 2 đến 4 ngày sau khi uống viên nén cuối cùng) sẽ gặp chảy máu.

Những đợt tiếp theo :

Sau thời gian nghỉ 7 ngày, sẽ dùng thuốc trở lại với vỉ thuốc kế tiếp, bất kể kinh đã hết hay vẫn còn (thường đã hết kinh).

Tóm lại, việc dùng thuốc theo một qui trình đơn giản là 3 tuần uống thuốc, 1 tuần không uống thuốc, và mỗi vỉ thuốc mới sẽ bắt đầu vào ngày trong tuần giống như đối với vỉ thuốc cũ.

#### Chú ý :

- Uống thuốc không đều, ói mửa hay rối loạn tiêu hóa với tiêu chảy, rối loạn chuyển hóa rất hiếm khi xảy ra hoặc dùng kéo dài đồng thời với một số thuốc khác (xem Tương tác thuốc) có thể ảnh hưởng đến tác dụng ngừa thai (triệu chứng đầu tiên là xuất huyết giữa chu kỳ). Thuốc nhuận tràng nhẹ không có ảnh hưởng tới tác dụng của Microgynon. Nhưng nếu gặp rối loạn tiêu hóa như nôn và tiêu chảy, sẽ không đảm bảo là viên thuốc hàng ngày có thể ở lâu trong cơ thể để phát huy tác dụng, không có gì chắc chắn là đã có tác dụng ngừa thai. Nếu gặp trường hợp này nên dùng thêm phương pháp ngừa thai không hormon (trừ phương pháp nhip và nhiệt độ) cho chu kỳ đặc biệt này, nhưng không được ngưng dùng Microgynon 30 như đã chỉ dẫn.

Nếu đã dùng một thuốc tránh thụ thai hormon khác, hoặc muốn bắt đầu uống Microgynon 30 rất sớm sau khi đẻ hoặc khi xảy thai, hay khi cho con bú, cần phải cân nhắc và có ý kiến của bác sĩ chuyên khoa.

- Nếu xảy ra xuất huyết giữa chu kỳ : Nếu xảy ra xuất huyết "không theo lịch" trong thời gian uống Microgynon 30 thì không được ngưng uống thuốc. Xuất huyết nhẹ thường sẽ tự ngưng. Tuy nhiên, nếu xuất huyết nặng giống như hành kinh thì nên hỏi ý kiến bác sĩ.

- Nếu không thấy có một kỳ kinh nguyệt : Nếu gặp trường hợp khác thường, không thấy chảy



máu trong khoảng thời gian không uống thuốc, hãy tạm ngừng uống thuốc Microgynon 30 và phải hỏi ý kiến của bác sĩ chuyên khoa.

- Nếu quên uống thuốc vào giờ thường lệ, phải uống viên thuốc này trong vòng 12 giờ. Nếu quá 12 giờ kể từ thời điểm vẫn thường uống viên nén trong ngày thì sự bảo vệ tránh thụ thai trong chu kỳ này có thể bị giảm sút. Tuy nhiên vẫn phải tiếp tục uống những viên nén khác trong vỉ thuốc vào thời điểm như thường lệ, bỏ qua những viên nén đã quên uống. Tuy vậy phải dùng đồng thời một phương pháp ngừa thai không hormon (trừ những phương pháp về nhịp và nhiệt độ) bổ sung thêm cho tới khi hết vỉ thuốc đó. Không uống viên nén hoặc những viên nén đã quên uống. Trong khoảng thời gian 7 ngày không uống thuốc tiếp theo sau như đã qui định, sẽ có chảy máu một cách bình thường. Nếu không xảy ra xuất huyết, cần chắc chắn phải không có thai mới tiếp tục dùng thuốc.

- Ngưng thuốc : Sau khi ngừng uống Microgynon 30 các cơ quan sinh sản thường lấy lại chức năng đầy đủ đến mức lại có khả năng thụ thai bình thường. Điều duy nhất có thể nhận thấy là chu kỳ đầu sẽ có thể khoảng một tuần dài hơn bình thường. Tuy nhiên, nếu chu kỳ không trở lại bình thường trong vòng 2-3 tháng đầu, hãy tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa.

## 327. MICROLAX - MICROLAX BÉBÉ

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Gel bơm vào trực tràng : ống canule 5 ml, hộp 6 ống.

Gel bơm vào trực tràng : ống canule 3 ml, hộp 6 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống Microlax	
Sorbitol 70%, dạng tinh thể	4,465 g
Sodium dưới dạng citrate	450 mg
Sodium dưới dạng laurylsulfoacétate	45 mg

cho 1 ống Microlax Bébé	
Sorbitol 70%, dạng tinh thể	2,679 g

Sodium dưới dạng citrate	270 mg
Sodium dưới dạng laurylsulfoacétate	27 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc xổ kích thích.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thời gian bắt đầu có tác dụng : 5-20 phút.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng táo bón do các nguyên nhân ở vùng trực tràng và hậu môn.
- Chuẩn bị nội soi trực tràng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không nên điều trị kéo dài.

Điều trị táo bón bằng thuốc chỉ là một điều trị hỗ trợ cho một điều trị gồm chế độ ăn và vệ sinh.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tránh dùng Microlax và Microlax bébê trong đợt cấp của trĩ, dò hậu môn hay viêm đại tràng xuất huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng kéo dài có thể gây cảm giác rát bỏng tại chỗ và hạn hữu gây viêm đại trực tràng sung huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Một ống / ngày, dùng trước thời điểm dự định đi cầu 5-20 phút.

#### **Cách dùng :**

Mở nắp ống canule. Đưa toàn bộ canule vào trực tràng, bóp đẩy hết thuốc trong ống vào trực tràng, trong khi rút canule ra vẫn bóp giữ ống.

## **328. MIKROFOLLIN FORTE**

GEDEON RICHTER

viên nén 0,05 mg : vỉ 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ethinylestradiol	0,05 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị vô kinh và thiếu kinh do suy chức năng buồng trứng, băng huyết và đa kinh, đau kinh, cai sữa, mụn trứng cá và ung thư tiền liệt tuyến.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mang thai, suy gan, các tình trạng sau viêm gan, có tiền sử vàng da mang thai vô căn và ngứa. Hội chứng Dubin-Johnson và Rotor, có tiền sử huyết khối tĩnh mạch, bệnh nghẽn mạch, các bướu vú và tử cung đã mắc hay nghi ngờ, lạc nội mạc tử cung, xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân, rối loạn chuyển hóa lipid, đã từng mắc chứng xơ cứng tai trong các kỳ mang thai trước.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc ngưng thuốc ngay chỉ được xem xét trong trường hợp tàn suất nhức nửa đầu và nhức đầu trầm trọng cao chưa từng có trước đây, rối loạn thị giác cấp, các dấu hiệu nghẽn tĩnh mạch hay nghẽn mạch, cao huyết áp, vàng da ứ mật, nằm liệt giường thường xuyên. Estrogen có thể làm giữ muối và nước, vì thế thận trọng đặc biệt trong trường hợp suy tim hay thận, cao huyết áp, động kinh và hen phế quản, trong trường hợp glaucome góc đóng hay phẳng, áp suất nhãn cầu có thể tăng. Trong trường hợp đái tháo, dung nạp glucose có thể giảm.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần khám chi tiết đặc biệt khám kỹ tuyến vú và cơ quan chậu, huyết áp. Trong trường hợp điều trị lâu dài, nên tái khám sau 6 tháng đầu, sau đó tối thiểu là hàng năm. Vì nguy cơ xuất huyết bất ngờ, nên dùng cách quăng khi điều trị lâu dài.

Vì liều cao estrogen trong giai đoạn đầu mang thai có thể hại thai nhi, loại trừ mang thai khi bắt đầu điều trị.

Các test chức năng gan và nội tiết chỉ cho kết quả đáng tin cậy sau 2-4 tháng ngưng điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc tạo enzyme có thể làm tăng chuyển hóa chế phẩm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn, nôn, nhức đầu, nhức nửa đầu, thay đổi thể trọng, vú và hoạt động tình dục, giữ muối và nước, với liều cao hơn tăng nguy cơ nghẽn mạch, râm da, vàng da ứ mật, xuất huyết nhiều và bất ngờ, xuất huyết lấm tấm, bất lực nam, giảm sinh tinh, dị ứng da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tùy cá nhân.

Trong trường hợp vô kinh và thiếu kinh uống 1-2 viên/ngày trong 20 ngày, sau đó tiêm bắp 5 mg progestin/ngày trong 5 ngày.

Trong trường hợp đau kinh uống 1 viên/ngày trong 20 ngày, mỗi 2 hoặc 3 tháng. Việc dùng thuốc nên bắt đầu từ ngày thứ 4-5 của chu kỳ kinh.

Để cai sữa uống 1 viên/ngày trong 3 ngày sau khi sinh, 3 ngày tiếp theo uống 3 x 1/2 viên/ngày, 3 ngày tiếp theo nữa uống 1/4 viên/ngày.

Trong bệnh mụn trứng cá uống 1 viên/ngày.

Trong trường hợp ung thư tiền liệt tuyến 3 x 1-2 viên/ngày, liều này có thể giảm dần cho đến liều duy trì 1 viên/ngày.

## 329. MITOMYCIN-C KYOWA

KYOWA HAKKO KOGYO

c/o MITSUI

Bột pha tiêm 2 mg : hộp 10 lọ - Bảng A.

Bột pha tiêm 10 mg : hộp 1 lọ - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Mitomycin C J.P.	2 mg

cho 1 lọ	
Mitomycin C J.P.	10 mg

### DƯỢC LỰC

**Mô tả :**

- Đặc tính chung :

	Cảm quan	pH	ASTT	nồng độ/dd muối
Ống 2 mg	tím xanh	5,5-7,0	#1	0,96% (pha trong 5 ml nước cất)
Ống 10 mg	tím xanh	5,5-7,0	#1	0,96% (pha trong 25 ml nước cất)

- Tên thông thường : Mitomycin C.
- Tên hóa học : Azirino[2', 3' : 3, 4]pyrrolo[1, 2-a]indole-4, 7-dione-6-amino-1, 1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydro-8(hydroxymethyl)8a-methoxy-5-methyl-carbamate.
- Công thức phân tử :  $C_{15}H_{18}N_4O_5 = 334,33$
- Mô tả : bột kết tinh hay tinh thể kết tinh màu xanh tím. Tan nhẹ trong nước, methanol và aceton ; rất tan trong ethyl acetat hay chloroform ; không tan trong tetrachlorua carbon.
- Độ bền vững : dạng kết tinh bền vững ở nhiệt độ thường. Trong dung dịch, bền vững ở pH 8, độ bền vững sẽ giảm khi pH giảm xuống 7.

#### **Tính chất dược lực :**

Nhóm Mitomycin bao gồm một số các chất chống tân sản được tìm thấy trong dịch nuôi cấy *Streptomyces caespitosus* bởi Hata và cộng sự tại Viện nghiên cứu Kitasato năm 1955. Trong số những kháng sinh này, Mitomycin C có tác dụng tốt nhất và được chiết tách, tinh khiết hóa vào năm 1956.

Mitomycin C Kyowa là chế phẩm tiêm chứa Mitomycin C có hoạt phổ rộng kháng ung thư và tác động chống khối u. Chất này đã được xác định có tác dụng lên các dạng ung thư đường ruột, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư bàng quang và bệnh bạch cầu mạn tính.

#### **Dược lý :**

- Tác động chống khối u :

Mitomycin thể hiện phổ kháng khối u rộng và có hoạt tính hữu hiệu trên những tế bào u được nuôi cấy : carcinôm Ehrlich, sarcôm 180, bệnh bạch cầu P388, sarcôm Yoshida.

- Cơ chế tác động :

Mitomycin kết hợp với DNA của tế bào ung thư và ức chế sự nhân đôi của DNA qua sự liên kết chéo của xoắn đôi DNA này nhờ đó ngăn chặn được khối u. Bằng chứng cho thấy rằng những tế bào ở giai đoạn sau của quá trình tiền sinh tổng hợp (G) và nửa giai đoạn đầu của quá trình sinh tổng hợp thì rất nhạy cảm với thuốc.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Một phần của liều tiêm vào được đào thải qua nước tiểu (khoảng 4,3-4,8% trong vòng 4 giờ sau khi tiêm) : từ 30 đến 120 phút sau khi tiêm tĩnh mạch, người ta phát hiện thấy lượng thuốc được đào thải qua nước tiểu là nhiều nhất và giảm dần sau đó.

Phần còn lại của liều tiêm vào được phân phối rộng rãi đến các mô để gây tác động : trong 15 đến 30 phút ở các mô lành và nhanh hơn ở các mô ung bướu.

Nồng độ của thuốc trong máu giảm tương đối nhanh. Mitomycin được chuyển hóa ở gan.

Tuy nhiên, sau 24 giờ, người ta vẫn còn tìm thấy trong nước tiểu khoảng 10% liều tiêm vào.

#### **THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG**

Tác động lâm sàng :

Kết quả thử nghiệm lâm sàng tiến hành tại 49 bệnh viện ở Nhật như sau :

Tỉ lệ đạt hiệu quả trị liệu trên 2.680 trường hợp là 39,1% (1.049/2.680) (những trường hợp này được đánh giá theo tiêu chuẩn 1-A của Karnofsky cũng như tiêu chuẩn của Hội Trị liệu Ung thư Nhật).

Tỉ lệ đạt hiệu quả trị liệu đơn lẻ Mitomycin C là 39,4% (488/1.239), trong đó 29,7% trường hợp (131/441) ung thư bao tử ; 34,4% trường hợp (11/32) ung thư ruột già ; 36,7% trường hợp (87/237) ung thư phổi ; 29,4% trường hợp (5/17) ung thư gan ; 67,2% trường hợp (90/134) ung thư tử cung ; 50,0% trường hợp (18/36) ung thư vú ; 40,0% trường hợp (8/20) ung thư đầu và cổ ; 76,9% trường hợp (40/52) ung thư bàng quang và 95,0% trường hợp (19/20) bệnh bạch cầu mạn.

Tỉ lệ đạt hiệu quả của trị liệu kết hợp là 38,3% (572/1.493). Trong khi tỉ lệ đạt hiệu quả của trị liệu bằng đường tiêm tĩnh mạch là 35,8% (867/2.419), bằng đường động mạch là 66,5% (129/194), thì hiệu quả khi trị liệu cục bộ như liệu pháp nội bàng quang là 79,1% (53/67).

Phản ứng bất lợi :

Những phản ứng bất lợi được khảo sát trên 329 trường hợp trị liệu bằng đường tĩnh mạch, kết quả như sau :

(Tổng số trường hợp khảo sát cho mỗi dạng không phải luôn luôn là 329)

- Giảm bạch cầu : 130 trường hợp (40,2%).
- Giảm tiểu cầu : 75 trường hợp (24,6%).
- Biếng ăn : 58 trường hợp (21,85).
- Buồn nôn-ói mửa : 41 trường hợp (15,4%).
- Khó chịu : 15 trường hợp (5,6%).
- Sút cân : 18 trường hợp (5,5%).
- Hay chảy máu : 12 trường hợp (3,6%).
- Thiếu máu : 10 trường hợp (3,0%).

### **THỬ NGHIỆM PHI LÂM SÀNG**

Độc tính cấp : LD<sub>50</sub> mg/kg

	I.V.	I.P.	P.O.
chuột nhắt ICR	4,3	8,4	53,5
chuột nhắt ddy	8,2	8,4	26,8
chuột cống	3,1	5,0	67,4
thỏ	3,4		
chó	0,72		

Độc tính mạn :

Với liều 0,4 ; 1,2 ; 3,6 ; 11 ; 33 ; 100 mg/kg tiêm phúc mô cho chuột cống liên tục trong 6 tuần, sự ức chế tăng trưởng nhận thấy ở thí nghiệm với liều trên 11 mg/kg, giảm vận động, co cứng được nhận thấy ở nhóm liều 100 mg/kg, tử vong được nhận thấy sau 130 ngày.

Những xét nghiệm sinh hóa máu (150 ngày sau khi tiêm) ở liều 100 mg/kg cho thấy có hiện tượng giảm bạch cầu, tăng  $K^+$ , tăng BUN và NPN ở đực và cái. Ở nhóm đực, giảm hồng cầu, giảm thể tích lắng hồng cầu, giảm nồng độ hemoglobin, bất thường ở các tế bào lưới và giảm protein huyết tương.

Ngoài ra, xét nghiệm (150 ngày sau khi tiêm) ở nhóm liều 100 mg/kg cho thấy có hiện tượng teo lá lách và teo tuyến ức, teo tinh hoàn, tuyến tiền liệt ở nhóm đực và teo buồng trứng ở nhóm cái.

Gây dị dạng :

Ở chuột đang mang thai, với liều duy nhất 2-10 mg/kg vào ngày thứ 10-14 của thời kỳ có thai, thấy có hiện tượng chậm phát triển bào thai. Với liều 7,5 mg/kg, gây dị dạng như hở môi, cằm ngắn, dính ngón.

Gây ung thư :

Tiêm dưới da cho chuột nhắt với liều 2 mg x 2 lần 1 tuần, tổng cộng 35 lần, sarcôm được quan sát thấy trong tuần thứ 39 đến 54.

### **CHỈ ĐỊNH**

Làm thuyên giảm những triệu chứng chủ quan hay khách quan của những bệnh sau :

Bệnh bạch cầu limphô mạn, bệnh bạch cầu tủy mạn, ung thư bao tử, ung thư ruột già, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư gan, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư đầu cổ và ung thư bàng quang.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với Mitomycin C.

Tương đối :

Điều trị rất cẩn thận với những bệnh nhân sau :

- Có rối loạn chức năng gan (các phản ứng bất lợi có thể xảy ra rất nghiêm trọng).
- Có rối loạn chức năng thận (các phản ứng bất lợi có thể xảy ra rất nghiêm trọng).
- Suy tủy (tình trạng suy tủy có thể trở nên nghiêm trọng hơn).
- Đang bị nhiễm khuẩn (tình trạng nhiễm khuẩn có thể nghiêm trọng hơn do suy tủy).
- Đang mắc bệnh thủy đậu (có thể gây rối loạn toàn thân, nguy cơ tử vong).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát :

- Có thể xảy ra những phản ứng bất lợi nghiêm trọng như suy tủy xương. Cần phải theo dõi bệnh nhân thường xuyên bằng các xét nghiệm cận lâm sàng (xét nghiệm về huyết học, chức

năng gan thận...). Nếu có những bất thường xảy ra, xử trí thích hợp như giảm liều hoặc ngưng thuốc. Trị liệu trong thời gian dài cần phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận vì những phản ứng bất lợi này có thể gây hiệu quả nghiêm trọng và kéo dài.

- Cần có những chú ý đặc biệt đến những dấu hiệu ban đầu hay sự trầm trọng thêm của các triệu chứng nhiễm khuẩn và xuất huyết.
- Thận trọng khi trị liệu cho trẻ em, theo dõi những biểu hiện ban đầu có thể dẫn đến những phản ứng bất lợi.
- Việc trị liệu cho trẻ em và những bệnh nhân còn khả năng sinh sản cần phải thận trọng vì có sự ảnh hưởng lên cơ quan sinh dục.

#### **Trị liệu cho người già :**

Ở những bệnh nhân lớn tuổi các chức năng sinh lý đã suy yếu, đặc biệt sự suy tủy có thể kéo dài cũng như rối loạn chức năng thận, Mitomycin C Kyowa cần được dùng trị liệu dưới sự theo dõi nghiêm ngặt về liều và phân liều.

#### **Những lưu ý khi sử dụng :**

Khi sử dụng :

- Để tránh đau mạch, viêm tĩnh mạch và chứng huyết khối, nên tiêm tĩnh mạch càng chậm càng tốt. Phải hết sức chú ý đến vị trí và phương pháp tiêm.
- Khi tiêm tĩnh mạch cần chú ý để tránh thuốc tràn ra ngoài gây xơ cứng và hoại tử nơi tiêm.

Chuẩn bị dung dịch tiêm : Mitomycin C được hòa tan trong dung dịch acid và cần được sử dụng càng sớm càng tốt để tránh giảm hiệu lực thuốc. Không kết hợp với chế phẩm tiêm có pH thấp.

#### **Đề phòng khác :**

Đã có những báo cáo cho thấy rằng có những khối u khác xảy ra ở chuột nhắt có sử dụng Mitomycin qua đường tiêm dưới da và chuột cống có sử dụng Mitomycin qua đường phúc mạc hay tiêm tĩnh mạch.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mitomycin đã được báo cáo rằng có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm. Do đó, không nên sử dụng cho phụ nữ có thai hay nghi ngờ có thai.

Chưa có kết luận về sự an toàn trong thời kỳ cho con bú. Tốt hơn cả, ngưng cho con bú nếu bệnh nhân cần trị liệu.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cần phải đề phòng khi sử dụng cùng lúc với những thuốc như các chất chống ung thư khác, hoặc đang xạ trị (các phản ứng bất lợi như suy tủy xương có thể trầm trọng hơn).

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dạng nặng :

- Hội chứng hồng cầu niệu : cần phải theo dõi bệnh nhân bằng những xét nghiệm định kỳ. Nếu có bất cứ triệu chứng nào như thiếu máu hồng cầu vỡ, giảm tiểu cầu, suy thận, phải ngưng thuốc và xử trí kịp thời.



- Suy tủy xương : giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, xuất huyết, thiếu máu... có thể xảy ra. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có những hiện tượng bất thường, giảm liều hoặc ngưng thuốc và xử trí kịp thời.

- Viêm phổi kẽ và xơ hóa phổi : viêm phổi kẽ với các triệu chứng sốt, ho, khó thở, X-quang bất thường, ái eosin, xơ hóa phổi. Nếu những phản ứng này xảy ra, cần ngưng thuốc và xử trí kịp thời như dùng corticoid thận trọng.

Các dạng khác :

- Thận : đôi khi xảy ra protein niệu, huyết niệu, phù, tăng huyết áp. Cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Nếu có triệu chứng bất thường, cần ngưng thuốc và xử trí thích hợp.

- Gan : đôi khi gây rối loạn chức năng gan.

- Tiêu hóa : chán ăn, buồn nôn ói mửa, viêm miệng, tiêu chảy có thể xảy ra.

- Phản ứng nhạy cảm : các phản ứng dị ứng như nổi ban có thể xảy ra.

- Hệ tiết niệu : viêm bàng quang, huyết niệu, teo bàng quang có thể xảy ra khi sử dụng liệu pháp nhỏ giọt nội bàng quang.

- Phản ứng khác : khó chịu, rụng tóc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trị liệu từng đợt :

Áp dụng cho người lớn, tiêm tĩnh mạch 4-6 mg Mitomycin C một hay hai lần một tuần.

Trị liệu liên tục :

Áp dụng cho người lớn, tiêm tĩnh mạch 2 mg Mitomycin C mỗi ngày một lần.

Trị liệu từng đợt với liều cao :

Áp dụng cho người lớn, tiêm tĩnh mạch 10-30 mg Mitomycin C mỗi đợt cách nhau 1 đến 3 tuần hoặc lâu hơn.

Trị liệu phối hợp với các thuốc chống ung thư khác :

Áp dụng cho người lớn, liều 2-4 mg một hoặc hai lần một tuần và kết hợp với các thuốc kháng ung thư khác. Nếu cần thiết có thể dùng đường động mạch, đường tiêm vào tủy, đường tiêm màng phổi, đường phúc mạc với liều 2-10 mg/ngày. Liều này có thể được điều chỉnh tùy theo tuổi tác của bệnh nhân và tình trạng bệnh lý.

Trong 1 ống, hòa tan bằng 5 ml nước cất pha tiêm cho mỗi 2 mg hoạt chất.

Ung thư bàng quang :

Thông thường được dùng để đề phòng tái phát, bơm bàng quang 4-10 mg Mitomycin C mỗi ngày hay mỗi hai ngày. Để trị liệu, bơm bàng quang 10-40 mg mỗi ngày. Liều này có thể được điều chỉnh tùy theo tuổi tác của bệnh nhân và tình trạng bệnh lý.

### **QUÁ LIỀU**

Sự quá liều có thể gây ra những phản ứng phụ nghiêm trọng như suy giảm chức năng tủy xương mà có thể đề phòng tránh được. Trong trường hợp thiếu chất giải độc chuyên biệt, dùng một lượng lớn thuốc có nhóm SH như vitamine B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C và glutation sẽ có tác dụng bất hoạt thuốc

nhờ tăng tốc quá trình chuyển hóa phân hủy.

### **BẢO QUẢN**

Hạn dùng 4 năm.

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (1-30°C).

## **330. MIZOLLEN**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 10 mg : hộp 15 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Mizolastine	10 mg

### **DƯỢC LỰC**

Mizolastine có tính chất kháng histamine và chống dị ứng nhờ ở tính đối kháng chuyên biệt và chọn lọc trên các thụ thể histamine H<sub>1</sub> ngoại vi.

Các nghiên cứu ở người cho thấy mizolastine 10 mg có tác dụng kháng histamine nhanh (sau 4 giờ) và kéo dài (24 giờ). Không có hiện tượng miễn dịch nhanh được ghi nhận.

Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng, không ghi nhận có tác dụng kháng cholinergic.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Mizolastine được hấp thu nhanh bằng đường uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình sau 1,5 giờ.

Sinh khả dụng vào khoảng 65%.

Thời gian bán hủy trung bình là 13 giờ với tỉ lệ gắn kết với protein là 98,4%.

Ở bệnh nhân suy gan, sự hấp thu mizolastine thấp và thời kỳ phân phối kéo dài hơn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các trường hợp viêm kết mạc mũi dị ứng theo mùa (sốt rơm), viêm kết mạc mũi dị ứng quanh năm và nổi mề đay.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.
- Điều trị đồng thời với các thuốc kháng sinh thuộc họ macrolide hoặc các thuốc chống nấm thuộc họ imidazole.
- Điều trị đồng thời với thuốc được biết có tác dụng kéo dài QT, như các thuốc chống loạn nhịp

thuộc nhóm I và II.

- Bệnh nhân có tiền sử ngất.
- Suy gan nặng .
- Bệnh lý tim mạch với biểu hiện lâm sàng rõ hoặc tiền sử rối loạn tim mạch.
- Bệnh nhân có hoặc nghi ngờ có QT kéo dài hoặc mất cân bằng về điện giải, đặc biệt là hạ kali máu.
- Nhịp tim chậm đáng kể.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Mizolastine có tác dụng nhẹ trên việc kéo dài QT : chỉ gặp ở một vài trường hợp.

Bệnh nhân già đặc biệt nhạy cảm với tác động an thần của mizolastine và tác dụng của thuốc trên sự tái phân cực ở tim.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Hầu hết bệnh nhân dùng mizolastine đều có thể lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, để phát hiện những bệnh nhân nhạy cảm với thuốc, nên kiểm tra sự đáp ứng với thuốc của từng cá nhân trước khi để bệnh nhân lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sự an toàn của việc dùng mizolastine ở phụ nữ có thai chưa được chứng minh. Do đó không nên dùng mizolastine khi mang thai, nhất là ở 3 tháng đầu của thai kỳ.

Sau khi dùng mizolastine, thuốc có thể hiện diện trong sữa mẹ, do đó không nên dùng mizolastine khi đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp với :

- Các thuốc chống nấm thuộc họ imidazole có gốc ketoconazole hoặc các kháng sinh thuộc họ macrolide có gốc erythromycine, troleandomycine, clarithromycine, josamycine : vì sẽ làm tăng nồng độ mizolastine trong huyết tương.

Cần thận trọng khi phối hợp với :

- Cimetidine, cyclosporine và nifedipine.
- Alcool : trong nhiều nghiên cứu không thấy có sự gia tăng tác dụng an thần kinh và giảm tác dụng của thuốc khi phối hợp mizolastine với alcool.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Ngủ gật và suy nhược.
- Tăng sự ngon miệng và tăng cân.

Hiếm hơn :

- Khô miệng.
- Rối loạn tiêu hóa.
- Đau đầu.
- Hạ huyết áp, lo âu, trầm cảm.

- Bất thường trong công thức máu (bạch cầu, đường và chất điện giải)

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Cần theo dõi, nhất là QT và nhịp tim ít nhất là 24 giờ. Nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy vấn đề làm thẫm phân không làm tăng mức thanh thải của thuốc.

## **331. MODALIME 100 mg**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén 100 mg : vỉ 14 viên, hộp 2 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Ciprofibrate	100 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tăng lipid máu nguyên phát bao gồm tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và tăng lipid máu hỗn hợp sau khi đã thất bại bằng chế độ ăn ít mỡ. Theo phân loại Fredrickson đó là các tít IIa, IIb, III và IV.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy gan nặng, suy thận nặng, có thai và cho con bú. Không dùng Modalim cho trẻ em dưới 12 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Liều dùng hằng ngày không nên vượt quá 100 mg, liều dùng từ 200 mg trở lên thường đi kèm với nguy cơ cao các tác dụng phụ liên quan đến cơ. Sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có suy gan, suy thận. Nếu sau nhiều tháng điều trị, nồng độ lipid máu vẫn không được kiểm soát tốt, cần cân nhắc đến các biện pháp điều trị khác hoặc điều trị bổ sung.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vì thuốc gắn kết cao với protein huyết tương nên có thể tranh chấp với các thuốc khác tại các vị trí gắn kết nên cần giảm liều các thuốc kháng đông uống như warfarin và điều chỉnh liều dựa trên thời gian prothrombin. Dù chưa có các dữ liệu chuyên biệt nhưng dường như ciprofibrate

làm tăng tác dụng các thuốc hạ đường huyết uống và tác dụng của nó có lẽ cũng bị ảnh hưởng bởi các thuốc ngừa thai uống. Cũng như các fibrate khác, việc sử dụng chung Modalim với các thuốc nhóm ức chế men HMG-CoA reductase hay với các fibrate khác có thể gây ra các bệnh lý về cơ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ có thể gặp gồm đau đầu, chóng mặt, nổi ban ngoài da, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và khó tiêu. Rụng tóc, bất lực, hoa mắt, ngủ gà, cảm giác mệt mỏi hiếm gặp. Các tác dụng phụ này thường từ vừa đến nhẹ và xảy ra sớm khi điều trị và giảm dần khi tiếp tục dùng thuốc. Nên kiểm tra chức năng gan định kỳ khi dùng thuốc. Nên ngưng dùng Modalim khi các bất thường về men gan kéo dài.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường 1 viên mỗi ngày. Nên giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận (uống 1 viên mỗi 2 ngày) và phải theo dõi cẩn thận

## **332. MONOTRATE**

SUN PHARMA

Viên nén 20 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Isosorbide mononitrate	20 mg
Tá dược: Lactose BP, tinh bột BP, cellulose vi tinh thể BP, silicon dioxid keo NF, natri propyl paraben BP, bronopol BP, talcum, magnesi stearat BP, tinh bột natri glycolat NF.	

### **DƯỢC LỰC**

Hoạt chất của monotrate, isosorbid mononitrat BP pha loãng, là một chất giãn mạch được sử

dụng rộng rãi trong điều trị bệnh thiếu máu cục bộ tim (đau thắt ngực). Monotrate ngăn ngừa có hiệu quả các giai đoạn thiếu máu cục bộ như đau/khó chịu ngực, tăng sự dung nạp tập luyện và điều chỉnh lại những thay đổi ECG gây ra bởi thiếu máu cục bộ.

Tác động chủ yếu của monotrate là làm giãn cơ trơn của mạch tạo ra tác động giãn mạch trên cả động mạch ngoại vi lẫn tĩnh mạch với tác động chính là trên tĩnh mạch. Sự giãn mạch hậu mao quản, bao gồm cả tĩnh mạch lớn, làm tăng cường sự góp máu ngoại vi và làm giảm máu tĩnh mạch trở về tim và do đó làm giảm áp suất tâm thất trái cuối kỳ tâm trương (Tiền gánh). Sự giãn động mạch làm giảm sức cản mạch toàn thân và áp suất động mạch (Hậu gánh). Những tác động này của monotrate dẫn tới làm giảm nhu cầu oxy của cơ tim.

Liều điều trị của monotrate có thể làm giảm áp suất tâm thu, tâm trương và áp suất trung bình động mạch đặc biệt ở vị trí đứng. Tuy nhiên hiệu quả trên tưới máu mạch vành thường được giữ nguyên. Monotrate làm giảm sự tăng bất thường của áp suất tâm thất trái cuối kỳ tâm trương và áp suất mao quản phổi xuất hiện trong những cơn đau thắt ngực giai đoạn cấp. Người ta cho rằng monotrate làm giảm thiếu máu cục bộ cơ tim trong những cơn đau thắt ngực là do làm giảm tiêu thụ hay nhu cầu oxy của cơ tim (được đo bằng tích số tỉ lệ áp suất (pressure-rate product), chỉ số trương lực - thời gian, chỉ số làm việc - đột quy) và bằng sự ảnh hưởng có lợi lên phương trình cung cấp - nhu cầu.

Hoạt chất của monotrate, isosorbid mononitrat, không bị chuyển hoá sơ cấp ở gan và do vậy giảm sự khác biệt trong dược động học giữa các cá thể.

### **CHỈ ĐỊNH**

Monotrate được dùng để ngăn ngừa sự xuất hiện của những giai đoạn thiếu máu cục bộ trong cơn đau thắt ngực.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng monotrate ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm hay có những đáp ứng đặc ứng với nitrit hay nitrat. Sự hiện diện của thiếu máu nặng, tổn thương đầu, xuất huyết não, hạ huyết áp nặng hay giảm thể tích máu cũng là những chống chỉ định cho việc sử dụng monotrate. Không nên sử dụng trong trường hợp nhồi máu cơ tim cấp có áp suất nạp máu thấp, thiếu năng tuần hoàn cấp (sốc, suy mạch) hay huyết áp rất thấp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Ở rất hiếm bệnh nhân, tính nhạy cảm đáng kể đối với tác động hạ huyết áp của nitrat biểu lộ ở sự buồn nôn, ói mửa, mệt mỏi, bồn chồn, xanh xao, ra mồ hôi và suy nhược có thể xuất hiện ở liều điều trị thông thường của monotrate.

Ưu điểm của điều trị bằng nitrat (monotrate) trong giai đoạn ngay sau cơn nhồi máu cơ tim chưa được xác định. Nếu một người được chọn sử dụng monotrate trong giai đoạn sớm sau cơn nhồi máu cơ tim, cần tiến hành việc theo dõi huyết động và thường xuyên đánh giá lâm sàng vì hậu quả tiềm tàng của hạ huyết áp.

Alcol có thể làm tăng tác động hạ huyết áp của monotrater. Triệu chứng suy tuần hoàn có thể xuất hiện sau khi sử dụng liều đầu tiên, đặc biệt ở những bệnh nhân có tuần hoàn máu không ổn định.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Nên thận trọng sử dụng monotrater khi có sự giảm thể tích máu do điều trị bằng thuốc lợi tiểu và ở những người đang sử dụng một thuốc chống cao huyết áp khác.

Nên thận trọng một cách thích đáng khi sử dụng monotrater ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp cận thị, thiếu năng tuyến giáp, thân nhiệt thấp, suy dinh dưỡng và bệnh gan và thận nặng.

Chỉ nên dùng monotrater trong thời gian mang thai hay cho con bú sau khi cân nhắc giữa lợi ích thu được và những nguy cơ có thể có. Tính an toàn và hiệu quả của isosorbid mononitrat (monotrater) ở trẻ em thì chưa được xác định.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác động giãn mạch của isosorbid mononitrat - monotrater có thể làm tăng tác động của các thuốc giãn mạch khác. Alcol cũng làm tăng thêm tác động loại này. Đã có những báo cáo về triệu chứng hạ huyết áp thể đứng rõ rệt khi các thuốc chẹn kênh calci và các nitrat hữu cơ được dùng kết hợp. Có thể cần phải có sự điều chỉnh liều của các loại thuốc này.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Monotrater được dung nạp tốt ở hầu hết bệnh nhân. Tác dụng phụ như nhức đầu và đỏ bừng mặt, xuất hiện như là một tác động quá mức của sự giãn mạch của isosorbid mononitrat thường có bản chất nhẹ và thoáng qua và có khuynh hướng biến mất sau khoảng một tuần điều trị. Phản ứng quá mẫn và những giai đoạn chóng mặt hay mệt mỏi thoáng qua có thể đôi khi xuất hiện ở một vài bệnh nhân. Buồn nôn và ói mửa có lẽ không thường gặp khi dùng isosorbid mononitrat.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng uống.

Có thể bắt đầu điều trị với 10 mg mỗi ngày trong 2 ngày, sau đó là 3 lần mỗi lần 10 mg mỗi ngày trong 3 ngày để tránh các tác dụng phụ có bản chất thoáng qua phụ thuộc vào liều. Rồi sau đó, liều có thể tăng lên 20 mg hai đến ba lần mỗi ngày. Hầu hết các bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu trình này. Một ít bệnh nhân cần liều cao hơn, có thể dùng tới 40 mg hai đến ba lần mỗi ngày.

Liều dùng tối đa không nên vượt quá 120 mg.

#### **BẢO QUẢN**

Để nơi mát, tránh ánh sáng.

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nang : hộp 100 viên.

THÀNH PHẦN

<b>cho 1 viên</b>	
<b>L-Leucine</b>	18,3 mg
<b>L-Isoleucine</b>	5,9 mg
<b>L-Lysine</b>	25 mg
<b>L-Phenylalanine</b>	5 mg
<b>L-Threonine</b>	4,2 mg
<b>L-Valine</b>	6,7 mg
<b>L-Tryptophan</b>	5 mg
<b>DL-Methionine</b>	18,4 mg
<b>5-hydroxyanthranilic acid HCl</b>	0,2 mg
<b>Vitamin A</b>	2000 UI
<b>Vitamin D<sub>2</sub></b>	200 UI
<b>Vitamin B<sub>1</sub> nitrate</b>	5 mg
<b>Vitamin B<sub>2</sub></b>	3 mg
<b>Nicotinamide</b>	20 mg
<b>Vitamin B<sub>6</sub></b>	2,5 mg
<b>Folic acid</b>	0,2 mg
<b>Ca pantothenate</b>	5 mg
<b>Vitamin B<sub>12</sub></b>	1 mg
<b>Vitamin C</b>	20 mg
<b>Vitamin E</b>	1 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kết hợp 8 acid amin thiết yếu và 11 vitamin cần thiết cho nhu cầu hàng ngày của cơ thể.. Ngoài ra, thuốc còn chứa 5-hydroxyanthranilic acid có tác dụng kết hợp các acid amin thiết yếu với các sinh tố sao cho chúng phối hợp thành một chất dinh dưỡng hiệu quả cao.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Duy trì sức khỏe và phục hồi sức khỏe khi bị mệt nhọc.
- Duy trì sức lực trong các điều kiện như nhiệt độ cao, độ ẩm cao và lạnh.
- Bồi dưỡng cho trẻ em, phụ nữ có thai và mẹ cho con bú.
- Bệnh beri-beri, bệnh scorbut, bệnh quáng gà, bệnh còi xương, viêm dây thần kinh.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1-2 viên/ngày. Đối với trẻ em, có thể hòa tan phần bên trong của viên thuốc trong nước hoặc sữa.



## BẢO QUẢN

Giữ thuốc nơi mát, khô ráo và tránh ánh sáng.

## 334. MORIAMIN S-2

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch : chai thủy tinh 500 ml, thùng 10 chai.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch : ống thuốc 20 ml, hộp 50 ống.

### THÀNH PHẦN

<b>chai 500 ml</b>	
L-Leucine	6,150 g
L-Isoleucine	2,750 g
L-Lysine HCl	11,150 g
L-Méthionine	3,550 g
L-Phénylalanine	4,350 g
L-Thréonine	2,70 g
L-Valine	3,050 g
L-Tryptophane	0,90 g
L-Arginine HCl	4 g
L-Histidine HCl.H <sub>2</sub> O	2 g
Glycine	5 g
D-Sorbitol	25 g
ứng với : Tổng lượng acide amine	45,6 g
ứng với : Nồng độ acide amine	9,12%
(Na <sup>+</sup> )	(18 mEq/l)
(Cl <sup>-</sup> )	(182 mEq/l)

<b>ống thuốc 20 ml</b>	
L-Leucine	0,246 g
L-Isoleucine	0,110 g
L-Lysine HCl	0,446 g
L-Méthionine	0,142 g
L-Phénylalanine	0,174 g
L-Thréonine	0,108 g

L-Valine	0,122 g
L-Tryptophane	0,036 g
L-Arginine HCl	0,160 g
L-Histidine HCl.H <sub>2</sub> O	0,080 g
Glycine	0,20 g
D-Sorbitol	1 g
ứng với : Tổng lượng acide amine	1,824 g
ứng với : Nồng độ acide amine	9,12%
(Na <sup>+</sup> )	(18 mEq/l)
(Cl <sup>-</sup> )	(182 mEq/l)

### **DƯỢC LỰC**

Dung dịch đậm nồng độ cao.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm protide máu. Dinh dưỡng kém. Tiền và hậu phẫu.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không được dùng trong các trường hợp:

- Hôn mê gan hoặc có nguy cơ hôn mê gan.
- Suy thận nặng hoặc có urê huyết cao.
- Rối loạn chuyển hóa acide amine.
- Không dung nạp fructose do di truyền.

Dùng cẩn thận trong trường hợp:

- Toan huyết nặng.
- Suy tim sung huyết.
- Ở người già, chức năng sinh lý thường giảm, nên đặc biệt cẩn thận bằng các biện pháp như giảm liều lượng, giảm vận tốc truyền...

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Triệu chứng tăng cảm như nổi mẩn đỏ hiếm khi xảy ra, và nếu có ngưng dùng thuốc.

Đường tiêu hóa : đôi khi có buồn nôn, ói mửa...

Tim mạch : đôi khi có nặng ngực, hồi hộp.

Truyền nhanh một lượng lớn có thể gây toan huyết.

Các tác dụng phụ khác : có thể có cảm giác ớn lạnh hoặc nóng bừng, sốt, nhức đầu hoặc đau dọc tĩnh mạch.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : thường dùng 20-500 ml mỗi lần, bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Nên truyền với vận tốc khoảng 10 g acide amine trong 60 phút để thuốc đạt được hiệu quả cao.

Thường vận tốc chuẩn là 200 ml trong 80-100 phút (khoảng 30-40 giọt/phút) đối với người lớn.

Ở trẻ em, người già hoặc bệnh nặng, vận tốc truyền phải chậm hơn.

Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tuổi, triệu chứng bệnh và cân nặng, nhưng lượng D-Sorbitol không được vượt quá 100 g/ngày.

Lưu ý khi dùng :

- Dung dịch có chứa  $\text{Na}^+$  (~ 18 mEq/l) và  $\text{Cl}^-$  (~ 182 mEq/l), nên thận trọng về cân bằng điện giải trong trường hợp truyền một lượng lớn hoặc dùng phối hợp với một dung dịch điện giải.
- Truyền tĩnh mạch với vận tốc chậm.
- Dung dịch có thể kết tinh, cần làm nóng đến 50-60°C, sau đó để nguội lại bằng thân nhiệt trước khi dùng.
- Chỉ dùng khi thấy dung dịch hoàn toàn trong suốt.
- Không sử dụng chai thuốc, ống thuốc đã dùng dở dang.
- Chai 500 ml không có ống dẫn khí. Chỉ ghim kim dẫn khí tức thì ngay trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân để tránh bị rò rỉ.
- Ống 20 ml có một điểm cắt và được mở bằng cách búng vào cổ ống thuốc theo đúng hướng ngược với điểm đánh dấu màu xanh dương.

### 335. MORIHEPAMIN

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Dung dịch tiêm truyền : túi nhựa 200 ml, thùng 30 túi.

Dung dịch tiêm truyền : túi nhựa 300 ml, thùng 30 túi.

Dung dịch tiêm truyền : túi nhựa 500 ml, thùng 20 túi.

THÀNH PHẦN

cho 1 túi 200 ml	
L-Isoleucine	1,840 g
L-Leucine	1,890 g
L-Lysine acétate	0,790 g
L-Méthionine	0,088 g

L-Phénylalanine	0,060 g
L-Thréonine	0,428 g
L-Tryptophane	0,140 g
L-Valine	1,780 g
L-Alanine	1,680 g
L-Arginine	3,074 g
Acide L-Aspartique	0,040 g
L-Histidine	0,620 g
L-Proline	1,060 g
L-Serine	0,520 g
L-Tyrosine	0,080 g
Acide amino acétique	1,080 g
Tổng lượng acide amine	15,170 g
Nồng độ acide amine	7,585 % (trọng lượng/thể tích)
Các chất khác	
L-Cystéine	0,050 g
Sodium bisulfite	0,050 g

cho 1 túi 300 ml	
L-Isoleucine	2,760 g
L-Leucine	2,835 g
L-Lysine acétate	1,185 g

L-Méthionine	0,132 g
L-Phénylalanine	0,090 g
L-Thréonine	0,642 g
L-Tryptophane	0,210 g
L-Valine	2,670 g
L-Alanine	2,520 g
L-Arginine	4,611 g
Acide L-Aspartique	0,060 g
L-Histidine	0,930 g
L-Proline	1,590 g
L-Serine	0,780 g
L-Tyrosine	0,120 g
Acide amino acétique	1,620 g
Tổng lượng acide amine	22,755 g
Nồng độ acide amine	7,585 % (trọng lượng/thể tích)
Các chất khác	
L-Cystéine	0,750 g
Sodium bisulfite	0,750 g

cho 1 túi 500 ml	
L-Isoleucine	4,600 g
L-Leucine	4,725 g

L-Lysine acétate	1,975 g
L-Méthionine	0,220 g
L-Phénylalanine	0,150 g
L-Thréonine	1,070 g
L-Tryptophane	0,350 g
L-Valine	4,450 g
L-Alanine	4,200 g
L-Arginine	7,685 g
Acide L-Aspartique	0,100 g
L-Histidine	1,550 g
L-Proline	2,650 g
L-Serine	1,300 g
L-Tyrosine	0,200 g
Acide amino acétique	2,700 g
Tổng lượng acide amine	37,925 g
Nồng độ acide amine	7,585 % (trọng lượng/thể tích)
Các chất khác	
L-Cystéine	0,125 g
Sodium bisulfite	0,125 g

### **DƯỢC LỰC**

Morihepamin có các đặc điểm như sau :

Lượng lớn Arginine : arginine kích hoạt chu trình urê ở gan để chuyển hóa ammoniac và làm giảm lượng ammoniac trong máu.

Tỷ lệ Fischer (acide amine phân nhánh/acide amine thơm) được nâng cao do lượng acide amine

phân nhánh tăng :

- acide amine phân nhánh được chuyển hóa thành acide glutamique ở não và cơ, do đó làm giảm lượng ammoniac.

- acide amine phân nhánh ngăn chặn sự vận chuyển các acide amine thơm vào não, do vậy, cải thiện được tình trạng rối loạn acide amine ở não.

Lượng thấp các acide amine sinh ammoniac : các acide amine sinh amoniac như glycine, serine, threonine và lysine đều được giảm nồng độ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cải thiện bệnh não do gan trong suy gan mãn.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc sử dụng cần ngưng một thời gian hay chuyển sang điều trị bằng những phương cách khác nếu cùng lúc xuất hiện các triệu chứng tâm thần và thần kinh nặng hơn và tăng nồng độ ammoniac trong máu.

Không truyền cho những bệnh nhân sau :

- bệnh nhân suy thận nặng ;
- bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa acide amine do nguyên nhân ngoài gan.

Dùng cẩn thận cho những bệnh nhân sau :

- bệnh nhân toan huyết nặng ;
- bệnh nhân bị suy tim sung huyết.

Dùng cho người lớn tuổi :

Các chức năng sinh lý ở người lớn tuổi thường giảm, do đó phải thận trọng khi dùng ; thí dụ như giảm liều.

Dùng cho trẻ em :

Tính an toàn khi dùng khi dùng cho trẻ em chưa được xác nhận (vì chưa có thử nghiệm lâm sàng).

Lưu ý khi sử dụng :

Dung dịch chứa khoảng 100 mEq/l ion acetate, khi truyền với lượng lớn hoặc kết hợp với các loại dung dịch điện giải khác cần lưu ý tình trạng rối loạn điện giải.

Cần truyền tĩnh mạch chậm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Mẫn cảm : nổi mẩn hoặc các triệu chứng tương tự hiếm khi xuất hiện, nếu có cần phải ngưng truyền.

- Hệ tiêu hóa : đôi khi có buồn nôn, ói mửa.

- Hệ tuần hoàn : đôi khi có nặng ngực, hồi hộp hoặc các triệu chứng tương tự.

- Chuyển hóa đường : hiếm khi có hạ đường huyết.

- Truyền nhanh hoặc truyền số lượng lớn : truyền lượng lớn hoặc tốc độ nhanh có thể gây toan huyết, hoặc đôi khi gia tăng nồng độ ammoniac thoáng qua do quá tải lượng nitrogene.

- Các triệu chứng khác : hiếm khi có lạnh run, sốt, nhức đầu, đau dọc mạch máu hay toát mồ hôi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thông thường, 500 ml truyền tĩnh mạch một lần mỗi ngày ở người lớn. Thời gian truyền 500 ml thường không dưới 180 phút.

Khi truyền tĩnh mạch trung ương có thể pha 500 ml vào dung dịch glucose để truyền trong 24 giờ. Liều có thể tăng giảm tùy theo tuổi, triệu chứng bệnh và cân nặng.

### **Lưu ý khi truyền :**

- Đây là một dung dịch đặc chế.
- Không cần dùng kim dẫn khí.
- Không sử dụng khi dung dịch, bình thường trong suốt, trở nên có màu, rò rỉ hoặc có nước đọng trong bao.
- Không sử dụng nếu tấm phim niêm nút cao su ở miệng bao bị bóc.
- Chất chống oxy hóa được đặt trong bao nhằm giữ tính ổn định của dung dịch. Không mở bao nếu chưa dùng ngay. Khi đã mở bao phải dùng ngay.
- Khi pha thêm các thuốc khác, chọc kim thẳng góc với nút cao su.
- Khi trời lạnh cần sưởi ấm đến nhiệt độ cơ thể trước khi dùng.
- Dung dịch có thể kết tinh, cần làm ấm đến 50-60°C, sau đó để nguội bằng nhiệt độ cơ thể trước khi dùng.
- Không dùng nếu dung dịch không hoàn toàn trong suốt.
- Không dùng dung dịch đã truyền dở dang.

MOTILIUM hỗn dịch - MOTILIUM-M

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Hỗn dịch uống 1 mg/ml : lọ 30 ml.

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 100 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 muỗng lường	
Domperidone	5 mg

cho 1 ml	
----------	--



Domperidone	1 mg
-------------	------

cho 1 viên	
Domperidone maleate	10 mg

## DƯỢC LỰC

Domperidone kháng thụ thể dopamine với đặc tính chống nôn ói tương tự metoclopramide và một số thuốc hướng thần kinh khác. Tuy nhiên, khác với các thuốc này domperidone không dễ dàng qua được hàng rào máu não. Ở người sử dụng domperidone, đặc biệt là người lớn, tác dụng phụ như hội chứng ngoại tháp rất hiếm gặp, nhưng domperidone thúc đẩy sự tiết prolactin tại tuyến yên. Tác động chống nôn có thể do sự phối hợp của tác động ngoại biên (vận động dạ dày) và việc kháng thụ thể dopamine tại vùng cảm ứng hóa CTZ (chemoreceptor trigger zone) nằm ở ngoài hàng rào máu não. Nghiên cứu trên súc vật cho thấy nồng độ thấp trong não, chỉ rõ tác dụng của domperidone chủ yếu trên các thụ thể dopamine ngoại biên.

Nghiên cứu ở người cho thấy uống domperidone làm gia tăng thời kỳ co của hang vị-tá tràng, gia tăng quá trình làm rỗng dạ dày với thức ăn lỏng và đặc-lỏng ở người khỏe mạnh và với thức ăn đặc ở bệnh nhân có sự chậm làm rỗng dạ dày, và tăng trương lực cơ thắt thực quản dưới ở người khỏe mạnh. Thuốc không ảnh hưởng lên sự tiết của dạ dày.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở những người đói, domperidone hấp thu nhanh sau khi uống, với nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 1 giờ sau. Khả năng sinh học thấp của domperidone đường uống (xấp xỉ 15%) là do thuốc được chuyển hóa mạnh qua giai đoạn 1, ở thành ruột và gan. Mặc dù khả năng sinh học của domperidone tăng lên ở người bình thường khi được dùng sau bữa ăn, bệnh nhân có than phiền về tiêu hóa nên uống domperidone trước khi ăn 15-30 phút. Nồng độ axit trong dạ dày giảm sẽ làm giảm sự hấp thụ domperidone. Khả dụng sinh học đường uống sẽ giảm nếu trước đó bệnh nhân uống cimetidine hay sodium bicarbonate. Thời gian đạt nồng độ đỉnh sẽ hơi chậm và AUC sẽ hơi tăng khi thuốc được uống sau khi ăn.

Domperidone có vẻ không tích lũy hay tạo ra chuyển hóa riêng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 90 phút là 21 ng/ml sau khi uống 30 mg/ngày trong 2 tuần thì hầu như tương đương với nồng độ đỉnh 18 ng/ml đạt được sau liều uống đầu tiên. Tỷ lệ domperidone gắn kết protein huyết tương là 91-93%.

Nghiên cứu sự phân phối thuốc bằng cách đánh dấu phóng xạ trên súc vật cho thấy thuốc được phân bố rộng rãi trong mô cơ thể nhưng nồng độ thấp trong não. Ở chuột, một số lượng nhỏ thuốc đi qua nhau thai. Nồng độ domperidone trong sữa mẹ bằng 1/4 nồng độ domperidone

trong máu.

Domperidone trải qua quá trình chuyển hóa nhanh và nhiều tại gan bằng sự hydroxyl hóa và khử N-alkyl. In vitro, thí nghiệm về chuyển hóa với chất ức chế biết trước cho thấy CYP3A4 là dạng chính của cytochrome P-450 liên quan đến sự khử N-alkyl của domperidone, trong khi CYP3A4, CYP1A2 và CYP2E1 liên quan đến sự hydroxyl hóa nhân thơm của domperidone. Thải trừ qua nước tiểu và phân khoảng 31 và 66% liều uống. Một phần nhỏ thuốc được thải ra ngoài ở dạng nguyên vẹn (10% qua phân và 1% qua nước tiểu). Thời gian bán hủy trong máu sau khi uống liều đơn là 7-9 giờ ở người khỏe mạnh nhưng kéo dài ở bệnh nhân suy chức năng thận trầm trọng.

#### CHỈ ĐỊNH

Các triệu chứng ăn không tiêu mà thường liên quan đến sự chậm làm rỗng dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản và viêm thực quản :

- Cảm giác đầy bụng, mau no, căng tức bụng, đau bụng trên.
- Đầy bụng, đầy hơi, ợ hơi.
- Buồn nôn, nôn.
- Nóng bỏng sau xương ức có hoặc không kèm theo ợ chất chứa trong dạ dày lên miệng.

Buồn nôn và nôn do cơ năng, thực thể, nhiễm trùng hoặc thực chế hoặc nôn do thuốc hoặc do xạ trị. Chỉ định đặc biệt cho buồn nôn và nôn gây ra do thuốc đồng vận dopamin dùng ở bệnh nhân bệnh Parkinson (như L-dopa và bromocriptine).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được dùng ở bệnh nhân được biết là không dung nạp với thuốc.

Không được dùng khi việc kích thích vận động dạ dày có thể nguy hiểm như đang xuất huyết tiêu hóa, tắc ruột cơ học hoặc thủng tiêu hóa.

Motilium cũng không được dùng ở bệnh nhân có khối u tuyến yên tiết prolactin (prolactinoma).

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Khi dùng cùng lúc với các thuốc kháng axit và thuốc giảm tiết axit, các thuốc này phải dùng sau bữa ăn, nghĩa là chúng không được dùng kết hợp cùng lúc với Motilium hỗn dịch.

Trẻ nhũ nhi :

Vì chức năng chuyển hóa và chức năng hàng rào máu não chưa phát triển hoàn chỉnh trong những tháng đầu đời, mọi thuốc chỉ được dùng ở trẻ nhũ nhi với sự cẩn trọng cao và sự giám sát y khoa chặt chẽ.

Vì đặc thù không gây tác dụng phụ lên thần kinh trung ương của domperidone phần lớn do việc kém xâm nhập qua hàng rào máu não, nên những tác dụng phụ này không hoàn toàn loại trừ ở trẻ nhỏ hơn 1 tuổi.

Rối loạn chức năng gan :

Bởi vì domperidone được chuyển hóa mạnh ở gan nên thận trọng khi dùng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Rối loạn chức năng thận :

Ở bệnh nhân suy thận nặng (creatinin máu lớn hơn 6 mg/100 ml, nghĩa là lớn hơn 0,6 mmol/l), thời gian bán hủy domperidone trong huyết tương tăng từ 7,4 lên 20,8 giờ, nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương ở người tình nguyện thấp hơn ở người khỏe mạnh. Bởi vì một lượng rất nhỏ thuốc dưới dạng không chuyển hóa được thải trừ qua thận, không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận khi chỉ điều trị cấp một liều dùng duy nhất. Tuy nhiên, với việc sử dụng lặp đi lặp lại, liều dùng thường xuyên phải giảm ở mức 1-2 lần/ngày, tùy thuộc vào mức độ suy thận trầm trọng như thế nào mà cần phải giảm liều. Nói chung bệnh nhân mà điều trị dài ngày phải được xem xét lại đều đặn.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :

Motilium không ảnh hưởng lên sự tỉnh táo.

**LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Ở súc vật thí nghiệm dùng domperidone liều cao đến 160 mg/kg/ngày không gây tác dụng sinh quái thai. Tuy nhiên, giống như phần lớn các thuốc khác, Motilium chỉ được dùng cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu thai kỳ nếu chứng minh được lợi ích của điều trị khi tiên lượng.

Cho đến nay, không có bằng chứng nào của sự gia tăng bất kỳ nguy cơ gây quái thai ở người.

Thuốc được bài tiết trong sữa mẹ ở chuột (hầu hết dưới dạng chất chuyển hóa : nồng độ đỉnh là 40 và 800 mg/ml sau liều uống và liều tĩnh mạch 2,5 mg/kg, tương ứng). Ở phụ nữ cho con bú nồng độ thuốc trong sữa nhỏ hơn 4 lần nồng độ trong huyết tương. Chưa rõ là nó có gây hại cho trẻ sơ sinh hay không vì thế phụ nữ đang cho con bú không được khuyến khích dùng Motilium trừ phi lợi ích mong đợi của điều trị là nhiều hơn nguy cơ tiềm tàng.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng cùng lúc thuốc kháng cholinergic có thể làm mất tác dụng điều trị ăn không tiêu của Motilium hỗn dịch và Motilium-M.

Thuốc kháng axit và kháng tiết axit không được dùng kết hợp với Motilium hỗn dịch vì chúng làm cho khả dụng sinh học đường uống thấp hơn (xem Thận trọng lúc dùng).

Con đường chuyển hóa chính của domperidone qua CYP3A4. Các dữ liệu in vitro đề cập đến các thuốc sử dụng phối hợp mà gây ức chế mạnh men này có thể dẫn đến kết quả là tăng nồng độ domperidone trong máu.

Ví dụ chất ức chế CYP3A4 như :

- thuốc kháng nấm azole,
- kháng sinh họ macrolid,
- thuốc ức chế HIV protease,
- nefazodone.

Theo lý thuyết, vì domperidone có tác động lên vận động dạ dày, nó có thể ảnh hưởng sự hấp thu các thuốc uống đồng thời, đặc biệt là các thuốc giải phóng hoạt chất kéo dài hoặc thuốc tan tại ruột. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đang dùng digoxin hoặc paracetamol, việc dùng đồng

thời với domperidone không ảnh hưởng nồng độ của những thuốc này trong máu.

Motilium hỗn dịch và Motilium-M có thể kết hợp với thuốc :

- hướng thần kinh, mà không làm gia tăng tác dụng của các thuốc này,
- thuốc đồng vận dopamin (bromocriptine L-dopa) nhằm giảm nhẹ các tác dụng phụ ngoại biên của chúng như rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn ói.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Tác dụng phụ rất hiếm, vài trường hợp co thắt ruột thoáng qua được ghi nhận. Hiện tượng ngoại tháp hiếm thấy ở trẻ nhỏ và không gặp ở người lớn. Nếu có, hiện tượng này sẽ phục hồi hoàn toàn và nhanh chóng ngay sau khi ngưng thuốc.

Bởi vì tuyến yên nằm ngoài hàng rào máu não, Motilium có thể làm tăng nồng độ prolactine trong máu. Trong những trường hợp hiếm gặp này, sự tăng prolactine trong máu có thể gây ra hiện tượng liên quan nội tiết - thần kinh như chứng vú to, sự tăng tiết sữa bất thường. Khi hàng rào máu não chưa trưởng thành (như trẻ nữ nhi) hoặc bất thường, tác dụng phụ thần kinh trung ương không hoàn toàn được loại trừ. Hiếm gặp các trường hợp dị ứng, như là phát ban và nổi mề đay.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Ăn không tiêu mạn :

Người lớn : mỗi lần 1 viên hoặc 10 ml hỗn dịch x 3 lần/ngày, 15-30 phút trước bữa ăn và nếu cần thêm 1 lần trước khi đi ngủ.

Trẻ em : mỗi lần 1/2 viên hoặc 2,5 ml hỗn dịch/10 kg cân nặng, 3 lần/ngày trước bữa ăn và nếu cần thêm 1 lần trước khi đi ngủ.

Nếu kết quả chưa hài lòng, liều trên có thể tăng gấp đôi ở người lớn và trẻ em trên 1 tuổi.

Trong các trường hợp cấp và bán cấp (đặc biệt là buồn nôn và nôn) :

Người lớn : mỗi lần 2 viên hoặc 20 ml hỗn dịch, 3-4 lần trước bữa ăn và trước khi đi ngủ.

Trẻ em từ 5-12 tuổi : mỗi lần 1 viên hoặc 2 x 2,5 ml/10 kg cân nặng, 3-4 lần trước bữa ăn và trước khi đi ngủ.

Trẻ em dưới 5 tuổi : không nên dùng dạng viên mà chỉ nên dùng Motilium hỗn dịch.

#### Lưu ý :

- Nên uống thuốc trước bữa ăn. Nếu uống sau khi ăn, sự hấp thu thuốc có thể bị chậm lại.
- Bệnh nhân suy thận, liều thường dùng nên giảm (xem Thận trọng lúc dùng).

#### QUÁ LIỀU

Triệu chứng :

Triệu chứng quá liều bao gồm ngủ gà, mất định hướng và phản ứng ngoại tháp, đặc biệt ở trẻ em.

Điều trị :

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị với than hoạt và theo dõi sát bệnh nhân.

Các thuốc kháng tiết cholin, thuốc điều trị parkinson, hay thuốc kháng histamin với đặc tính

kháng tiết cholin có thể giúp ích trong việc kiểm soát các phản ứng ngoại tháp.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C

### **336. MUCINUM à l'extrait de cascara**

INNOTECH

c/o ZUELLIG

viên bao : hộp 20 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Sene, lá, cao khô	30 mg
(lượng tương đương với heterosides anthracenique được trình bày dưới dạng sennoside B với lượng tối thiểu trong một viên : 2,1 mg)	
Cascara, vỏ, cao khô	40 mg
(lượng tương đương với heterosides anthracenique được trình bày dưới dạng cascaroside A với lượng tối thiểu trong một viên : 6,4 mg)	
Boldo, bột lá	50 mg
Anis vert, bột trái cây	30 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Thuốc nhuận tràng loại kích thích.

Thuốc làm thay đổi sự trao đổi nước-chất điện giải ở ruột và kích thích nhu động đại tràng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn triệu chứng táo bón ở người lớn.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Bệnh lý viêm đại tràng thực thể (viêm loét trực tràng, bệnh Crohn...).
- Hội chứng tắc nghẽn hoặc bán tắc.
- Hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân.
- Tình trạng mất nước nặng có kèm mất chất điện giải.
- Trẻ em dưới 10 tuổi.

Tương đối :

- Các thuốc gây xoắn đỉnh : xem Tương tác thuốc.
- Trẻ em từ 10 đến 15 tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Dùng thuốc chỉ là một hỗ trợ trong điều trị bằng chế độ vệ sinh và ăn uống :

- thêm vào chế độ ăn các loại thức ăn dưới dạng thực vật có nhiều chất xơ và nước,
- nên hoạt động thể lực và tập thói quen đi tiêu hàng ngày.

Ở trẻ em, chỉ kê toa thuốc kích thích nhuận tràng trường hợp thật đặc biệt : do có nguy cơ làm trở ngại hoạt động bình thường của phản xạ đi tiêu.

Không nên dùng lâu dài thuốc nhuận tràng (không dùng quá 8 đến 10 ngày).

Dùng lâu dài các dẫn xuất của anthracenique có thể dẫn đến những rối loạn sau :

- bệnh do thuốc nhuận tràng (rất hiếm) với bệnh đại tràng chức năng nặng, bệnh nhiễm hắc tố trực đại tràng, rối loạn nước điện giải kèm theo hạ kali trong máu,
- tình trạng lệ thuộc với nhu cầu cần thuốc nhuận tràng thường xuyên, đòi hỏi tăng liều và gây táo bón nghiêm trọng khi ngưng thuốc : sự lệ thuộc này thay đổi khác nhau tùy theo bệnh nhân, và có thể xảy ra mà bác sĩ không biết.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng cho phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng cho phụ nữ trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc gây xoắn đỉnh :
- thuốc chống loạn nhịp : amiodarone, bretylium, disopyramide, thuốc nhóm quinidine, sotalol.
- thuốc không chống loạn nhịp : astémizole, bépridil, érythromycine tiêm tĩnh mạch, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, sultopride, terfénadine, vincamine.

Có nguy cơ gây xoắn đỉnh : hạ kali trong máu là một yếu tố thuận lợi giống như trường hợp nhịp chậm và khoảng QT kéo dài. Dùng thuốc nhuận tràng không gây kích thích.

Thận trọng khi phối hợp :

- Dẫn xuất digitaline : hạ kali trong máu gây thuận lợi cho các tác dụng độc của dẫn xuất digitaline. Theo dõi sát kali máu và làm điện tâm đồ nếu có thể ; dùng thuốc nhuận tràng loại

không kích thích.

- Các thuốc hạ kali khác : các thuốc lợi tiểu hạ kali máu (đơn độc hay phối hợp), amphotéricine B (đường tĩnh mạch), corticoides (gluco, minéralo đường toàn thân), tétracosactide : nguy cơ cao gây hạ kali máu (phối hợp tác dụng). Theo dõi sát kali máu và điều chỉnh liều nếu cần ; dùng thuốc nhuận tràng loại không kích thích.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể gây tiêu chảy và đau bụng, đặc biệt ở người có bệnh đại tràng dễ bị kích thích.
- Có thể gây hạ kali huyết.
- Thỉnh thoảng làm cho nước tiểu có màu sắc bất thường không có ý nghĩa lâm sàng.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ dùng cho người lớn.

1 đến 2 viên, buổi tối lúc đi ngủ.

Không dùng quá 8 đến 10 ngày.

## **337. MUCOLATOR**

ABBOTT

Bột pha dung dịch uống 200 mg : gói 3 g, hộp 30 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Acetylcysteine	200 mg
Tá dược : Saccharose, natri saccharin, keo dioxyd silic, màu vàng cam S (E 110), mùi quít (dextrine, tinh dầu quít)	

Hàm lượng saccharose : 2,74 g/gói.

#### **DƯỢC LỰC**

Tan loãng chất nhầy.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc này có tác dụng biến đổi chất tiết của phế quản, làm cho sự dẫn lưu chất tiết dễ dàng khi ho. Thuốc này dùng thích hợp khi có sự ứ đọng trong phế quản đi kèm với các trạng thái nhiễm trùng bộ máy hô hấp (các bệnh cấp tính của phế quản và phổi).

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Đã biết có dị ứng với một trong các thành phần của chế phẩm.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không dùng thuốc chống ho hoặc thuốc làm khô chất tiết của phế quản trong lúc điều trị bằng Mucolator.

Dùng Mucolator phải cẩn thận khi có loét dạ dày tá tràng.

Khi đang bị tiểu đường hoặc đang theo chế độ hạn chế đường, nên chú ý đến hàm lượng đường của thuốc (mỗi gói có chứa 2,74 g đường saccharose).

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Cần thận trọng không dùng thuốc này khi mang thai và trong thời kỳ cho con bú.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có thể có rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, tiêu chảy, đau dạ dày). Trong trường hợp này cần phải giảm liều.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng để uống.

Trẻ em 2 đến 7 tuổi : 1 lần uống 1 gói, dùng 2 lần/ngày.

Người lớn và trẻ em trên 7 tuổi : 1 lần uống 1 gói, dùng 3 lần/ngày.

Bột trong gói cần pha loãng trong một nửa cốc nước (nên uống trước các bữa ăn chính).

Thời gian điều trị : Không dùng quá 8 đến 10 ngày nếu không có những chỉ định đặc biệt.

## 338. MUCOMYST oral

BRISTOL-MYERS SQUIBB

bột pha hỗn dịch uống 200 mg : hộp 30 gói.

### THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Acétylcystéine	200 mg
(Saccharose)	(1,28 g)
(Sodium)	(55 mg)

### DƯỢC LỰC

Acétylcystéine là một chất điều hòa chất nhầy bằng cách làm tan đàm. Thuốc tác động trên giai



đoạn gel của chất nhầy bằng cách cắt đứt cầu nối disulfure của các glycoprotéine và do đó tạo thuận lợi cho sự khạc đờm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Acétylcystéine được hấp thu nhanh : nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 giờ, sau khi uống liều từ 200 đến 600 mg.

Độ khả dụng sinh học từ 4 đến 10% liều sử dụng, phần lớn do chịu sự biến đổi khi qua gan lần đầu.

Acétylcystéine được chuyển hóa thành rất nhiều dẫn xuất oxy hóa.

Thời gian bán hủy là 2 giờ. Thanh thải ở thận chiếm khoảng 30% thanh thải toàn phần.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các rối loạn của sự tiết phế quản, chủ yếu trong các bệnh phế quản cấp tính như viêm phế quản cấp tính và giai đoạn cấp tính của các bệnh phổi-phế quản mạn tính.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Ho là yếu tố cơ bản để bảo vệ phế quản-phổi nên cần phải được tôn trọng.

Việc kết hợp thuốc làm tan đờm và thuốc chống ho và/hoặc làm khô sự tiết đờm (tác dụng giống atropine) là không hợp lý.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng.

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hoặc đang theo chế độ ăn cũ đường, nên lưu ý đến lượng đường có trong mỗi gói là 1,28 g.

### **LÚC CÓ THAI**

Các kết quả của các nghiên cứu thực hiện trên vật thí nghiệm cho thấy rõ thuốc không gây quái thai. Do còn thiếu số liệu lâm sàng ở người, nên thận trọng tránh dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng thuốc khi cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Với liều cao, có thể thấy những hiện tượng rối loạn về tiêu hóa (đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy). Trong trường hợp này, cần giảm liều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Người lớn và trẻ em trên 7 tuổi : 600 mg/ngày, chia làm 3 lần, hay mỗi lần uống 1 gói, ngày 3 lần.

Trẻ em từ 2 đến 7 tuổi : 400 mg/ngày, chia làm 2 lần, hay mỗi lần uống 1 gói, ngày 2 lần.

Trẻ còn bú dưới 2 tuổi : 200 mg/ngày, chia làm 2 lần, hay mỗi lần uống nửa gói, ngày 2 lần.

#### **Cách dùng :**

Pha thuốc trong một ít nước.

## 339. MUCOTHIOL

LAPHAL

c/o HYPHENS

Bột uống 150 mg : hộp 20 gói.

Viên nén 200 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
N,S-Diacetylcysteinate de methyl	150 mg

cho 1 viên	
N,S-Diacetylcysteinate de methyl	200 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc tan đàm.

N,S-Diacetylcysteinate de methyl là một chất điều hòa chất nhầy bằng cách làm tan đàm. Thuốc tác động trên giai đoạn gel của chất nhầy bằng cách cắt đứt cầu nối disulfure của các glycoprotein và do đó tạo thuận lợi cho sự khạc đàm.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị các rối loạn của sự tiết phế quản, chủ yếu trong các bệnh phế quản cấp tính như viêm phế quản cấp tính và giai đoạn cấp tính của các bệnh phổi-phế quản mãn tính.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

#### Chú ý đề phòng :

Trường hợp ho đàm mủ, sốt hoặc trong các bệnh phổi và phế quản mãn tính, nên đánh giá lại việc điều trị.

Ho là yếu tố cơ bản để bảo vệ phế quản-phổi nên cần phải được tôn trọng.

Việc kết hợp thuốc làm tan đàm và thuốc chống ho và/hoặc làm khô sự tiết đàm (tác dụng giống atropine) là không hợp lý.

#### Thận trọng lúc dùng :

Cần thận trọng ở những bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng.

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hoặc đang theo chế độ ăn cũ đường, nên lưu ý rằng dạng

thuốc bột có chứa đường

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các kết quả của các nghiên cứu thực hiện trên vật thí nghiệm cho thấy rõ thuốc không gây quái thai. Do còn thiếu số liệu lâm sàng ở người, nên thận trọng tránh dùng thuốc này trong thời gian mang thai. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có trường hợp dị tật nào được ghi nhận khi dùng cho phụ nữ có thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Không nên dùng thuốc khi cho con bú.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng viên :

Người lớn và trẻ em trên 7 tuổi : 600 mg/ngày, chia làm 3 lần, hay mỗi lần uống 1 viên, ngày 3 lần.

Uống thuốc với một ly nước.

Dạng bột :

Trẻ em từ 2 đến 7 tuổi : 600 mg/ngày, chia làm 4 lần, hay mỗi lần uống 1 gói, ngày 4 lần.

Hòa tan thuốc chứa trong gói vào một ly nước.

Hàm lượng này không phù hợp cho trẻ dưới 2 tuổi.

## **340. MUCUSAN suspension**

UNITED LABORATORIES

Hỗn dịch uống dùng cho trẻ em 100 mg/5 ml : chai 30 ml.

Hỗn dịch uống dùng cho trẻ em 100 mg/5 ml : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml	
Carbocystéine	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Mucusan có hoạt chất chính carbocystéine là một chất phân giải chất nhầy hữu hiệu trong việc giảm ho đi kèm theo sự tiết quá độ chất nhầy dính. Mucusan làm loãng chất tiết phế quản bằng cách bẻ gãy cầu nối disulfure liên kết chéo các chuỗi peptide của mucine đảm nhận cho việc gia

tăng độ nhớt của chất tiết phế quản. Tính chất này làm giảm độ quánh của chất nhầy, làm thay đổi độ đặc của đàm và do đó giúp khạc ra dễ dàng hơn chất nhầy đã được làm loãng. Do đó, thuốc làm giảm mức độ trầm trọng và khoảng cách của các lần ho cũng như chứng khó thở. Hoạt chất cũng giúp bình thường hóa chức năng tiết chất nhầy của niêm mạc phế quản bằng cách ngăn ngừa viêm và giảm bớt tính nhớt và đàn hồi của chất tiết phế quản. Mucusan với dạng bào chế thích hợp, mùi vị dễ chịu, dễ hấp thu, rất thích hợp cho việc sử dụng ở trẻ em.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn cấp hay mãn tính đường hô hấp trên và dưới đi kèm theo tiết nhiều đàm như viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản cấp và mãn, khí phế thủng và giãn phế quản.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng với những bệnh nhân có tiền sử tăng toan và nên tránh dùng cho bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn, đau đầu, khó chịu dạ dày, tiêu chảy. Đôi khi có xuất huyết tiêu hóa, nổi mẩn da.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Hỗn dịch có mùi dâu dễ uống.

Uống 3 lần một ngày.

**Dưới 2 tuổi :** theo hướng dẫn Bác sĩ.

**Từ 2 đến 3 tuổi :** mỗi lần 1 muỗng café.

**Từ 4 đến 7 tuổi :** mỗi lần 1,5 muỗng café.

**Từ 8 đến 12 tuổi :** mỗi lần 2-3 muỗng café.

## **341. MUXOL**

LEURQUIN MEDIOLANUM

c/o KENI - OCA

viên nén 30 mg : hộp 30 viên.

dung dịch uống : chai 180 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ambroxol	30 mg

cho 100 ml	
Ambroxol	300 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc tan đàm.

Ambroxol là thuốc điều hòa sự bài tiết chất nhầy loại làm tan đàm, có tác động trên pha gel của chất nhầy bằng cách cắt đứt cầu nối disulfure của các glycoprotein và như thế làm cho sự long đàm được dễ dàng.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ambroxol được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 2 giờ sau khi uống thuốc.

Sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 70%.

Thuốc có thể tích phân phối cao chứng tỏ rằng có sự khuếch tán ngoại mạch đáng kể.

Thời gian bán hủy khoảng 7,5 giờ.

Thuốc chủ yếu được đào thải qua nước tiểu với 2 chất chuyển hóa chính dưới dạng kết hợp glucuronic.

Sự đào thải của hoạt chất và các chất chuyển hóa chủ yếu diễn ra ở thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các rối loạn về sự bài tiết ở phế quản, chủ yếu trong các bệnh phế quản cấp tính : viêm phế quản cấp tính, giải đoạn cấp tính của các bệnh phế quản - phổi mạn tính.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi - phế quản.
- Phối hợp thuốc long đàm hoặc thuốc tan đàm với thuốc ho là không hợp lý.
- Nên thận trọng ở bệnh nhân bị loét dạ dày - tá tràng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây quái thai. Do còn thiếu dữ liệu ở người, nên thận trọng tránh dùng thuốc này trong thời gian có thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Không nên sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra hiện tượng không dung nạp thuốc (đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy). Trong trường hợp này nên giảm liều.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Dạng viên : 2 đến 4 viên mỗi ngày, chia làm 2 lần.

Dạng dung dịch uống : 2 muỗng canh mỗi ngày, chia làm 2 lần.

## **342. MYCOSTATINE**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

viên bao 500.000 UI : hộp 16 viên.

bột pha hỗn dịch uống : chai 24 liều (mỗi liều 1 ml).

viên nén đặt âm đạo 100.000 UI : hộp 12 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên bao	
Nystatine	500.000 UI

cho 1 liều hỗn dịch uống	
Nystatine	100.000 UI

cho 1 viên nén đặt âm đạo	
Nystatine	100.000 UI

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng nấm : trị vi nấm candida.

Hoạt chất chính của Mycostatine là nystatine, đây là một kháng sinh kháng nấm do tiếp xúc thuộc họ polyène, chiết từ nấm *Streptomyces noursei*.

Phổ tác động kháng nấm : Trong thử nghiệm, Mycostatine có tác dụng trên rất nhiều loài vi nấm dạng men hoặc sợi. Trên thực tế lâm sàng, Mycostatine có tác dụng chủ yếu trên candida

và geotricum.

Thuốc không có tác dụng kháng khuẩn hoặc kháng virus.

Thuốc chủ yếu gây tác dụng tại chỗ (do tiếp xúc) : chẳng hạn như khi dùng đường uống sẽ điều trị tại chỗ nhiễm trùng do vi nấm candida trên ống tiêu hóa.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tác động trị vi nấm candida chủ yếu là tại chỗ.

Dùng bằng đường uống, nystatine hầu như không được hấp thu qua niêm mạc đường tiêu hóa ; nystatine được tìm thấy trong phân dưới dạng không bị biến đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hoặc hỗ trợ điều trị :

- nhiễm candida vùng miệng-hầu và ruột,
- nhiễm candida âm đạo.

Tùy theo cơ quan bị nhiễm candida mà chọn thuốc thích hợp :

Viên bao :

- Nhiễm candida ở miệng (nhất là sau khi điều trị dài hạn bằng kháng sinh) : tưa lưỡi, viêm miệng, mất nhú lưỡi, lưỡi bị đen, đau họng do nhiễm candida, nhiễm candida ở vùng thực quản và bao tử.
- Nhiễm candida ở ruột và tất cả các bệnh do vi nấm candida mà đầu tiên có ổ nhiễm trùng ở ruột.

Hỗn dịch uống :

- Dùng đường uống cho trẻ nhũ nhi, trẻ còn nhỏ tuổi và các trường hợp nhiễm candida nặng ở miệng và hầu.
- Dùng tại chỗ : điều trị ngoài da (thấm vào gạc).
- Thoa lên niêm mạc (sang thương ở miệng), nhỏ vào âm đạo (viêm âm đạo do vi nấm candida, vv).

Viên nén đặt âm đạo :

- Nhiễm candida ở âm hộ hoặc âm hộ-âm đạo,
- Hỗ trợ điều trị nhiễm candida ở miệng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với nystatine.

### **CHÚ Ý DÙNG**

- Nếu thiếu các triệu chứng lâm sàng gợi ý mà chỉ phát hiện có candida ở da hoặc niêm mạc thì không thể dựa vào đó để chỉ định thuốc.
- Khi đã xác định nhiễm vi nấm candida, phải tìm kỹ các yếu tố sinh thái cho phép hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho vi nấm phát triển. Cần thanh toán hoặc chữa các yếu tố thuận lợi để tránh tái phát.
- Nên điều trị đồng thời mọi ổ nhiễm candida gây bệnh.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong thời gian điều trị bằng Mycostatine đường uống, tránh dùng đồng thời bằng đường uống các thuốc điều chỉnh sự chuyển vận ở ruột, thuốc bằng niêm mạc đường tiêu hóa và nói chung là tất cả các tác nhân có thể cách ly hoạt chất thuốc tiếp xúc với niêm mạc đường tiêu hóa, vì chúng có thể làm giảm hiệu lực của nystatine.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể có dị ứng.
- Dạng đặt âm đạo trong một vài trường hợp ngoại lệ có thể gây kích ở niêm mạc.
- Ngoại lệ có thể gây một số rối loạn nhẹ tiêu hóa : buồn nôn, tiêu chảy...

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống thuốc chia làm 3 hoặc 4 lần trong ngày và xa bữa ăn.

Viên bao :

- Trẻ em : 2 đến 8 viên/ngày.
- Người lớn : 8 đến 12 viên/ngày.

Trường hợp nhiễm candida ở miệng-hầu, nên nghiền viên thuốc ra trước khi sử dụng để thuốc có thể tiếp xúc trực tiếp với sang thương.

Thời gian điều trị ít nhất 3 tuần lễ.

Bột pha hỗn dịch uống :

- Nhũ nhi : 5 đến 30 muỗng lường/ngày.
- Trẻ em : 10 đến 40 muỗng lường/ngày.

Liều lượng (viên bao và hỗn dịch) có thể tăng và kéo dài trong những trường hợp khó trị.

Viên nén đặt âm đạo :

- Nhiễm candida âm đạo : điều trị trong 20 ngày liên tiếp với 1 đến 2 viên/ngày. Nên làm ấm viên thuốc trước và đặt sâu trong âm đạo.

## **BẢO QUẢN**

Bột để pha hỗn dịch uống : nhiệt độ dưới 30°C.

Sau khi pha : giữ được 7 ngày ở dưới 30°C và 10 ngày ở 5°C.

## **343. MYDOCALM**

### **GEDEON RICHTER**

**dung dịch tiêm 100 mg/ml** : ống 1 ml, hộp 5 ống - Bảng B.

**viên bao 50 mg** : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ - Bảng B.



**viên bao 150 mg** : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ - Bảng B.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml thuốc tiêm	
Tolperisone chlorhydrate	100 mg

cho 1 viên	
Tolperisone chlorhydrate	50 mg

cho 1 viên	
Tolperisone chlorhydrate	150 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Mydocalm là một thuốc giãn cơ tác dụng trung ương, có tác động phức tạp.

Nhờ làm bền vững màng và gây tê cục bộ, Mydocalm ức chế sự dẫn truyền trong các sợi thần kinh nguyên phát và các nơron vận động, qua đó ức chế được các phản xạ đa synap và đơn synap. Mặt khác, theo một cơ chế thứ hai, qua sự ức chế dòng  $Ca^{2+}$  nhập vào synap, người ta cho rằng chất này ức chế giải phóng chất vận chuyển. Trong thân não, Mydocalm ức chế đường phản xạ lưới - tủy sống. Trên các mô hình động vật khác nhau, chế phẩm này có thể làm giảm trương lực cơ đã tăng và sự co cứng sau khi mất não.

Mydocalm cải thiện tuần hoàn ngoại biên. Tác dụng làm dễ dàng tuần hoàn không phụ thuộc vào những tác dụng gặp trong hệ thần kinh trung ương ; tác dụng này có thể liên quan đến tác dụng chống co thắt nhẹ và tác dụng kháng adrenergic của tolperisone.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khi uống, tolperisone được hấp thu tốt qua ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong vòng 0,5-1 giờ sau khi dùng thuốc. Do có chuyển hóa đầu tiên mạnh, nên sinh khả dụng của chế phẩm này khoảng 20%.

Tolperisone được chuyển hóa mạnh qua gan và thận. Hợp chất này được thải trừ chủ yếu qua thận (hơn 99%) dưới dạng chất chuyển hóa.

Hoạt tính dược lý của chất chuyển hóa chưa được biết. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải khoảng 1,5 giờ.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị sự tăng trương lực cơ xương một cách bệnh lý trong các rối loạn thần kinh thực thể

(tổn thương bó tháp, xơ vữa nhiều chỗ, tai biến mạch não, bệnh tủy sống, viêm não tủy...). Tăng trương lực cơ, co thắt cơ và các co thắt kèm theo các bệnh vận động (ví dụ : thoái hóa đốt sống, thấp khớp sống, các hội chứng thắt lưng và cổ, bệnh khớp của các khớp lớn).

Phục hồi chức năng sau các phẫu thuật chấn thương - chỉnh hình.

Điều trị các bệnh nghẽn mạch (vữa xơ động mạch nghẽn, bệnh mạch máu do tiểu đường, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn, bệnh Raynaud, xơ cứng bì lan tỏa) cũng như những hội chứng xuất hiện trên cơ sở suy giảm sự phân bố thần kinh-mạch (xanh tím đầu chi, chứng khó đi do loạn thần kinh - mạch từng cơn).

Bệnh Little và những bệnh não khác kèm theo loạn trương lực cơ là những chỉ định nhi khoa đặc biệt của thuốc này.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhược cơ nặng.

Vì thiếu những kết quả nghiên cứu thích hợp, nên chống chỉ định dùng thuốc tiêm Mydocalm cho trẻ em.

Chống chỉ định tương đối :

Mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Không nên dùng Mydocalm trong thời kỳ cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Với các liều thấp hàng ngày, nên dùng Mydocalm viên nén bao phim 50 mg để điều trị cho trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Trên động vật, tolperisone không gây quái thai.

Ở chuột cống và thỏ, độc tính với phôi xuất hiện sau liều uống 500 mg/kg thể trọng và 250 mg/kg thể trọng theo thứ tự tương ứng. Tuy nhiên, những liều này cao hơn liều điều trị gấp nhiều lần.

Vì không có những dữ kiện lâm sàng thích hợp, không nên dùng Mydocalm cho người mang thai (đặc biệt trong 3 tháng đầu), trừ khi tác dụng có lợi cho mẹ vượt hẳn bất kỳ độc tính với phôi có thể có.

Tương tự, cũng vì không biết tolperisone có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, nên không dùng Mydocalm trong thời kỳ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa biết rõ tương tác thuốc làm hạn chế sử dụng Mydocalm. Mặc dù tolperisone là một hợp chất tác dụng trung ương, nhưng không gây ngủ, vì vậy có thể được dùng kết hợp với thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc an thần kinh.

Tolperisone không ảnh hưởng tới tác dụng lên hệ thần kinh trung ương của rượu.

Mydocalm làm tăng mạnh tác dụng của acid niflumonic, vì vậy, khi dùng đồng thời nên giảm liều

acid nifluminic.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhược cơ, nhức đầu, hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, đau bụng. Những tác dụng ngoại ý này thường biến mất khi giảm liều.

Hiếm khi xảy ra phản ứng quá mẫn (ngứa, hồng ban, mề đay, phù thần kinh mạch, sốc phản vệ, khó thở).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Dùng đường uống, liều hàng ngày là 150-450 mg, được chia thành 3 phần bằng nhau tùy theo nhu cầu và dung nạp của từng người bệnh. Dùng đường tiêm, Mydocalm tiêm bắp với liều 100 mg x 2 lần/ngày; hay liều đơn 100 mg/ngày, nếu tiêm tĩnh mạch chậm.

Trẻ em :

Thuốc tiêm này không dùng cho trẻ em. Nếu dùng các viên nén bao phim, trẻ em dưới 6 tuổi có thể uống với liều 5 mg/kg thể trọng/ngày, những liều này được chia thành 3 phần bằng nhau. Trong nhóm 6-14 tuổi, liều hàng ngày là 2-4 mg/kg thể trọng, những liều này được chia thành 3 phần bằng nhau.

### **QUÁ LIỀU**

Những dữ kiện về quá liều Mydocalm rất hiếm. Mydocalm có ranh giới điều trị rộng và trong y văn, ngay cả dùng liều uống 600 mg cho trẻ em cũng không gây những triệu chứng nhiễm độc trầm trọng nào.

Có gặp hiện tượng kích ứng sau khi điều trị trẻ em với liều uống 600 mg. Trong những nghiên cứu độc tính cấp tiền lâm sàng, thì liều cao Mydocalm có thể gây thất điều, co giật cứng - run, khó thở, liệt hô hấp.

Mydocalm không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu gặp quá liều, nên điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

### **BẢO QUẢN**

Viên nén bao phim : bảo quản 15-30°C.

Thuốc tiêm : bảo quản nơi mát (8-15°C), tránh ánh sáng.

## **344. MYONAL**

EISAI

c/o DIETHELM

viên nén 50 mg : vỉ 10 viên, hộp 3 vỉ.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Eperisone hydrochloride	50 mg

**DƯỢC LỰC**

Myonal làm tăng cả sự giãn cơ vân và tính giãn mạch, do sự tác động của thuốc lên hệ thần kinh trung ương và trên cơ trơn mạch máu. Myonal có hiệu quả điều trị ổn định trong việc cải thiện các triệu chứng khác nhau có liên quan đến sự tăng trương lực cơ, nhờ cắt đứt các vòng xoắn bệnh lý của sự co thắt cơ vân.

Myonal tác động chủ yếu trên tủy sống làm giảm các phản xạ tủy và tạo ra sự giãn cơ vân nhờ làm giảm sự nhạy cảm của thoi cơ thông qua hệ thống ly tâm gamma. Thêm vào đó, tác dụng giãn mạch của thuốc làm tăng sự tuần hoàn. Do đó, Myonal bằng một phương pháp đa dạng, cắt đứt vòng xoắn bệnh lý, mà trong đó sự co cơ khởi phát sự rối loạn của dòng máu, sau đó gây đau và dẫn tới trương lực cơ gia tăng hơn nữa.

Myonal đã được chứng minh là một thuốc có hiệu quả về mặt lâm sàng trong việc cải thiện các triệu chứng tăng trương lực cơ, như sự co cứng của vai, đau đốt sống cổ, sự co cơ kiểu nhức đầu, hoa mắt, đau thắt lưng và sự co cứng các đầu chi - có thể đi kèm với bệnh lý não tủy, hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và thắt lưng.

**DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

**Giãn cơ vân**

Ức chế sự co cứng cơ tạo ra do thực nghiệm :

Eperisone hydrochloride cho thấy một hiệu quả ức chế phụ thuộc vào liều trên sự co cứng mất não do cắt ngang phần củ não (co cứng gamma) và sự co cứng mất não do thiếu máu cục bộ (co cứng a) ở mèo và chuột.

Làm giảm phản xạ tủy :

Eperisone hydrochloride làm giảm điện thế đơn và đa synap, được tạo ra do kích thích rễ thần kinh ly tâm tủy sống ở mèo. Tác dụng này phụ thuộc vào liều.

Giảm sự nhạy cảm của thoi cơ :

Eperisone hydrochloride ức chế hoạt động của sợi thần kinh hướng tâm (sợi Ia) từ thoi cơ của người sau khi uống thuốc 20 phút. Eperisone hydrochloride ức chế sự phóng thích điện tự ý của các nơron vận động gamma, nhưng không tác động trực tiếp lên thoi cơ của động vật. Vì vậy, Eperisone hydrochloride làm giảm sự nhạy cảm của thoi cơ thông qua các nơron vận động

gamma.

### **Làm tăng lưu lượng máu**

Tác động giãn mạch :

Eperisone hydrochloride làm tăng các tác dụng hủy giao cảm cơ và đối kháng  $Ca^{2+}$  trên cơ trơn mạch máu trong giãn mạch.

Làm tăng lưu lượng máu :

Eperisone hydrochloride làm tăng thể tích dòng máu ở da, cơ, động mạch cảnh ngoài, động mạch cảnh trong và động mạch đốt sống.

### **Tác dụng giảm đau và ức chế phản xạ đau**

Ở chuột, Eperisone hydrochloride có tác dụng ức chế phản xạ đau - khi kẹp vào đuôi chuột - và trung hòa chất P, có lẽ là một trong những chất trung gian thần kinh liên quan đến sự truyền cảm giác đau trong thân tủy sống.

### **Tạo sự dễ dàng trong vận động tự ý**

Myonal được dùng điều trị liệt cứng ở những bệnh nhân lỵ não, làm cải thiện những đường cong lực quay Cybex và những biểu đồ cơ. Myonal làm các vận động chủ động được dễ dàng, như sự duỗi và gấp các chi, mà không làm giảm sức cơ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Eperisone hydrochloride đã được sử dụng bằng đường uống ở những người lớn khỏe mạnh với liều 150 mg/ngày, trong 14 ngày liên tục. Vào ngày thứ 1, 8 và 14, thời gian trung bình dẫn tới nồng độ tối đa nằm trong khoảng từ 1,6 đến 1,9 giờ. Nồng độ tối đa trung bình là 7,5 đến 7,9 ng/ml ; thời gian bán hủy trung bình là 1,6 đến 1,8 giờ và AUC (diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương) là 19,7 đến 21,1 ng.giờ/ml. Những thông số nồng độ trong huyết tương của Eperisone hydrochloride được đo vào ngày thứ 8 và 14 thì không có sự thay đổi đáng kể so với ngày đầu tiên.

Hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ :

Khi  $^{14}C$ -Eperisone hydrochloride (Eperisone hydrochloride được đánh dấu phóng xạ  $^{14}C$ ) được sử dụng bằng đường uống cho chuột với liều 50 mg/kg, hầu hết lượng thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa và nồng độ Eperisone hydrochloride ở dưới dạng không đổi trong huyết tương thấp. Điều này gợi ý rằng hiệu quả hấp thu đầu tiên (first-pass) tương đối cao. Sau khi uống 30 phút, nồng độ phóng xạ trong não, tủy sống, thần kinh đùi và các cơ ở khoảng bằng với nồng độ trong máu. Trong vòng 5 ngày đầu tiên sau khi dùng thuốc, 98% phóng xạ đã uống được thu hồi, 77% từ nước tiểu, 21% từ phân. Vào thời điểm 24 giờ sau khi uống, 43% phóng xạ đã được bài tiết theo mật. Phát hiện này cho thấy Eperisone hydrochloride tham gia vào chu trình ruột - gan. Điều đó đã được thấy ở chuột, chuột lang và chó săn. Eperisone hydrochloride được chuyển hóa thông qua sự hydrate hóa các carboxylate, một chất chuyển hóa không hoạt động.

### **CHỈ ĐỊNH**

**Cải thiện các triệu chứng tăng trương lực cơ liên quan đến những bệnh sau : hội chứng đốt**

sống cổ, viêm quanh khớp vai và thắt lưng.

**Liệt cứng liên quan đến những bệnh sau :** bệnh mạch máu não, liệt cứng do tủy, thoái hóa đốt sống cổ, di chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả u não tủy), di chứng sau chấn thương (chấn thương tủy, tổn thương đầu), xơ cứng cột bên teo cơ, bại não, thoái hóa tủy, bệnh mạch máu tủy và các bệnh lý não tủy khác.

### **THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

Yếu sức, chóng mặt hay buồn ngủ có thể xảy ra khi dùng thuốc. Ngưng dùng hay giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của các triệu chứng đó. Bệnh nhân dùng thuốc không nên lái xe hay điều khiển máy móc.

Những bệnh nhân sau đây yêu cầu cẩn thận khi dùng thuốc : bệnh nhân có rối loạn chức năng gan.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Sự an toàn của Myonal trong suốt thai kỳ chưa được biết rõ. Thuốc này chỉ nên sử dụng cho những bệnh nhân mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai, nếu kết quả điều trị mong đợi có giá trị hơn bất kỳ một nguy cơ nào có thể có.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Myonal không được khuyến cáo sử dụng ở những phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, bệnh nhân nên ngưng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Một báo cáo có đề cập đến tình trạng rối loạn điều tiết mắt xảy ra sau khi dùng đồng thời methocarbamol với tolperisone hydrochloride (một hợp chất có cấu trúc tương tự Myonal).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý ít khi xảy ra :

- Rối loạn chức năng gan, thận, số lượng hồng cầu hay giá trị hemoglobine bất thường. Nên theo dõi các chức năng trên hoặc thực hiện các xét nghiệm huyết học. Ngưng thuốc khi có dấu hiệu bất thường.
- Các tác dụng ngoại ý khác : phát ban, triệu chứng tâm thần kinh như mất ngủ, nhức đầu, buồn ngủ, cảm giác co cứng hay tê cứng, run đầu chi. Các triệu chứng dạ dày-ruột như buồn nôn, nôn, chán ăn, khô miệng, táo bón, tiêu chảy, đau bụng hoặc các triệu chứng rối loạn tiêu hóa khác, các triệu chứng rối loạn tiết niệu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thông thường đối với người lớn, uống 3 viên/ngày, chia làm 3 lần sau mỗi bữa ăn. Liều lượng nên được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và mức độ trầm trọng của triệu chứng.

### **BẢO QUẢN**

Viên nén Myonal nên được lưu trữ ở nhiệt độ phòng và tránh ẩm ướt sau khi đã mở bao bì đóng gói

## THUỐC VẦN N

### 345. NACLOF

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Diclofenac sodium	1,0 mg
(Thiomersal)	(0,04 mg)

#### DƯỢC LỰC

Naclof chứa diclofenac sodium, chất non-steroid có tác dụng kháng viêm và giảm đau.

Cơ chế tác dụng của diclofenac đã được chứng minh qua thực nghiệm là ức chế sự tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của phản ứng viêm và đau.

Khi được dùng trước phẫu thuật lấy thủy tinh thể đục, Naclof ngăn chặn sự co đồng tử xảy ra trong lúc phẫu thuật. Naclof cũng có tác dụng kháng viêm khi được dùng sau phẫu thuật hoặc chấn thương mắt hoặc các tình trạng viêm không do nhiễm trùng khác của mắt. Khi dùng với mục đích dự phòng cho bệnh nhân mổ lấy thủy tinh thể đục và đặt kính nội nhãn, Naclof làm giảm tần suất và độ nặng (nếu có xảy ra) của phù hoàng điểm dạng nang.

Khi nhỏ mắt, liều dùng hiệu quả mỗi ngày chỉ vào khoảng 0,25-0,5 mg (1 giọt x 3-5 lần/ngày) và liều này bằng 1% liều Voltaren dùng cho bệnh nhân thấp khớp.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thực nghiệm trên thỏ khỏe mạnh cho thấy diclofenac (đánh dấu bằng <sup>14</sup>C) đạt nồng độ tối đa trong giác mạc và kết mạc vào thời điểm 30 phút sau khi nhỏ. Thuốc được thải trừ nhanh và hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 6 giờ.

Ở người, khả năng ngấm vào tiền phòng của diclofenac đã được xác nhận.

Không phát hiện thấy diclofenac trong huyết thanh người sau khi nhỏ diclofenac sodium 0,1% vào mắt.

## **CHỈ ĐỊNH**

Ngăn chặn sự co đồng tử trong phẫu thuật lấy thủy tinh thể đục.

Tình trạng viêm sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể đục và các can thiệp phẫu thuật khác.

Dùng trước và sau phẫu thuật để phòng ngừa phù hoàng điểm dạng nang trong phẫu thuật lấy thủy tinh thể đục và đặt thủy tinh thể nhân tạo.

Các tình trạng viêm không do nhiễm trùng của phần trước mắt (ví dụ : viêm kết mạc mạn tính không do nhiễm trùng).

Tình trạng viêm sau chấn thương xuyên thủng và không xuyên thủng (kết hợp với điều trị kháng sinh tại chỗ).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân đã có quá mẫn cảm với diclofenac hoặc thiomersal.

Giống như các thuốc kháng viêm không corticoid khác, Naclof cũng có chống chỉ định đối với bệnh nhân suyễn, nổi mề đay, hoặc viêm mũi cấp có căn nguyên do acetylsalicylic acid hoặc các thuốc ức chế sự tổng hợp prostaglandin khác.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân mang kính tiếp xúc chỉ nên nhỏ Naclof vào những lúc không mang kính. Trong trường hợp nhiễm trùng hoặc có nguy cơ nhiễm trùng cao, cần kết hợp cùng lúc với các điều trị khác như kháng sinh.

Nếu đáp ứng điều trị không thỏa mãn, cần đánh giá lại chẩn đoán (nhiễm trùng, quá mẫn cảm với thuốc).

Nếu bệnh nhân bị mờ mắt sau khi nhỏ thuốc thì không nên lái xe hay vận hành máy.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thử nghiệm về độc tính trên sự sinh sản ở động vật cho thấy không có nguy cơ đối với thai nhưng chưa được kiểm chứng trên phụ nữ mang thai.

Do chưa có tài liệu xác nhận tính an toàn của Naclof trên phụ nữ có thai hay cho con bú, không nên dùng thuốc cho đối tượng này trừ trường hợp bắt buộc.

Thai kỳ loại B.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cho đến nay chưa rõ.

Có thể kết hợp Naclof với các thuốc nhỏ mắt có chứa corticoid nếu cần thiết.

Để ngăn ngừa thuốc chảy ra ngoài, nên nhỏ các thuốc cách nhau tối thiểu 5 phút.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các thử nghiệm trên lâm sàng đã ghi nhận những phản ứng phụ sau :

Thỉnh thoảng xót nhẹ hoặc vừa thoáng qua và/hoặc mờ mắt ngay sau khi nhỏ thuốc.

Hiếm : phản ứng quá mẫn cảm dưới dạng ngứa, đỏ và nhạy cảm ánh sáng.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :



- Trước phẫu thuật : nhỏ mắt 5 lần, mỗi lần 1 giọt trong vòng 3 giờ trước phẫu thuật.
  - Sau phẫu thuật : ngay sau phẫu thuật, nhỏ 1 giọt, lặp lại 3 lần ; sau đó, nhỏ 3-5 lần mỗi ngày cho đến khi đạt hiệu quả điều trị.
  - Các chỉ định khác : nhỏ 1 giọt, 4-5 lần mỗi ngày, tùy thuộc độ nặng nhẹ của bệnh.
- Chỉ cần nhắc việc điều trị lâu dài khi đã đánh giá kỹ chỉ định và khám mắt cẩn thận. Nói chung, không nên dùng thuốc lâu hơn vài tuần. Chưa có kinh nghiệm nhiều trong việc dùng thuốc lâu dài.

Trẻ em :

Chưa có nghiên cứu cụ thể về việc dùng Naclof ở trẻ em nhưng tài liệu ghi nhận có thể dùng Voltaren dạng uống và dạng tọa dược cho trẻ trên 12 tháng tuổi.

### **QUÁ LIỀU**

Việc uống lầm Naclof không gây tác dụng phụ gì vì một lọ thuốc nhỏ mắt 5 ml chỉ chứa 5 mg diclofenac sodium, lượng này tương đương khoảng 3% liều uống tối đa dùng cho người lớn.

### **BẢO QUẢN**

Đóng nắp lại sau mỗi khi dùng. Không nên dùng một chai thuốc lâu hơn một tháng sau khi đã mở nắp.

## **346. NASONEX**

SCHERING-PLOUGH

Dung dịch xịt mũi 50 mg/lần xịt : bình xịt 40 liều, 120 liều - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 lần xịt	
Mometasone furoate monohydrate, tính theo mometasone furoate	50 mg

### **MÔ TẢ**

Thuốc nước để xịt mũi Nasonex là một bình xịt có bơm phân liều bằng tay, chứa một hỗn dịch của mometasone furoate. Mỗi lần ấn bơm phân liều cung cấp khoảng 100 mg hỗn dịch mometasone furoate, chứa một lượng mometasone furoate monohydrate tương đương với 50 mg mometasone furoate.

Tá dược : cellulose, glycerol, citric acid monohydrate, natri citrate dihydrate, polysorbate 80, benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol và nước tinh chế.

Chất bảo quản : benzalkonium chloride 0,2 mg/g và phenylethyl alcohol 2,5 mg/g.

## **DƯỢC LỰC**

Mometasone furoate là một corticosteroid dùng ngoài với tính chất chống viêm tại chỗ ở các liều không có các tác dụng toàn thân.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Mometasone furoate dùng dạng xịt mũi có sinh khả dụng toàn thân không đáng kể ( $\leq 0,1\%$ ) và nói chung không phát hiện được trong huyết tương, mặc dù sử dụng một phép định lượng nhạy với giới hạn xác định thấp 50 pg/ml ; do đó, không có dữ liệu dược động học tương ứng cho dạng dùng này. Hỗn dịch mometasone furoate hấp thụ rất kém bởi đường tiêu hóa và một lượng nhỏ có thể được nuốt và hấp thụ trải qua một quá trình chuyển hóa bước đầu rộng rãi trước khi thải trừ theo nước tiểu và mật.

Trong các nghiên cứu dùng các kháng nguyên đường mũi, Nasonex cho thấy có tác dụng kháng viêm ở cả các đáp ứng dị ứng pha sớm và muộn. Nó đã được chứng tỏ bởi sự giảm (so với placebo) của histamin và các bạch cầu ưa eosin, bạch cầu trung tính và các protein kết dính tế bào biểu mô.

## **CHỈ ĐỊNH**

Nasonex được chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi để điều trị các triệu chứng viêm mũi theo mùa và viêm mũi dị ứng quanh năm.

Ở các bệnh nhân có tiền sử các triệu chứng trung bình đến nặng của viêm mũi dị ứng theo mùa, điều trị dự phòng bằng Nasonex được khuyến dùng 2 đến 4 tuần trước thời gian dự kiến bắt đầu của mùa phấn hoa.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nasonex không được dùng khi có các nhiễm trùng khu trú không được điều trị ở niêm mạc mũi. Vì tác dụng ức chế sự lành vết thương của các corticosteroid, các bệnh nhân vừa qua phẫu thuật mũi hay chấn thương mũi không được dùng corticosteroid đường mũi cho tới khi lành. Sau 12 tháng điều trị với Nasonex, không có bằng chứng về sự teo niêm mạc mũi ; cũng như vậy, mometasone furoate có khuynh hướng làm phục hồi niêm mạc mũi gần với kiểu hình mô học bình thường. Cũng như với bất kỳ điều trị dài hạn nào, các bệnh nhân dùng Nasonex trong vài tháng hoặc dài hơn phải được kiểm tra định kỳ về các thay đổi có thể có ở niêm mạc mũi. Nếu xuất hiện nhiễm nấm khu trú ở mũi hoặc họng, ngưng dùng Nasonex hoặc có thể yêu cầu điều trị thích hợp. Kích ứng mũi họng dai dẳng có thể là một chỉ định để ngưng dùng Nasonex. Thận trọng khi dùng Nasonex cho bệnh nhân bị nhiễm trùng lao đường hô hấp không hoạt động hoặc hoạt động, hoặc các nhiễm trùng virus toàn thân, vi khuẩn, nấm chưa được điều trị hoặc herpes simplex ở mắt.

Không có bằng chứng suy trực tuyến dưới đồi-tuyến yên-thượng thận (HPA) sau khi điều trị kéo dài với Nasonex. Tuy nhiên các bệnh nhân chuyển từ sử dụng dài hạn các corticosteroid đường

toàn thân sang dùng Nasonex cần được theo dõi cẩn thận. Ngưng dùng corticosteroid đường toàn thân ở các bệnh nhân này có thể dẫn đến suy thượng thận trong một số tháng cho tới khi chức năng của trục HPA hồi phục. Nếu các bệnh nhân này có dấu hiệu và triệu chứng của suy thượng thận, phải dùng lại corticosteroid đường toàn thân, đồng thời các phương pháp điều trị và đánh giá phải được tiến hành.

Trong khi chuyển từ dùng corticosteroid đường toàn thân sang dùng Nasonex, vài bệnh nhân có thể bị các triệu chứng của việc ngưng dùng các corticosteroid tác dụng toàn thân (ví dụ đau khớp và/hoặc cơ, mệt mỏi và bắt đầu suy nhược), tuy nhiên các triệu chứng mũi sẽ thuyên giảm và vẫn có tiếp tục việc trị liệu với Nasonex. Sự chuyển thuốc như vậy cũng có thể làm bộc lộ các tình trạng dị ứng tồn tại từ trước như viêm kết mạc dị ứng và eczema, đã bị ức chế trước đó bởi trị liệu với corticosteroid đường toàn thân.

Các bệnh nhân dùng corticosteroid mà đã bị ức chế miễn dịch phải được cảnh báo về nguy cơ của việc tiếp xúc với các nhiễm trùng (ví dụ thủy đậu, sởi) và tầm quan trọng của việc xin ý kiến của thầy thuốc nếu có các tiếp xúc như vậy.

Sau khi dùng các corticosteroid phun mù vào mũi, các trường hợp cá biệt thủng vách ngăn mũi hoặc tăng áp suất nội nhãn đã được báo cáo là rất hiếm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có các nghiên cứu được kiểm soát tốt hoặc đầy đủ trên phụ nữ có thai. Sau khi xịt mũi liều khuyến cáo lâm sàng tối đa cho bệnh nhân, nồng độ mometasone trong huyết tương là không đo được, như vậy sự tiếp xúc của thai nhi với thuốc được xem là không đáng kể và khả năng độc tính trên sự sinh sản là rất thấp.

Cũng như các chế phẩm corticosteroid dùng cho mũi khác, Nasonex chỉ nên dùng cho phụ nữ có thai, cho con bú hoặc phụ nữ ở tuổi sinh sản khi lợi ích có thể có lớn hơn nguy cơ tiềm tàng cho người mẹ, thai nhi và trẻ nhỏ. Trẻ em có mẹ dùng corticosteroid trong khi mang thai phải được theo dõi kỹ về chứng suy thượng thận.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc nước để xịt mũi Nasonex đã được dùng đồng thời với loratadine mà không có tác động rõ ràng nào về nồng độ của loratadine hoặc các chất chuyển hóa chính của nó trong huyết tương. Nồng độ mometasone furoate trong huyết tương là không phát hiện được. Điều trị phối hợp được dung nạp tốt.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng bất lợi tại chỗ liên quan đến điều trị được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm chảy máu cam (bao gồm chảy máu, niêm mạc nhuộm màu máu và vết máu lốm đốm (8%), viêm họng (4%), rát mũi (2%) và kích ứng mũi (2%), chúng là các đặc trưng được thấy khi dùng thuốc xịt mũi corticosteroid. Chảy máu cam nói chung được tự kiểm soát và nhẹ về mức độ, và xảy ra ở tỷ lệ cao hơn so với placebo (5%) nhưng ở tỷ lệ tương đương hoặc thấp hơn so với các corticosteroid dùng điều trị mũi được nghiên cứu (tới 15%). Tỷ lệ bị các tác dụng khác là

tương đương với placebo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Sau lần đầu mỗi bơm Thuốc nước để xịt mũi Nasonex (thường ấn 6 đến 7 lần cho tới khi thấy thuốc xịt ra là đồng đều), mỗi lần ấn cung cấp khoảng 100 mg hỗn dịch mometasone furoate, chứa một lượng mometasone furoate monohydrate tương đương với 50 mg mometasone furoate. Nếu không dùng bơm xịt trong 14 ngày hoặc hơn, phải mỗi lại bơm trước khi dùng lần tiếp theo.

Lắc kỹ lọ trước mỗi lần dùng.

Người lớn (bao gồm cả bệnh nhân già) và trẻ em từ 12 tuổi trở lên : Liều khuyến cáo thông thường để phòng bệnh và điều trị là 2 lần xịt (50 mg mỗi lần xịt) vào mỗi bên mũi (tổng liều 200 mg). Chỉ khi các triệu chứng được kiểm soát, liều giảm xuống 1 lần xịt cho mỗi bên mũi (tổng liều 100 mg). Nên giảm liều sau khi đã kiểm soát được các triệu chứng.

Thời gian bắt đầu tác dụng đáng kể về lâm sàng xảy ra 12 giờ sau liều đầu tiên.

### **QUÁ LIỀU**

Vì sinh khả dụng hệ thống không đáng kể ( $\leq 0,1\%$ ) của Nasonex, khi dùng quá liều không cần bất kỳ điều trị nào ngoại trừ việc theo dõi, sau đó bắt đầu dùng liều được kê thích hợp.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát, dưới 25°C.

## **347. NATALVIT**

AMERIPHARM

c/o O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén : hộp 30 viên, 100 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Vitamin A	4000 UI
Vitamin C	100 mg
Vitamin D	400 UI
Vitamin E	11 UI

Thiamin	1,5 mg
Riboflavin	1,7 mg
Niacin	18 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	2,6 mg
Folate	800 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	4 mg
Calcium	200 mg
Sắt	60 mg
Kẽm	25 mg

#### **CHỈ ĐỊNH**

Bổ sung đầy đủ nguồn vitamin và khoáng chất cần thiết cho phụ nữ trong giai đoạn trước, trong thai kỳ và trong thời gian cho con bú, góp phần giảm thiểu các rối loạn thường gặp trong khi mang thai như nôn ói, thiếu máu, chuột rút và giảm các rối loạn của trẻ do không cung cấp đủ vitamin và khoáng chất cho người mẹ trong thời kỳ mang thai.

#### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên giữ thuốc tránh xa trẻ em. Trong trường hợp uống quá liều, phải báo ngay cho bác sĩ.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi ngày 1 viên hoặc tùy theo sự hướng dẫn của bác sĩ.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi khô ráo ở nhiệt độ phòng 15-30°C.

## **348. NATRILIX SR**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao phim phóng thích chậm 1,5 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Indapamide hemihydrate	1,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc lợi tiểu đoạn pha loãng ở vỏ thận.

Indapamide là một dẫn xuất sulfonamide có 1 vòng indole, liên quan về mặt dược lý học với các thuốc lợi tiểu thiazide, tác dụng bằng cách ức chế sự hấp thu natri ở đoạn pha loãng của vỏ thận.

Thuốc làm tăng bài tiết natri và chlor ra nước tiểu và tăng bài tiết kali và magne ở mức độ ít hơn, bằng cách đó gia tăng lợi tiểu và thực hiện một hoạt động chống cao huyết áp. Các nghiên cứu giai đoạn II và giai đoạn III trong đơn trị liệu đã chứng tỏ một hiệu quả chống cao huyết áp kéo dài 24 giờ. Hiệu quả này đạt được ở những liều lượng chỉ hơi gây ra lợi tiểu. Hoạt động chống cao huyết áp của nó liên quan đến sự cải thiện sức đàn hồi của động mạch và giảm kháng lực tiểu động mạch và kháng lực mạch máu ngoại biên toàn thể. Nó làm giảm phì đại thất trái. Tác dụng điều trị đạt đến một mức ổn định khi vượt quá một liều nào đó, trong khi các tác dụng ngoại ý gia tăng : không gia tăng liều khi không đạt hiệu quả điều trị.

Người ta cũng đã chứng tỏ ở bệnh nhân cao huyết áp, qua một thời gian ngắn, trung bình và dài, rằng :

- indapamide không can thiệp vào chuyển hóa lipide : triglycerides, LDL và HDL.
- indapamide không can thiệp vào chuyển hóa carbohydrate, ngay cả ở bệnh nhân tiểu đường cao huyết áp.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Natrilix SR được cung cấp ở dạng phóng thích kéo dài, bao gồm một hệ thống chất cản bản với sự phân bố bên trong một giá đỡ, điều này cho phép sự phóng thích kéo dài của indapamide.

- Hấp thu : phần indapamide phóng thích được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn bởi đường tiêu hóa. Thức ăn làm tăng tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến lượng thuốc được hấp thu. Các nồng độ đỉnh trong huyết tương xảy ra khoảng 12 giờ sau liều duy nhất. Cho thuốc lặp lại hạn chế các biến đổi về những nồng độ huyết tương giữa 2 liều. Có sự thay đổi đáng kể ở từng người.

- Phân bố : 79% thuốc gắn với protein huyết tương. Thời gian bán thải trong khoảng 14-24 giờ (trung bình 18 giờ). Tình trạng ổn định đạt đến sau 7 ngày.

Cho thuốc lặp lại không gây tích tụ thuốc.

- Chuyển hóa : indapamide được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (70% liều lượng) và phân (22%) ở dạng các chất chuyển hóa không hoạt động.

- Dân số có nguy cơ : các thông số dược động học không bị thay đổi ở những bệnh nhân suy thận.

## **CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tăng cảm với các sulfonamide.
- Suy thận nặng.
- Bệnh lý gan não hoặc suy thận nặng.
- Hạ kali máu.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Chú ý đề phòng :**

Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan có thể gây ra bệnh lý gan não ở các bệnh nhân suy chức năng gan. Phải ngưng ngay điều trị bằng thuốc lợi tiểu trong trường hợp này.

### **Thận trọng lúc dùng :**

#### Cân bằng nước và điện giải :

- Natri huyết thanh :

Natri huyết thanh phải được đánh giá trước khi bắt đầu điều trị, và sau đó ở các khoảng cách đều đặn. Tất cả các điều trị bằng thuốc lợi tiểu có thể gây ra hạ natri máu, đôi khi có các hậu quả nghiêm trọng. Vì hạ natri máu lúc đầu không có triệu chứng nên theo dõi đều đặn là điều thiết yếu và phải thực hiện thường xuyên hơn ở các dân số có nguy cơ cao, như ở bệnh nhân lớn tuổi và xơ gan (xem phần Tác dụng ngoại ý và Quá liều).

- Kali huyết thanh :

Mất kali và hạ kali máu là nguy cơ chính của thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan. Nguy cơ phát triển hạ kali máu (< 3,4 mmol/l) phải được ngăn ngừa ở một số dân số nguy cơ cao, như các bệnh nhân lớn tuổi và/hoặc dinh dưỡng kém và/hoặc các bệnh nhân đang ở chế độ điều trị nhiều thuốc, bệnh nhân xơ gan có phù và cổ chướng, và các bệnh nhân có bệnh lý tim do mạch vành hoặc suy tim. Trong các tình huống này hạ kali máu làm tăng thêm độc tính trên tim của digitalis alkaloid và nguy cơ loạn nhịp. Các bệnh nhân có khoảng QT kéo dài do bẩm sinh hoặc do dùng thuốc cũng có nguy cơ bị hạ kali máu. Hạ kali máu (giống nhịp tim chậm) là một yếu tố dẫn đưa đến sự phát triển của loạn nhịp nặng, đặc biệt là xoắn đỉnh, có khả năng gây tử vong. Kali huyết thanh phải được theo dõi thường xuyên hơn trong mỗi trường hợp này. Đánh giá kali huyết thanh đầu tiên phải được thực hiện trong tuần lễ đầu điều trị. Khi phát hiện hạ kali thì phải điều chỉnh.

- Calcium huyết thanh :

Các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm giảm sự bài tiết calcium qua nước tiểu và gây một sự gia tăng calcium máu nhẹ thoáng qua. Tăng calcium máu rõ rệt có thể liên quan với cường tuyến cận giáp không được chẩn đoán. Ngưng điều trị trước khi kiểm tra chức năng tuyến cận giáp.

#### Đường máu :

Đường máu phải được theo dõi ở các bệnh nhân tiểu đường, đặc biệt khi có hạ kali máu.

### Acid uric :

Nguy cơ các đợt thống phong bị tăng lên ở bệnh nhân tăng acid uric trong máu.

- Chức năng thận và các thuốc lợi tiểu :

Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan chỉ có tác dụng đầy đủ khi chức năng thận còn đầy đủ hoặc chỉ thay đổi nhẹ (creatinine huyết thanh < 25 mg/l, nghĩa là 220 mmol/L ở người lớn). Ở người lớn tuổi, mức creatinine huyết thanh phải được điều chỉnh theo tuổi, cân nặng và giới tính. Giảm thể tích máu, thứ phát sau mất nước và natri gây bởi thuốc lợi tiểu vào lúc bắt đầu điều trị, gây ra giảm tốc độ lọc cầu thận, có khả năng đưa đến tăng urea máu và creatinine huyết thanh. Suy thận chức năng thoáng qua không có hậu quả lâm sàng ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nhưng có thể làm nặng suy thận có sẵn.

- Vận động viên :

Các vận động viên phải được thông báo cho biết rằng thuốc này có chứa một hoạt chất có thể gây ra phản ứng dương tính trên các xét nghiệm tầm soát thuốc doping.

### **Các tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc :**

Natrilix SR không làm thay đổi sự tỉnh táo, nhưng vài phản ứng cá nhân, trong mối tương quan với sự giảm áp lực động mạch, có thể thay đổi, đặc biệt vào lúc bắt đầu điều trị hoặc khi kết hợp với một thuốc chống cao huyết áp khác. Do đó, khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc có thể bị giảm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Như là một nguyên tắc, tránh kê toa thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan cho phụ nữ có thai và không bao giờ dùng để điều trị chứng phù sinh lý ở phụ nữ có thai, với nguy cơ thiếu dưỡng thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Vì thuốc được khuếch tán vào trong sữa mẹ, khuyên không nên cho con bú trong lúc điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Lithium : tăng mức lithium huyết thanh với các dấu hiệu quá liều, như với một chế độ ăn kiêng ít muối (bài tiết lithium qua nước tiểu giảm). Tuy nhiên, khi Natrilix có vẻ cần thiết, thì cần theo dõi sát lithium huyết thanh và liều lượng phải được điều chỉnh theo đó.

- Các thuốc không chống loạn nhịp gây ra xoắn đỉnh (astemizole, bepridil, erythromycin (IV), halofantrine, pentamidine, sultopride, terfenadine, vincamine) : xoắn đỉnh (hạ kali máu, chậm nhịp tim, và khoảng QT dài có sẵn là các yếu tố thuận lợi). Sử dụng các thuốc không gây xoắn đỉnh ở các bệnh nhân có hạ kali máu.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc kháng viêm non-steroid (toàn thân), salicylates liều cao : có thể làm giảm tác dụng chống cao huyết áp của indapamide. Suy thận cấp ở bệnh nhân mất nước (giảm tốc độ lọc cầu



thận). Bồi phụ nước cho bệnh nhân và theo dõi chức năng thận vào lúc bắt đầu điều trị.

- Các chất hạ kali máu khác : amphotericin B (IV), glucocorticoids (toàn thân), mineralocorticoids, cosyntropin, các thuốc nhuận trường kích thích : gia tăng nguy cơ hạ kali máu (tác dụng phụ thêm). Theo dõi và nếu cần thiết thì điều chỉnh kali huyết thanh, thận trọng đặc biệt trong trường hợp điều trị digitalis. Sử dụng các thuốc nhuận trường không kích thích.
- Baclofen : làm mạnh thêm tác dụng hạ huyết áp.

Bồi phụ nước cho bệnh nhân, theo dõi chức năng thận lúc bắt đầu điều trị.

- Digitalis alkaloids : hạ kali máu làm rõ thêm những tác dụng độc của digitalis alkaloids. Theo dõi kali huyết thanh và ECG và xem xét lại điều trị khi thích hợp.

Cần nhắc khi phối hợp :

- Các thuốc lợi tiểu giữ kali (amiloride, spironolactone, triamterene) :

Sự kết hợp hợp lý này, hữu ích ở vài bệnh nhân, không loại trừ được khả năng hạ kali máu hoặc, đặc biệt ở các bệnh nhân suy thận và tiểu đường, là tăng kali máu. Theo dõi kali huyết thanh và ECG và xem xét lại điều trị khi thích hợp.

- Các thuốc ức chế men chuyển : nguy cơ hạ huyết áp đột ngột và/hoặc suy thận cấp trong lúc đưa vào điều trị một thuốc ức chế men chuyển ở trường hợp đã có sẵn mất natri (đặc biệt ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận).

Trong cao huyết áp, khi điều trị lợi tiểu trước đó có thể đã gây ra mất natri :

- thuốc lợi tiểu phải được ngưng 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc ức chế men chuyển, và một thuốc lợi tiểu hạ kali máu nên được dùng trở lại khi cần thiết ;
- hoặc bắt đầu với thuốc ức chế men chuyển liều lượng thấp, và gia tăng liều từ từ.

Trong suy tim ứ huyết, bắt đầu bằng liều rất thấp thuốc ức chế men chuyển, sau khi giảm liều của thuốc lợi tiểu hạ kali máu kết hợp.

Trong mọi trường hợp, theo dõi chức năng thận (đo créatinine huyết thanh) trong tuần lễ đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.

- Các thuốc chống loạn nhịp gây xoắn đỉnh : loại Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone, bretylium, sotalolol : xoắn đỉnh (hạ kali máu, chậm nhịp tim, và khoảng QT kéo dài có trước là các yếu tố thuận lợi).

Phòng ngừa và, nếu cần, điều chỉnh kali máu : theo dõi khoảng QT. Trong trường hợp xoắn đỉnh, không cho dùng thuốc chống loạn nhịp [máy tạo nhịp (pacemaker)].

- Metformin : toan hóa acid lactic do metformin được khởi phát bởi suy thận chức năng liên quan đến các thuốc lợi tiểu, đặc biệt các thuốc lợi tiểu quai. Không được sử dụng metformin khi creatinine huyết thanh vượt quá 1,5 mg/dL (135 mmol/L) ở nam giới và 1,2 mg/dL (110 mmol/L) ở nữ giới.

- Các thuốc cản quang có iode : trong trường hợp mất nước do lợi tiểu, nguy cơ gia tăng suy thận cấp, đặc biệt sau khi dùng liều cao các thuốc cản quang có iode.

Bồi phụ nước trước khi dùng thuốc cản quang có iode.

- Các thuốc chống trầm cảm imipramine (ba vòng), các neuroleptic : gia tăng hiệu quả chống cao huyết áp và gia tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế (tác dụng cộng thêm).
- Muối calcium : nguy cơ tăng calcium máu do bởi giảm bài tiết calcium qua nước tiểu.
- Cyclosporine : nguy cơ tăng creatinine huyết thanh mà không có thay đổi mức cyclosporine lưu thông, ngay cả khi không có mất nước và muối.
- Corticosteroids, cosyntropine (toàn thân) : làm giảm tác dụng chống cao huyết áp (giữ nước và muối bởi corticosteroids).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đa số các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng và thí nghiệm là phụ thuộc liều lượng. Thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan, bao gồm indapamide, có thể gây ra :

Về các thông số xét nghiệm :

- Mất kali và hạ kali máu, có thể đặc biệt trầm trọng ở một số dân số nguy cơ cao (xem Thận trọng lúc dùng). Trong các thực nghiệm lâm sàng thực hiện với indapamide 1,5 mg, hạ kali huyết thanh đã được thấy trong vài trường hợp sau 4-6 tuần điều trị. Kali huyết thanh < 3,4 mmol/l trong khoảng 10% bệnh nhân và kali huyết thanh < 3,2 mmol/l trong 4% bệnh nhân. Sau 12 tuần điều trị, độ giảm trung bình của kali huyết thanh là 0,23 mmol/L.
- Hạ natri máu với giảm thể tích máu, gây ra mất nước và hạ huyết áp tư thế. Sự mất đồng thời ion chlor có thể sau đó gây toan chuyển hóa bù, mặc dù tần suất xuất hiện và độ lớn của tác dụng này thấp.
- Tăng acid uric huyết thanh và glucose máu trong lúc điều trị : sử dụng các thuốc lợi tiểu này phải được xem xét cẩn thận ở các bệnh nhân thống phong hoặc tiểu đường.
- Các rối loạn về huyết học (hiếm hơn nhiều) : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm sản tủy xương, thiếu máu tán huyết.
- Tăng calcium máu rất hiếm.

Về mặt lâm sàng :

- Khả năng xảy ra bệnh lý gan não ở các bệnh nhân suy gan (xem Chống chỉ định và Chú ý đề phòng).
- Các phản ứng tăng cảm, đặc biệt là da, ở các đối tượng dễ bị dị ứng và các biểu hiện suyễn.
- Hồng ban dát sẩn (maculopapular rashes), tử ban, khả năng suy thoái thêm lupus ban đỏ hệ thống có trước.
- Buồn nôn, bón, chóng mặt, suy nhược, dị cảm, nhức đầu và khô miệng, hiếm khi gặp và thường hồi phục sau khi giảm liều.
- Ngoại lệ : viêm tụy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường uống : 1 viên/ngày, thường vào buổi sáng.

### **QUÁ LIỀU**

Không có tác dụng độc nào được thấy khi dùng đến 40 mg indapamide, tương đương với 27 lần

liều thuốc cần cho điều trị. Các dấu hiệu của quá liều chủ yếu bao gồm các rối loạn về nước và điện giải (hạ natri máu, hạ kali máu). Về lâm sàng, có thể buồn nôn, ói, hạ huyết áp, vọp bẻ, chóng mặt, buồn ngủ, lú lẫn, đa niệu hoặc thiếu niệu, hoặc trong trường hợp rất nặng : vô niệu (do hạ thể tích máu). Các phương pháp giúp đỡ ban đầu bao gồm nhanh chóng loại trừ thuốc (hoặc các thuốc) bằng rửa dạ dày và/hoặc dùng than hoạt tính, sau đó điều chỉnh lại cân bằng nước-điện giải trong bệnh viện chuyên khoa.

### **BẢO QUẢN**

Thời gian lưu giữ : 2 năm.

Bảo quản nơi khô, ở nhiệt độ phòng (15°C-25°C).

## **349. NAUTAMINE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén để bẻ 90 mg : hộp 20 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Diphenhydramine diacéfylline	90 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chống nôn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngừa và điều trị say tàu xe.

Ngừa và điều trị buồn nôn và nôn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với các thuốc kháng histamine.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Nguy cơ glaucome góc đóng.

Nguy cơ bí tiểu do rối loạn niệu đạo - tuyến tiền liệt.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Lưu ý người lái xe và người sử dụng máy móc về khả năng bị buồn ngủ. Hiện tượng buồn ngủ sẽ tăng nhiều nếu như có uống rượu hay các thức uống hay thuốc có chứa rượu trong thời gian dùng Nautamine.

### **LÚC CÓ THAI**

Nếu cần, có thể uống Nautamine được trong 3 tháng cuối của thai kỳ, nhưng không nên uống nhiều lần. Nếu có uống thuốc vào cuối thai kỳ, nên theo dõi các chức năng thần kinh và tiêu hóa của trẻ sơ sinh.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thuốc được bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ, không nên uống thuốc khi cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc, có thể dẫn tới hậu quả nguy hiểm, nhất là khi lái xe hay điều khiển máy móc.

Tránh uống rượu và các thức uống hay thuốc có chứa rượu.

Lưu ý khi phối hợp :

- Atropine và các thuốc có tác động atropinic (thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, thuốc chống liệt rung có tác động kháng cholinergic, thuốc chống co thắt có tác động atropinic, disopyramide, thuốc an thần kinh nhóm phenothiazine) : phối hợp các tác dụng ngoại ý như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

- Các thuốc gây ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, nhóm barbiturate, clonidine và các chất cùng họ, thuốc ngủ, các dẫn xuất của morphine giảm đau và chống ho, methadone, thuốc an thần kinh, thuốc an thần giải lo âu) : tăng ức chế thần kinh trung ương, có thể dẫn tới hậu quả nguy hiểm, nhất là khi lái xe hay điều khiển máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ngủ gật.

Tác dụng atropinic : khô dịch tiết phế quản, khô miệng, rối loạn điều tiết, bón, bí tiểu, giảm trí nhớ hay giảm sự tập trung, nhất là ở người lớn tuổi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 2 tuổi.

Liều thông thường như sau :

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : uống 1 viên hoặc 1 viên rưỡi, nửa giờ trước khi khởi hành.

Nếu các triệu chứng buồn nôn vẫn còn, có thể uống thêm 1 liều nhưng phải cách lần uống đầu trên 6 giờ. Không uống quá 6 viên/ngày.

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi : uống 1 viên, nửa giờ trước khi khởi hành. Nếu các triệu chứng buồn nôn vẫn còn, có thể uống thêm 1 liều nhưng phải cách trên 6 giờ. Không uống quá 4 viên/ngày.

Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi : uống nửa viên sau khi đã nghiền nát, nửa giờ trước khi khởi hành. Nếu các triệu chứng buồn nôn vẫn còn, có thể uống thêm 1 liều nhưng phải cách lần uống đầu trên 6 giờ. Không uống quá 4 lần nửa viên nghiền nát/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

- Triệu chứng : co giật (nhất là ở nữ nhi và trẻ em), rối loạn nhận thức, hôn mê.

- Xử trí : nhập viện và điều trị triệu chứng.

## 350. NEBCIN

ELI LILLY

Dung dịch tiêm 80 mg/2 mL : hộp 1 ống 2 mL.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Tobramycin sulfate	80 mg

### DƯỢC LỰC

Tobramycin là kháng sinh họ aminoglycoside, tan trong nước, trích từ nấm *Streptomyces tenebrarius*. Nebcin dạng tiêm, là một dung dịch nước vô trùng, trong suốt, không màu, dùng đường tiêm.

Tobramycin có công thức hóa học  $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$ . Trọng lượng phân tử: 1425,39.

Tobramycin tác động bằng cách ức chế quá trình tổng hợp protein trong tế bào vi khuẩn. Các thử nghiệm in vitro chứng tỏ tobramycin là kháng sinh diệt khuẩn.

Tobramycin có hiệu quả trên đa số các chủng vi khuẩn sau đây, cả trên nhiễm trùng lâm sàng và in vitro (xem Chỉ định)

Vi khuẩn hiếu khí gram dương

*Staphylococcus aureus*

Vi khuẩn hiếu khí gram âm

*Citrobacter sp.*

*Enterobacter sp.*

*Escherichia coli*

*Klebsiella sp.*

*Morganella morganii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia sp.*

*Serratia sp.*

Aminoglycoside có tác động yếu trên hầu hết vi khuẩn gram dương, gồm *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, và enterococci.

Mặc dù phần lớn các chủng enterococci đề kháng in vitro, tuy nhiên vài chủng trong nhóm này

còn nhạy cảm. Các nghiên cứu in vitro cho thấy một aminoglycoside kết hợp với một kháng sinh có tác động lên sự tổng hợp thành tế bào sẽ có tác dụng hiệp đồng trên một số chủng enterococci. In vitro, kết hợp penicillin G và tobramycin có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn trên một số chủng *Enterococcus faecalis*. Tuy nhiên, sự kết hợp này không có tác dụng hiệp đồng trên các vi khuẩn tương tự, thí dụ *Enterococcus faecium*. Đặc điểm trên không thể dùng để đoán trước tính nhạy cảm. Kháng sinh đồ và các thử nghiệm về tính hiệp đồng kháng sinh cần được chú trọng.

Có thể có đề kháng chéo giữa các aminoglycoside.

### Kháng sinh đồ

Kỹ thuật khuếch tán : Các phương pháp định lượng cần đo đường kính vòng vi khuẩn cho phép ước lượng chính xác nhất tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh. Phương pháp này được Ủy Ban Quốc Gia về các Chuẩn Mực Phòng Thí Nghiệm Lâm Sàng (NCCLS) chấp thuận. Phương pháp sử dụng đĩa đã được đề nghị để đánh giá tính nhạy cảm tobramycin. Biện luận kết quả dựa trên mối tương quan giữa đường kính vòng vô khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của tobramycin.

Kết quả của phòng thí nghiệm, sử dụng đĩa tẩm 10 mg tobramycin được biện luận theo những tiêu chuẩn sau :

Đường kính vòng vô khuẩn (mm)	Biện luận kết quả
$\geq 15$	(S) Nhạy cảm
13 - 14	(I) Trung gian
$\leq 12$	(R) Đề kháng

Kết quả "nhạy cảm" cho thấy vi khuẩn có thể bị ức chế với nồng độ bình thường đạt được trong máu. Kết quả "trung gian" cho thấy vi khuẩn sẽ nhạy cảm nếu dùng kháng sinh liều cao hoặc nếu nhiễm trùng ở các mô và dịch có nồng độ kháng sinh cao. Kết quả "đề kháng" cho thấy nồng độ thuốc đạt được không thể ức chế vi khuẩn và nên chọn cách điều trị khác.

Phương pháp chuẩn mực đòi hỏi phải sử dụng các vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm. Đĩa tẩm 10 mg tobramycin phải tạo ra đường kính vòng vô khuẩn như sau :

Vi khuẩn	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18 - 26
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	19 - 25

S. aureus ATCC 25923	19 - 29
----------------------	---------

Kỹ thuật pha loãng : phương pháp pha loãng trong canh và thạch, như là phương pháp được NCCLS đề nghị, có thể dùng để xác định MIC của tobramycin. Kết quả thử MIC nên được biện luận theo các tiêu chuẩn sau :

MIC (mg/mL)	Biện luận kết quả
$\leq 4$	(S) Nhạy cảm
8	(I) Trung gian
$\geq 16$	(R) Đề kháng

Giống như với phương pháp khuếch tán chuẩn mực, phương pháp pha loãng cần các vi khuẩn chứng trong phòng thí nghiệm. Bột tobramycin chuẩn mực phải tạo ra các giá trị MIC sau :

Vi khuẩn	Giới hạn MIC (mg/mL)
E. faecalis ATCC 29212	8,0 - 32,0
E. coli ATCC 25922	0,25 - 1
P. aeruginosa ATCC 27853	0,12 - 2
S. aureus ATCC 29213	0,12 - 1

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tobramycin được hấp thu nhanh sau khi tiêm bắp. Tobramycin đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi tiêm bắp khoảng 30-90 phút. Sau một liều tiêm bắp 1 mg/kg, nồng độ tối đa trong huyết thanh lên đến 4 mg/mL, nồng độ có thể đo được kéo dài đến 8 giờ. Nói chung, nồng độ điều trị trong huyết thanh khoảng từ 4 đến 6 mg/mL. Khi truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ, nồng độ trong huyết thanh tương tự như tiêm bắp. Nebcin hấp thu qua đường tiêu hóa rất kém.

Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, trừ trẻ sơ sinh, Nebcin không bị tích tụ trong huyết thanh khi được dùng 8 giờ một lần. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy thận và trẻ sơ sinh, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh thường cao hơn và duy trì trong thời gian dài hơn. Vì vậy, liều dùng cho các bệnh nhân này nên được điều chỉnh cho phù hợp (xem Liều lượng).

Sau khi dùng qua đường tiêm, chỉ một phần nhỏ thuốc được chuyển hóa mà thôi, phần lớn tobramycin được thải trừ qua sự lọc cầu thận. Độ thanh thải ở thận tương tự như độ thanh thải của creatinine nội sinh. Các nghiên cứu về siêu lọc cho thấy gần như không có gắn kết với

protein huyết thanh. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, 84% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu trong 8 giờ, và lên đến 93% trong 24 giờ.

Nồng độ đỉnh trong nước tiểu từ 75 đến 100 mg/mL sau khi tiêm bắp một liều duy nhất 1 mg/kg. Sau một vài ngày điều trị, lượng tobramycin được bài tiết trong nước tiểu tăng gần đến liều dùng hàng ngày. Khi chức năng thận suy giảm, sự bài tiết Nebcin bị chậm lại, và sự tích tụ thuốc có thể tạo ra nồng độ độc trong máu.

Thời gian bán hủy trong huyết thanh ở người bình thường là 2 giờ. Thời gian bán hủy tỉ lệ nghịch với độ thanh thải creatinine, và nên điều chỉnh thời biểu liều dùng theo mức độ suy thận (xem Liều lượng). Ở bệnh nhân được thẩm phân, có thể 25-70% liều dùng có thể được thải trừ, tùy thuộc vào thời gian và cách thẩm phân.

Tobramycin có thể được tìm thấy trong mô, dịch cơ thể sau khi tiêm thuốc. Nồng độ thuốc trong mật và phân thường thấp, điều này cho thấy thuốc bài tiết qua mật rất ít. Sau khi tiêm, nồng độ tobramycin trong dịch não tủy thấp. Nồng độ này phụ thuộc liều dùng, tốc độ thâm nhập thuốc, mức độ viêm màng não. Thuốc cũng được tìm thấy trong đàm, dịch màng bụng, hoạt dịch, dịch ổ áp-xe. Thuốc có thể đi qua màng nhau. Nồng độ thuốc tại vỏ thận cao gấp nhiều lần so với nồng độ bình thường trong huyết thanh.

Probenecid không ảnh hưởng đến sự vận chuyển của tobramycin ở ống thận.

## **CHỈ ĐỊNH**

Nebcin được chỉ định cho các nhiễm trùng nghiêm trọng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm trong các bệnh lý sau đây :

- Nhiễm trùng huyết ở trẻ sơ sinh, trẻ em, người lớn do *P. aeruginosa*, *E. coli*, và *Klebsiella* sp.
  - Nhiễm trùng đường hô hấp dưới do *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Serratia* sp, *E. coli* và *S. aureus* (các chủng tạo và không tạo penicillinase).
  - Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương nặng (viêm màng não) do các vi khuẩn nhạy cảm.
  - Nhiễm trùng trong ổ bụng, gồm viêm phúc mạc, do *E. coli*, *Klebsiella* sp, và *Enterobacter* sp.
  - Nhiễm trùng da, xương và cấu trúc da do *P. aeruginosa*, *Proteus* sp, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, và *S. aureus*.
  - Nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng và tái phát do *P. aeruginosa*, *Proteus* sp (indole dương và âm tính) *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Serratia* sp, *S. aureus*, *Providencia* sp, và *Citrobacter* sp.
- Các aminoglycoside, bao gồm Nebcin, không được chỉ định sử dụng trong nhiễm trùng đường tiết niệu giai đoạn đầu không biến chứng, trừ khi vi khuẩn gây bệnh không còn nhạy cảm với các kháng sinh ít độc tính hơn. Nebcin có thể được chỉ định trong nhiễm trùng tụ cầu nặng, khi có chống chỉ định của penicillin hoặc các thuốc ít độc hơn, và khi kết quả kháng sinh đồ và chẩn đoán lâm sàng cho thấy nên dùng Nebcin.

Nên nuôi cấy vi khuẩn trước và trong khi điều trị để phân lập và định danh vi khuẩn gây bệnh, và để đánh giá tính nhạy cảm với tobramycin. Nếu kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn gây bệnh đề kháng với tobramycin, nên chọn cách điều trị khác. Có thể bắt đầu sử dụng Nebcin



trước khi có kết quả kháng sinh đồ ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng gram âm nặng đe dọa tính mạng, gồm cả những bệnh nhân có chỉ định dùng kết hợp penicillin hoặc cephalosporin với aminoglycoside. Sau đó, dựa vào kết quả kháng sinh đồ, mức độ trầm trọng của nhiễm trùng, và các yếu tố bổ sung quan trọng khác đã được bàn trong phần Thận trọng lúc dùng để quyết định có tiếp tục sử dụng Nebcin hay không.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với bất kỳ một aminoglycoside nào là một chống chỉ định của tobramycin. Tiền sử mẫn cảm hoặc có những phản ứng độc nặng đối với các aminoglycoside có thể cũng là chống chỉ định với bất kỳ aminoglycoside nào, vì có nhạy cảm chéo giữa các thuốc trong nhóm.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nên xét nghiệm máu và nước tiểu trong quá trình điều trị, như đã được khuyến cáo trong phần Thận trọng khi sử dụng. Theo dõi calcium, magnesium và sodium trong huyết thanh.

Trong khi điều trị nên đo định kỳ nồng độ đỉnh và nồng độ cận trong huyết thanh, không nên để nồng độ đỉnh vượt quá 12 mg/mL trong thời gian dài. Nồng độ cận tăng cao (trên 2 mg/mL) chứng tỏ thuốc tích tụ trong mô. Sự tích lũy thuốc, tuổi cao, và liều tăng dần là những yếu tố góp phần gây độc tính trên tai và thận. Rất cần thiết theo dõi sát nồng độ trong huyết thanh ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

Cần xác định nồng độ thuốc trong huyết thanh sau 2 hoặc 3 liều dùng, để điều chỉnh liều khi cần thiết, và nên đánh giá tiếp cách 3-4 ngày 1 lần trong thời gian điều trị. Trong trường hợp có biểu hiện thay đổi chức năng thận, nên đo nồng độ thuốc trong huyết thanh thường xuyên hơn, và điều chỉnh liều hoặc thời biểu dùng thuốc dựa theo hướng dẫn trong phần Liều lượng.

Để đo nồng độ đỉnh, nên lấy máu khoảng 30 phút sau khi truyền tĩnh mạch hoặc 1 giờ sau khi tiêm bắp. Để đo nồng độ cận, nên lấy máu sau khi tiêm 8 giờ hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo. Thời điểm lấy máu này chỉ là khuyến cáo, và có thể thay đổi tùy theo kinh nghiệm thực hành. Tuy nhiên điều quan trọng là nên nhất quán trong suốt quá trình điều trị đối với từng bệnh nhân, trừ phi chương trình liều lượng dược động học được vi tính hóa có sẵn ở cơ sở điều trị. Đo nồng độ trong huyết thanh rất có ích, giúp theo dõi điều trị bệnh nhân nặng có thay đổi chức năng thận, ở bệnh nhân bị nhiễm vi khuẩn ít nhạy cảm hơn, hoặc ở bệnh nhân dùng liều tối đa.

Dùng liều cao tobramycin (40 mg/kg) gây ức chế thần kinh cơ và liệt hô hấp ở mèo đã được báo cáo. Lưu ý đến khả năng ngưng thở kéo dài hay thứ phát khi dùng tobramycin cho bệnh nhân gây mê, đang dùng các thuốc ức chế thần kinh cơ như succinylcholine, tubocurarine, decamethonium, hay khi dùng cho bệnh nhân được truyền một lượng máu lớn có citrat. Nếu nghẽn thần kinh cơ xảy ra, có thể điều trị bằng muối calcium.

Đã có báo cáo có dị ứng chéo giữa các aminoglycoside.

Dược động học thay đổi ở bệnh nhân bỏng diện rộng có thể làm giảm nồng độ aminoglycoside huyết thanh, vì vậy khi điều trị bằng Nebcin cho những bệnh nhân như vậy cần phải đo nồng độ

huyết thanh để xác định liều dùng thích hợp.

Ở bệnh nhân cao tuổi chức năng thận có thể giảm, nhưng không biểu hiện rõ ở những kết quả xét nghiệm thường qui như BUN hay creatinine huyết thanh. Nên xác định độ thanh thải creatinine vì sẽ chính xác hơn. Cần theo dõi thật chặt chẽ chức năng thận khi điều trị với aminoglycoside ở các bệnh nhân này.

Tỉ lệ độc trên thận gia tăng khi dùng đồng thời aminoglycoside và cephalosporin đã được báo cáo.

Cẩn thận khi dùng aminoglycoside ở bệnh nhân bị bệnh ở hệ cơ, như bệnh nhược cơ, bệnh Parkinson, vì có thể làm tình trạng yếu cơ nặng thêm, do thuốc tác dụng tương tự curare ở nơi tiếp giáp thần kinh cơ.

Aminoglycoside có thể được hấp thu với số lượng đáng kể khi dùng ở dạng tươi hay bôi tại chỗ, do đó có thể gây độc với thận, và thần kinh.

Aminoglycoside dùng dưới kết mạc và/hoặc trong mắt chưa được chấp thuận. Đã có báo cáo aminoglycoside, bao gồm tobramycin, gây hoại tử điểm vàng khi dùng bằng đường này.

Xem phần Thận trọng lúc dùng về vấn đề dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu mạnh, và dùng kết hợp hay kế tiếp với các thuốc độc với thận hay độc với thần kinh khác.

Các kháng sinh loại b-lactam gây mất hoạt tính của tobramycin và các aminoglycoside khác đã được báo cáo in vitro và ở các bệnh nhân suy thận nặng. Không thấy có đặc tính này ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi tiêm bằng hai đường riêng biệt.

Điều trị với tobramycin có thể làm phát triển quá mức các chủng vi khuẩn không nhạy cảm. Nếu có xảy ra, nên áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi kê đơn Nebcin và các aminoglycoside khác, vì các thuốc này có khả năng gây độc trên tai và thận.

Độc tính thần kinh, có thể biểu hiện bởi triệu chứng độc tính trên thính giác và trên tiền đình. Tổn thương về thính giác thường không hồi phục, ở cả hai bên, có thể một phần hay toàn phần. Tổn thương dây thần kinh số 8 và độc tính trên thận xảy ra phần lớn do dùng aminoglycoside ở bệnh nhân có sẵn tổn thương thận, hoặc có chức năng thận bình thường nhưng dùng thuốc trong thời gian dài hơn hoặc liều cao hơn chỉ định. Những biểu hiện khác của độc tính trên thần kinh có thể gồm : tê, cảm giác da bị châm chích, cơ co rút, chùng co giật. Nguy cơ điếc do aminoglycoside càng tăng khi nồng độ đỉnh và nồng độ cặn trong huyết thanh càng cao. Tổn thương ốc tai có thể không có các triệu chứng báo trước độc tính trên dây thần kinh số 8, và trường hợp điếc hai bên, một phần hay toàn phần, có thể tiếp tục tiến triển sau khi ngừng thuốc.

Những biểu hiện rõ ràng của độc tính trên thận, xuất hiện sau khi ngừng điều trị một vài ngày hiếm khi xảy ra. Độc với thận do aminoglycoside thường có thể hồi phục.

Nên theo dõi sát chức năng thận và dây thần kinh số 8 ở những bệnh nhân đã biết hay nghi ngờ

suy thận, và ở những bệnh nhân lúc đầu chức năng thận bình thường, nhưng trong khi điều trị lại có dấu hiệu suy thận. Trong quá trình điều trị, nên theo dõi định kỳ nồng độ đỉnh và nồng độ cận của aminoglycoside trong huyết thanh để đảm bảo nồng độ thuốc vừa đủ nhằm tránh nồng độ gây độc. Nồng độ thuốc trong huyết thanh không nên vượt quá 12 mg/mL trong thời gian dài. Nồng độ cận tăng cao (trên 2 mg/mL) có thể là dấu hiệu tích lũy thuốc tại mô. Sự tích lũy thuốc, nồng độ đỉnh quá cao, lớn tuổi, liều dùng tăng dần là những yếu tố góp phần gây độc tính trên tai và thận (xem phần Chú ý đề phòng). Nên xét nghiệm nước tiểu để phát hiện giảm tỷ trọng, tăng protein niệu, tế bào và trụ niệu. Nên đo định kỳ BUN, creatinine huyết thanh, độ thanh thải creatinine. Nếu có thể, nên đo thính lực đều nhiều lần ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là các bệnh nhân có nguy cơ cao. Khi có dấu hiệu tổn thương chức năng thận, tiền đình hoặc ốc tai, cần ngưng thuốc hoặc điều chỉnh lại liều.

**Sử dụng cho trẻ em :** Xem phần Chỉ định và Liều lượng.

Cẩn thận khi dùng Nebcin cho trẻ sơ sinh, trẻ đẻ non vì thận của trẻ chưa hoàn chỉnh, khiến cho thời gian bán hủy thuốc kéo dài.

Tránh dùng đồng thời hay kế tiếp với các kháng sinh gây độc thần kinh và/hoặc độc với thận khác, đặc biệt là các aminoglycoside khác (thí dụ amikacin, streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamicin và paromomycin), cephaloridine, viomycin, polymyxin B, colistin, cisplatin, vancomycin. Những yếu tố khác làm tăng nguy cơ bao gồm tuổi cao, mất nước.

Không nên dùng đồng thời aminoglycoside với thuốc lợi tiểu mạnh, như acid ethacrynic, furosemide. Bản thân một số thuốc lợi tiểu cũng gây độc cho tai, và việc sử dụng thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch làm tăng độc tính của aminoglycoside do thay đổi nồng độ kháng sinh trong huyết thanh và mô.

Các aminoglycoside có thể gây độc cho bào thai khi dùng cho phụ nữ có thai (xem phần Chú ý đề phòng).

Nebcin chứa sodium bisulfite, có thể gây phản ứng dị ứng ở một số người nhạy cảm, gồm các triệu chứng choáng phản vệ và các cơn hen từ nhẹ đến đe dọa tính mạng bệnh nhân. Tỷ lệ nhạy cảm với sulfite trong cộng đồng còn chưa biết và có lẽ thấp. Những người có bệnh hen nhạy cảm với sulfite nhiều hơn người không bị hen.

### **LÚC CÓ THAI**

Aminoglycoside có thể gây hại bào thai khi dùng cho phụ nữ có thai. Thuốc đi qua nhau thai. Đã có báo cáo về điếc bẩm sinh cả hai tai không hồi phục ở các trẻ em có mẹ dùng streptomycin trong thai kỳ. Tác dụng phụ nghiêm trọng trên bà mẹ, bào thai, trẻ sơ sinh khi điều trị cho phụ nữ có thai bằng các aminoglycoside khác chưa được báo cáo. Nếu tobramycin được dùng trong thai kỳ hay bệnh nhân thụ thai trong thời gian dùng tobramycin, nên báo trước cho bệnh nhân về khả năng gây độc cho bào thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Độc tính trên thần kinh : Tác dụng phụ trên nhánh tiền đình và nhánh thính giác của dây thần

kinh số 8 đã được ghi nhận, đặc biệt ở các bệnh nhân dùng liều cao hoặc dùng kéo dài, các bệnh nhân trước đó đã dùng thuốc gây độc trên tai, và các bệnh nhân mất nước. Các triệu chứng bao gồm : chóng mặt, choáng váng, ù tai, tiếng gầm trong tai, mất thính lực. Lãng tai thường không hồi phục, biểu hiện ban đầu là giảm khả năng nghe âm sắc cao. Tobramycin và gentamicin sulfat tương tự nhau về độc tính trên tai.

Độc tính trên thận : Thay đổi chức năng thận, biểu hiện bằng gia tăng BUN, NPN, creatinin huyết thanh, thiếu niệu, trụ niệu, tăng protein niệu đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử suy thận mà thời gian điều trị kéo dài hơn hoặc dùng với liều cao hơn chỉ định. Tác dụng phụ trên thận có thể xảy ra cả ở các bệnh nhân lúc đầu có chức năng thận bình thường.

Các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm đã được tiến hành để so sánh độc tính trên thận của tobramycin và gentamicin. Trong một vài nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu trên súc vật, tobramycin ít gây độc với thận hơn nhiều so với gentamicin. Trong một vài nghiên cứu lâm sàng khác lại không thấy sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ gây độc trên thận giữa tobramycin và gentamicin. Các tác dụng phụ có thể liên quan đến Nebcin đã được báo cáo, gồm : thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, sốt phát ban, viêm da tróc vảy, ngứa, mày đay, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, nhức đầu, ngủ lịm, đau nơi tiêm, lú lẫn, mất định hướng.

Các bất thường trên xét nghiệm có thể liên quan đến Nebcin bao gồm : tăng transaminase huyết thanh (AST [SGOT], ALT [SGPT]), tăng LDH và bilirubin huyết thanh, giảm calcium, magnesium, natri, kali trong huyết thanh, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu và tăng bạch cầu ái toan.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nebcin có thể dùng tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch. Liều giống nhau cho cả tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Nên xác định thể trọng bệnh nhân trước khi điều trị để tính liều chính xác. Nên đo cả nồng độ đỉnh và nồng độ tồn lưu (xem Thận trọng lúc dùng, và Chú ý đề phòng)

#### **Bệnh nhân có chức năng thận bình thường :**

- Người lớn nhiễm trùng nặng : 3 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều bằng nhau, dùng mỗi 8 giờ (xem Bảng 1).

- Người lớn nhiễm trùng đe dọa tính mạng : có thể dùng đến 5 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều bằng nhau (xem Bảng 1). Nên giảm xuống còn 3 mg/kg/ngày ngay khi lâm sàng cho phép. Để tránh nồng độ trong máu quá cao gây tăng độc tính, liều dùng không nên vượt quá 5 mg/kg/ngày, trừ khi có theo dõi nồng độ trong huyết thanh (xem Thận trọng lúc dùng, và Chú ý đề phòng).

Bảng 1. **Bảng hướng dẫn liều dùng cho người lớn có chức năng thận bình thường** (liều dùng mỗi 8 giờ)

Trọng lượng	Liều thông thường cho các	Liều tối đa cho các nhiễm trùng đe dọa

bệnh nhân		nhiễm trùng nặng 1 mg/kg mỗi 8 giờ (Tổng liều : 3 mg/kg/ngày)		tính mạng (giảm liều càng sớm càng tốt) 1,66 mg/kg mỗi 8 giờ (Tổng liều : 5 mg/kg/ngày)	
kg	lb	mg/liều	mL/liều*	mg/liều	mL/liều
		mỗi 8 giờ		mỗi 8 giờ	
120	264	120	3	200	5
115	253	115	2,9	191	4,75
110	242	110	2,75	183	4,5
105	231	105	2,6	175	4,4
100	220	100	2,5	166	4,2
95	209	95	2,4	158	4
90	198	90	2,25	150	3,75
85	187	85	2,1	141	3,5
80	176	80	2	133	3,3
75	165	75	1,9	125	3,1
70	154	70	1,75	116	2,9
65	143	65	1,6	108	2,7
60	132	60	1,5	110	2,5
55	121	55	1,4	91	2,25
50	110	50	1,25	83	2,1
45	99	45	1,1	75	1,9

40	88	40	1	66	1,6
----	----	----	---	----	-----

\* Áp dụng cho tất cả dạng trình bày của Nebcin, trừ dạng tiêm cho trẻ em.

- Trẻ em : 6-7,5 mg/kg/ngày, chia 3-4 liều bằng nhau (2-2,5 mg/kg/ mỗi 8 giờ hoặc 1,5 - 1,89 mg/kg/mỗi 6 giờ).

- Trẻ sơ sinh dưới 1 tuần tuổi, đẻ non hay đủ tháng : có thể dùng đến 4 mg/kg/ngày, chia làm 2 liều bằng nhau, mỗi 12 giờ.

Chỉ nên điều trị trong thời gian ngắn, thông thường là 7-10 ngày. Thời gian có thể lâu hơn trong các nhiễm trùng có biến chứng, khó điều trị. Trong trường hợp này, nên theo dõi chức năng thận, thính giác và tiền đình, vì độc tính trên thần kinh dễ xảy ra khi điều trị lâu hơn 10 ngày.

### **Bệnh nhân có tổn thương chức năng thận**

Nếu có thể nên theo dõi nồng độ tobramycin trong huyết thanh trong thời gian điều trị.

Sau liều tải 1 mg/kg, các liều kế tiếp phải được điều chỉnh, giảm liều với khoảng cách dùng mỗi 8 giờ, hoặc với liều bình thường nhưng khoảng cách dài hơn. Cả hai biện pháp này được đề nghị khi không thể đo trực tiếp nồng độ tobramycin trong huyết thanh, mà dựa trên độ thanh thải creatinine hay nồng độ creatinine huyết thanh, vì các giá trị này có liên quan với thời gian bán hủy của tobramycin. Khi áp dụng thời biểu liều dùng dựa theo một trong hai phương pháp trên, nên kết hợp với theo dõi trên lâm sàng thật cẩn thận, và nên được điều chỉnh khi cần thiết.

Không áp dụng hai phương pháp này khi đang tiến hành thẩm phân cho bệnh nhân.

Giảm liều với khoảng cách 8 giờ : Khi độ thanh thải creatinine không quá 70 mL mỗi phút, hoặc khi biết trị số creatinine huyết thanh, có thể xác định liều dùng bằng cách nhân liều bình thường trong Bảng 1 với số phần trăm của liều bình thường ở biểu đồ kèm theo đây.

Một cách hướng dẫn khác sơ bộ để ước lượng liều dùng mỗi 8 giờ (ở bệnh nhân có trị số creatinine máu ổn định) là chia liều bình thường cho trị số creatinine huyết thanh của bệnh nhân.

Liều bình thường với khoảng cách dùng kéo dài : Nếu không tính được độ thanh thải creatinine, và tình trạng bệnh nhân ổn định, có thể tính được thời gian cách nhau giữa các liều dùng thuốc (tính bằng giờ) theo liều trong Bảng 1 bằng cách nhân nồng độ creatinine huyết thanh cho 6.

Liều dùng cho bệnh nhân béo phì : Có thể tính bằng phép cộng trọng lượng ước đoán bình thường của bệnh nhân, với trọng lượng thừa 40% so với trọng lượng bình thường để tính liều dùng mg/kg.

Tiêm bắp : Có thể tiêm Nebcin bằng cách rút một lượng thuốc vừa đủ trực tiếp từ lọ thuốc, hoặc dùng loại ống tiêm có sẵn thuốc.

Tiêm tĩnh mạch : Đối với người lớn lượng dịch pha thường là 50-100 mL (sodium chloride 0,9%, dextrose 5%). Đối với trẻ em, lượng dịch pha giảm tương ứng. Thông thường, thời gian truyền từ 20-60 phút. Không nên truyền nhanh hơn 20 phút vì nồng độ đỉnh trong huyết thanh vượt quá 12 mg/mL (xem Thận trọng lúc dùng).

Không nên trộn Nebcin với các thuốc khác, nên dùng riêng rẽ dựa theo liều lượng và đường dùng đã được khuyến cáo.

Trước khi dùng, nên quan sát kỹ lọ thuốc để phát hiện các tính chất bất thường hay thay đổi màu sắc, khi dung dịch và lọ cho phép.

### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu và triệu chứng : Dấu hiệu và triệu chứng khi dùng quá liều tobramycin phụ thuộc vào liều đã dùng, chức năng thận, tình trạng dịch thể, tuổi tác, và có dùng đồng thời các thuốc có độc tính tương tự hay không. Độc tính có thể xảy ra trên các bệnh nhân dùng trên 10 ngày, người lớn dùng trên 5 mg/kg/ngày, trẻ em dùng liều trên 7,5 mg/kg/ngày, bệnh nhân bị giảm chức năng thận nhưng không có điều chỉnh liều dùng phù hợp.

Độc trên thận do aminoglycoside tương ứng chặt chẽ với diện tích vùng nằm dưới đường cong của biểu đồ biểu diễn nồng độ huyết thanh so với thời gian. Độc với thận dễ xảy ra hơn nếu nồng độ tồn lưu trong máu không thấp hơn 2 mg/mL. Độc tính trên thận tỉ lệ thuận với nồng độ trung bình trong máu. Những bệnh nhân dễ có nguy cơ bị hoại tử cấp ống thận bao gồm: bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bất thường, đang dùng những thuốc có tác dụng phụ gây độc với thận khác, hoặc giảm thể tích tuần hoàn. Quá liều aminoglycoside gây ra độc tính trên thính giác và tiền đình. Độc tính này xảy ra khi điều trị trên 10 ngày, ở bệnh nhân có chức năng thận bất thường, bệnh nhân mất nước, bệnh nhân có dùng đồng thời thêm các thuốc khác gây độc trên thính giác. Bệnh nhân có thể không có dấu hiệu hoặc triệu chứng, hoặc có thể bị choáng váng, chóng mặt, ù tai, mất khả năng nghe các âm sắc cao. Các dấu hiệu, triệu chứng độc trên tai có thể chỉ bắt đầu xuất hiện sau khi ngưng thuốc một thời gian dài.

Nghẽn thần kinh cơ hoặc liệt hô hấp có thể xảy ra sau khi dùng các aminoglycoside. Nghẽn thần kinh cơ, suy hô hấp, liệt hô hấp kéo dài xảy ra phổ biến hơn ở bệnh nhân có kèm bệnh nhược cơ nặng hay bệnh Parkinson. Liệt hô hấp kéo dài cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng decamethonium, tubocurarine, hoặc succinylcholine. Nếu xảy ra nghẽn thần kinh cơ, có thể điều trị bằng muối calcium, nhưng cũng có thể cần đến sự hỗ trợ của máy thở.

Nếu bệnh nhân uống tobramycin, độc tính sẽ ít xảy ra hơn do aminoglycoside hấp thu kém qua đường tiêu hóa.

Điều trị : Khi nghi ngờ bị quá liều, hãy gọi đến Trung tâm kiểm soát độc chất trong vùng để biết được những thông tin mới nhất về điều trị quá liều. Sở dĩ có khuyến cáo này là vì, nói chung, thông tin về điều trị trường hợp quá liều có thể thường hay thay đổi và như thế thông tin sẽ mới hơn trong toa thuốc. Khi điều trị quá liều, lưu ý đến khả năng bị quá liều nhiều loại thuốc, tương tác giữa các thuốc, dược động học bất thường của bệnh nhân. Khởi đầu điều trị quá liều tobramycin gồm bảo đảm thông đường thở, cung cấp oxy và thông khí tốt. Bắt đầu ngay các biện pháp hồi sức nếu liệt hô hấp xảy ra.

Các bệnh nhân dùng quá liều tobramycin, có chức năng thận bình thường, nên được bù dịch đầy đủ để duy trì lượng nước tiểu 3-5 mL/kg/giờ. Theo dõi cẩn thận tình trạng cân bằng dịch

thể, độ thanh thải creatinine, nồng độ tobramycin huyết tương cho đến khi nồng độ tobramycin huyết thanh xuống dưới 2 mg/mL.

Những bệnh nhân có thời gian bán hủy thuốc dài hơn 2 giờ hoặc có chức năng thận bất thường có thể cần đến biện pháp điều trị tích cực hơn. Ở những bệnh nhân này, có thể có chỉ định lọc máu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ trong phòng từ 59° tới 86°F (15° tới 30°C).

## **351. NEO ENTROSTOP**

KALBE FARMA

Viên nén : hộp 12 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Attapulgite hoạt hóa	650 mg
Pectin	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Attapulgite hoạt hóa là magnesium aluminium silicate ngâm nước đã được tính khiết hóa và hoạt hóa bằng nhiệt để làm tăng khả năng hấp phụ. Ở dạng bột rất mịn ở thể huyền phù trong nước (5%) có pH 7-9,5, attapulgite hoạt hóa là một chất hấp phụ mạnh được sử dụng trong điều trị tiêu chảy.

Pectin là một carbohydrate tinh khiết thu được từ dịch chiết acid quả cam hay táo, được sử dụng phối hợp với các chất hấp phụ trong điều trị tiêu chảy. Attapulgite và pectin hấp phụ độc chất, hơi, vi khuẩn và virus ở ruột.

### **CHỈ ĐỊNH**

**NEO-CODION**

**BOUCHARA**

c/o **TEDIS**

Viên bao dùng cho người lớn : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN



cho 1 viên	
Codeine camphosulfonate	25 mg
tương ứng : Codeine	14,93 mg
Sulfogaiacol	100 mg
Grindélia, cao nước cần	20 mg

### **DƯỢC LỰC**

- Codeine : alcaloide của opium, thuốc chống ho có tác động trung ương ; ức chế trung tâm hô hấp.
- Sulfogaiacol : làm lỏng các chất tiết ở niêm mạc đường hô hấp và có tác dụng long đàm.
- Cao nước cần Grindélia : dược liệu có tác dụng chống ho.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Codeine :

Thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Chuyển hóa ở gan.

Khoảng 10% codeine bị loại gốc methyl và chuyển thành morphine trong cơ thể.

Thời gian bán hủy khoảng 3 giờ (ở người lớn).

Qua được nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng ho khan gây khó chịu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- Suy hô hấp.
- Ho suyễn.
- Phụ nữ cho con bú (xem Lúc nuôi con bú).

Tương đối :

- Alcohol (xem Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý DÙNG**

- Điều trị kéo dài ở liều cao có thể gây lệ thuộc thuốc.
- Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là cơ chế cơ bản bảo vệ phổi-phế quản.
- Phổi hợp thuốc long đàm hoặc thuốc tan đàm với thuốc chống ho là không hợp lý.
- Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu, nhất là hen phế quản, viêm phế quản mạn tính, giãn phế quản, các chất gây cản trở trong phế quản,

ung thư, nhiễm trùng phế quản-phổi, suy thất trái, tắc nghẽn phổi, tràn dịch màng phổi. Nếu cơn ho không được cải thiện với một loại thuốc ho dùng theo liều thông thường, không nên tăng liều mà cần đánh giá lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Cần thận trọng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ.
- Tuyệt đối không được uống rượu trong khi dùng thuốc.
- Cần lưu ý các vận động viên thể thao do thuốc có thể cho kết quả xét nghiệm sử dụng chất kích thích dương tính.
- Người lái xe và vận hành máy móc cần phải lưu ý vì có nguy cơ bị buồn ngủ khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu thực hiện trên động vật cho thấy codeine có tác động gây quái thai.

Tuy nhiên trên lâm sàng, các số liệu dịch tễ học trên một số lượng giới hạn phụ nữ không cho thấy codeine có tác dụng gây dị dạng nào đặc biệt.

Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, nếu người mẹ dùng dài hạn codeine dù với liều lượng như thế nào cũng có thể là nguyên nhân gây hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh.

Dùng liều cao codeine vào cuối thai kỳ ngay cả ngắn hạn cũng có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Do đó, chỉ nên dùng codeine trong thời gian mang thai khi thật cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Codeine được bài tiết qua sữa mẹ ; một vài trường hợp giảm huyết áp và ngưng thở đã được ghi nhận ở nhũ nhi sau khi mẹ dùng quá liều codeine. Do thận trọng, tránh dùng thuốc có codeine trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của benzodiazépine. Tránh uống rượu và các thuốc có chứa alcohol. Việc giảm tập trung và ý thức cảnh giác có thể gây nguy hiểm cho người lái xe và đang điều khiển máy móc.

Lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc gây ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau morphine, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc an thần kinh) : tăng ức chế thần kinh trung ương có thể gây nguy hiểm cho người lái xe và đang điều khiển máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến codeine :

- Ở liều điều trị, các tác dụng ngoại ý tương tự như của nhóm opium, tuy nhiên hiếm hơn và nhẹ hơn. Có thể gây táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, ói mửa ; hiếm hơn, có thể gây co thắt phế quản, dị ứng da, ức chế hô hấp.

- Quá liều điều trị, có thể gây lệ thuộc thuốc và hội chứng ngưng thuốc đột ngột ở người dùng thuốc và ở trẻ sơ sinh có mẹ bị nghiện codeine.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

Nếu không phối hợp với thuốc khác có chứa codeine hoặc với thuốc chống ho tác động trung ương, liều codeine hàng ngày không được vượt quá 120 mg ở người lớn.

Liều thông thường :

Mỗi lần uống 1 viên, lặp lại sau 6 giờ nếu cần, không vượt quá 4 lần/ngày.

Người già hoặc trường hợp bệnh nhân bị suy gan : liều ban đầu giảm còn phân nửa, sau đó có thể tăng lên tùy mức độ dung nạp và nhu cầu.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng ở người lớn : suy hô hấp (tím tái, thở chậm), ngủ gật, phát ban, buồn nôn, ngứa, thất điều, phù phổi (hiếm).

Triệu chứng ở trẻ em (ngưỡng ngộ độc khoảng 2 mg codeine/kg, liều duy nhất) : thở chậm, ngưng thở, hẹp đồng tử, co giật, triệu chứng giải phóng histamine, bí tiểu.

Điều trị : trợ hô hấp, dùng naloxone.

## **352. NEO-PYRAZON**

UNITED LABORATORIES

viên bao phim tan ở ruột 50 mg : vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diclofénac muối Na	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Diclofénac sodium là một dẫn xuất acide phénylacétique của acide carboxylique, là một kháng viêm không stéroïde có tác động như một chất ức chế hiệu quả, cạnh tranh, và không đảo ngược với men sinh tổng hợp prostaglandine (cyclooxygénase) in vitro và in vivo và do đó ức chế sự hình thành các sản phẩm sau đó của sự sinh tổng hợp prostaglandine. Với liều điều trị thông thường, nhiều tác động kháng viêm và giảm đau có thể xem như là dựa trên cơ sở của tính chất này.

Neo-pyrazon còn là chất ức chế bradykinine : nhiều báo cáo cho biết một vài tác động của

kinine (chất gây viêm), chất trung gian hóa học của prostaglandine làm dễ dàng cho việc hình thành prostaglandine. Vì vậy, diclofénac sodium (Neo-pyrazon) ức chế sinh tổng hợp prostaglandine cũng có ý nghĩa là ức chế hoạt động của kinine.

Neo-pyrazon ngăn cản hoạt động của men lysosome : điều này rất có giá trị vì men lysosome được xem như giữ vai trò quan trọng trong bệnh căn của các bệnh khớp và trong sự thoái hóa của mô liên kết và khớp.

Neo-pyrazon mà thành phần hoạt chất là diclofénac, gắn kết 99,7% với protéine huyết thanh, chủ yếu với albumine. Do các mạch máu của vùng bị viêm cho phép các protéine có trọng lượng phân tử lớn đi qua, các thuốc được gắn vào những protéine này có thể đạt đến nồng độ cao tại vị trí viêm. Khi hiện diện ở vùng viêm có tính acide, các phân tử thuốc dưới dạng tự do được giải phóng và một số đi xuyên qua màng lipide của tế bào.

Neo-pyrazon còn có ái lực cao với ổ viêm vì các dẫn xuất acide chứ không phải là dẫn xuất base của thuốc kháng viêm không stéroide định vị ở vị trí viêm.

Neo-pyrazon hòa tan tốt trong dịch ruột làm cho thuốc có nồng độ tối đa trong huyết tương và khả dụng sinh học cao. Tính chất này giúp làm giảm các chứng viêm nhanh chóng.

Qua các thử nghiệm khác nhau đã cho thấy Neo-pyrazon tương đối an toàn và dung nạp tốt hơn một số thuốc kháng viêm không stéroide khác như aspirine, indométacine, naproxène và ibuprofène.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị dài hạn các triệu chứng trong :

- viêm thấp khớp mạn tính, nhất là viêm đa khớp dạng thấp và viêm cứng khớp cột sống hay trong những hội chứng liên kết như hội chứng Fiessiger-Leroy-Reiter và thấp khớp trong bệnh vẩy nến.
- bệnh cứng khớp gây đau và mất khả năng làm việc.

Điều trị triệu chứng ngắn hạn các cơn cấp tính của :

- bệnh thấp khớp và tổn thương cấp tính sau chấn thương của hệ vận động như viêm quanh khớp vai cẳng tay, viêm gân, viêm bao hoạt dịch, viêm màng hoạt dịch, viêm gân bao hoạt dịch.
- viêm khớp vi tinh thể (arthritis microcristalline).
- bệnh khớp.
- đau thắt lưng, đau rễ thần kinh nặng.

Thuốc còn được chỉ định dùng giảm đau do phẫu thuật nhỏ, phẫu thuật miệng, cắt amyđan, phẫu thuật hậu môn-trực tràng, sanh nở, chấn thương do tai nạn hay trong thể thao, đau bụng do kinh nguyệt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với kháng viêm không stéroide.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Suy gan hay suy thận nặng.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cẩn thận khi dùng kháng viêm không stéroide trong các bệnh nhiễm trùng hay có nguy cơ nhiễm trùng cho dù được kiểm soát tốt do thuốc có khả năng làm giảm sức đề kháng tự nhiên của cơ thể chống lại nhiễm trùng và/hay che khuất các dấu hiệu thông thường của sự nhiễm trùng.

Theo dõi triệu chứng đường tiêu hóa, ngưng điều trị trong trường hợp có xuất huyết dạ dày ruột.

Nếu điều trị lâu dài, nên kiểm tra chức năng gan, thận và máu.

Ngưng điều trị khi có ban mụn nước.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cẩn thận khi dùng và phải theo dõi đặc biệt các bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (loét tá tràng, thoát vị hoành, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn), tiền sử rối loạn máu hay đông máu. Khi bắt đầu điều trị, phải theo dõi kỹ việc bài niệu và chức năng thận ở những bệnh nhân suy tim, xơ gan, thận hư mạn tính, bệnh nhân có dùng thuốc lợi tiểu, những bệnh nhân mất máu nhiều sau một cuộc đại phẫu, và đặc biệt là người có tuổi.

Người điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy móc cần lưu ý về nguy cơ bị choáng váng khi dùng thuốc.

## **LÚC CÓ THAI**

Do thận trọng, chống chỉ định trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Chống chỉ định trong 3 tháng cuối của thai kỳ (nguy cơ nhiễm độc tim, phổi và thận trên thai nhi, nguy cơ kéo dài thời gian máu chảy ở mẹ và ở con).

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định cho phụ nữ nuôi con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc kháng viêm không stéroide khác bao gồm cả các dẫn xuất của salicylate liều cao : tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết tiêu hóa.
- Kháng đông đường uống, héparine dùng đường tiêm và ticlopidine : tăng nguy cơ xuất huyết.
- Vòng tránh thai : có khả năng làm giảm hiệu quả ngừa thai.
- Lithium : tăng lithium trong máu có thể đạt đến liều độc do làm giảm bài tiết lithium qua thận.
- Méthotrexate với liều > 15 mg/tuần : làm tăng độc tính huyết học của méthotrexate.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu : nguy cơ suy thận cấp ở những bệnh nhân bị mất nước do giảm độ lọc cầu thận.
- Méthotrexate với liều thấp < 15 mg/tuần : kiểm tra hằng tuần trong suốt những tuần đầu kết hợp thuốc.
- Pentoxifylline : tăng nguy cơ xuất huyết.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc hạ huyết áp : diclofénac có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển.

- Interféron a : nguy cơ ức chế hoạt động của interféron.

- Thuốc điều trị huyết khối : tăng nguy cơ xuất huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn đường tiêu hóa : thường gặp : buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, táo bón, đau thượng vị (khi bắt đầu điều trị) ; hiếm khi gây : loét, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa (sau khi điều trị kéo dài).

Rối loạn máu : hiếm khi gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, suy tủy.

Phản ứng quá mẫn :

- da : phát ban, nổi mào đay, ngứa, chàm. Hiếm khi gây ban đỏ đa dạng.

- hô hấp : phù Quincke, suyễn, hiếm khi có phản ứng phản vệ, nhất là ở những người đã có dị ứng với aspirine.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương : nhức đầu, buồn ngủ, chóng mặt, choáng váng.

Rối loạn thính giác : ù tai, hiếm khi gây giảm thính lực.

Rối loạn thị giác : nhìn mờ, nhìn thành hai.

Phản ứng ngoài da : hiếm khi gây các bệnh da mụn nước (Stevens Johnson và hội chứng Lyell).

Hiếm khi gây phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Rối loạn tiết niệu :

- thận : suy thận cấp tính, viêm thận kẽ, hiếm khi bị hội chứng thận nhiễm mỡ.

- tiết niệu : tiểu ra máu, protéine niệu.

Rối loạn chức năng gan :

- tăng lượng transaminase.

- hiếm khi gây viêm gan có hay không có vàng da.

Rối loạn thần kinh : mất ngủ, co giật.

Rối loạn tâm thần : dễ bị kích thích, ý thức u ám.

Các tác dụng ngoại ý khác : viêm đại tràng, hiếm khi gây phù ngoại biên, hạ huyết áp, tăng kali huyết, ngoại ban, rụng tóc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng thuốc trong các bữa ăn.

**Dùng cho Người lớn :**

n Bệnh thấp khớp :

p Liều tấn công :150 mg/ngày, chia làm 3 lần.

p Liều duy trì :75-100 mg/ngày, chia làm 1-3 lần.

n Đau bụng do kinh nguyệt : 100 mg/ngày, chia làm 2 lần.

### 353. NEOAMIYU

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Dung dịch tiêm truyền : túi nhựa 200 ml, thùng 30 túi.

THÀNH PHẦN

cho 1 túi (200 ml)	
L-Isoleucine	1,500 g
L-Leucine	2,000 g
L-Lysine acetate	1,400 g
L-Methionine	1,000 g
L-Phenylalanine	1,000 g
L-Threonine	0,500 g
L-Tryptophane	0,500 g
L-Valine	1,500 g
L-Alanine	0,600 g
L-Arginine	0,600 g
Acid L-Aspartic	0,050 g
Acid L-Glutamic	0,050 g
L-Histidine	0,500 g
L-Proline	0,400 g
L-Serine	0,200 g
L-Tyrosine	0,100 g

Acid amino acetic	0,300 g
Tổng lượng acid amin	12,200 g
Nồng độ acid amin	6,100% kl/tt
Hàm lượng nitơ toàn phần	8,1 mg/ml
Nồng độ acid amin tự do toàn phần	5,90% kl/tt
Acid amin thiết yếu / Acid amin không thiết yếu	3,21
Na <sup>+</sup>	# 2 mEq/l
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	# 47 mEq/l
Chất thêm vào :	
L-Cysteine	0,050 g
Natri bisulfite	0,050 g

### TÍNH CHẤT

Neomamiyu là một dung dịch nước không màu và trong suốt dùng để tiêm truyền.

pH	Tỷ số áp suất thẩm thấu
6,6-7,6	# 2

### DƯỢC LỰC

Liệu pháp acid amin thiết yếu cho bệnh nhân suy thận được dùng qua đường truyền tĩnh mạch ngoại vi trên các bệnh nhân lọc máu và bệnh nhân suy thận mãn ở giai đoạn bảo tồn. Liệu pháp này cũng được dùng để cung cấp dinh dưỡng toàn phần qua đường tiêm truyền (TPN - Total Parenteral Nutrition) cho bệnh nhân suy thận cấp. Người ta đã ghi nhận liệu pháp có cải thiện chuyển hóa protein và acid amin và cũng làm giảm các triệu chứng do urê huyết tăng cũng như làm chậm quá trình suy yếu thể trạng ở người suy thận

Tuy nhiên, có những báo cáo là khi dùng chế phẩm acid amin thiết yếu cho bệnh nhân suy thận, các phản ứng phụ như buồn nôn và nôn có thể xảy ra, và khi dùng một chế phẩm acid amin thiết yếu trong điều kiện tỷ số calo/nitơ thấp trong TPN có thể xảy ra rối loạn ý thức kèm với



tăng ammoniac huyết.

Neoamiyu là một chế phẩm mới, vẫn có các tác dụng của một chế phẩm acid amin thiết yếu cho suy thận, đó là các tác dụng duy trì chức năng thận và giảm các triệu chứng do urê huyết tăng. Bên cạnh đó, thuốc này bổ sung thêm các acid amin một cách tích cực hơn, an toàn và dễ sử dụng, và có một hiệu quả dinh dưỡng đầy đủ. Đó là một dung dịch tiêm truyền acid amin toàn phần dùng cho suy thận, giàu các acid amin thiết yếu và có chứa các acid amin không thiết yếu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ :

Neoamiyu đánh dấu bởi  $^{14}\text{C}$  được tiêm cho chuột cống bình thường và chuột cống suy thận mãn nhận TPN. Mức độ phóng xạ cao ở các mô có tổng hợp protein hoặc tăng trưởng tế bào cao, như tụy tạng, tuyến nước bọt, ruột non và gan. Không có khác biệt về mức độ phóng xạ trong mô giữa hai nhóm nghiên cứu. Bài tiết  $^{14}\text{CO}_2$  trong hơi thở khoảng 44% trong vòng 72 giờ sau khi tiêm. Bài tiết vào nước tiểu thấp khoảng 5%. Như vậy, các acid amin tiêm vào được cơ thể sử dụng nhiều.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cung cấp các acid amin cho suy thận cấp và mãn trong các trường hợp sau :

- Thiếu protein máu
- Suy dinh dưỡng
- Trước và/hoặc sau khi phẫu thuật.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Hôn mê gan hoặc có thể hôn mê gan (rối loạn cân bằng acid amin có thể bị thúc đẩy làm nặng thêm hoặc dẫn đến hôn mê gan).
- Tăng ammoniac huyết (quá tải nitơ có thể làm nặng thêm chứng tăng ammoniac huyết).
- Bất thường bẩm sinh trong chuyển hóa acid amin (các acid amin đưa vào có thể không được chuyển hóa làm các triệu chứng nặng thêm).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng chung :

- Dùng Neoamiyu khi chất dinh dưỡng không thể hoặc không được cung cấp đủ qua đường miệng cần phải nuôi bằng đường tiêm truyền.
- Dùng một chế phẩm acid amin thiết yếu cho suy thận là nguồn nitơ duy nhất được ghi nhận đã gây ra tăng ammoniac huyết hoặc rối loạn ý thức. Vì lẽ đó, ngừng dùng Neoamiyu ngay nếu thấy có một bất thường như giảm các cử động tự chủ hoặc nói nhảm.

Cẩn thận khi truyền cho những bệnh nhân sau :

- Rối loạn chức năng tim hoặc tim mạch (lưu lượng tuần hoàn tăng gây gánh nặng cho tim và làm nặng thêm các triệu chứng).
- Tổn thương gan hoặc xuất huyết dạ dày ruột (gây tích lũy quá mức acid amin hoặc tăng ammoniac máu).

- Rối loạn điện giải nặng hoặc mất thăng bằng acid-bazơ (các triệu chứng có thể nặng thêm).

Ở người già :

Nói chung các chức năng sinh lý đều giảm ở người già. Nên thận trọng bằng cách truyền chậm hoặc giảm liều.

Ở trẻ em :

Sự an toàn khi sử dụng ở trẻ em chưa được xác định (chưa có kinh nghiệm lâm sàng).

Cần chú ý khi sử dụng :

Trước khi dùng :

Tinh thể có thể kết tủa. Trong trường hợp này hâm nóng dung dịch lên 50-60°C để làm tan tinh thể. Sau đó làm nguội dung dịch đến nhiệt độ của cơ thể và sử dụng.

Không được sử dụng dung dịch không hoàn toàn trong suốt.

Một khi đã mở nắp, thuốc phải được sử dụng ngay và thuốc thừa không được sử dụng lại.

Trong khi dùng :

Bệnh nhân suy thận mãn nằm viện mà không phải lọc máu, giảm 5 đến 10 g protid từ số lượng đạm có trong thức ăn cho mỗi 200 ml trước khi sử dụng thuốc.

Thuốc chứa khoảng 2 mEq/l Natri và 47 mEq/l acetate. Trong trường hợp dùng một lượng lớn hoặc có phối hợp với một dịch truyền có chất điện giải cần phải kiểm tra sự thăng bằng điện giải trong cơ thể.

Tốc độ tiêm : truyền tĩnh mạch chậm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sự an toàn của thuốc trong khi có thai chưa được xác định. Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai hoặc có thể có thai đòi hỏi lợi ích dự tính phải hơn hẳn các nguy cơ có thể xảy ra.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tăng cảm : ngứa toàn thân có thể xảy ra không thường xuyên. Phát ban hoặc nổi mề đay toàn thân hiếm xảy ra. Nếu như có các triệu chứng này thì ngừng điều trị.

Dạ dày ruột : buồn nôn, nôn hoặc chán ăn có thể xảy ra không thường xuyên.

Tim mạch : khó chịu ở ngực hoặc đánh trống ngực có thể xảy ra không thường xuyên.

Liều cao, truyền nhanh : truyền nhanh với liều cao có thể gây nhiễm toan.

Các dấu hiệu khác : đau đầu, tắc mũi / chảy mũi, toan chuyển hóa, tăng creatinin, hoặc tăng GOT và GPT có thể xảy ra không thường xuyên. Quá tải acid amin do thuốc có thể gây tăng BUN không thường xuyên. Hiếm khi có sốt, rét run, cảm giác nóng, nóng bỏng ở đầu, hoặc đau dọc mạch máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều lượng :**

Suy thận mãn :

- Liều thường dùng cho người lớn là 200 ml một lần mỗi ngày, truyền tĩnh mạch ngoại vi nhỏ giọt chậm. Tốc độ truyền cơ bản là 200 ml trong 120 phút đến 180 phút (khoảng 25 đến 15

giọt/phút), chậm hơn đối với trẻ em, người già hay người bị bệnh nặng. Liều có thể tăng hay giảm tùy giai đoạn, triệu chứng hay thể trạng bệnh nhân. Đối với bệnh nhân lọc máu, thuốc được truyền vào bên tĩnh mạch của tuần hoàn thẩm tách, bắt đầu từ 90 đến 60 phút trước khi hoàn thành việc chạy thận. Để các acid amin được sử dụng có hiệu quả trong cơ thể, năng lượng cung cấp ít nhất phải là 1500 Kcal/ngày.

Trong trường hợp TPN, liều thường dùng cho người lớn là 400 ml/ngày, truyền nhỏ giọt vào tĩnh mạch trung tâm. Liều có thể thay đổi tùy tuổi, triệu chứng hay thể trạng bệnh nhân. Để các acid amin được sử dụng có hiệu quả trong cơ thể, phải cung cấp ít nhất 500 Kcal năng lượng phi protein cho mỗi 1,6 g nitơ đưa vào (200 ml Neoaminyu).

Suy thận cấp :

Liều thường dùng cho người lớn là 400 ml/ngày, truyền nhỏ giọt qua đường tĩnh mạch trung tâm theo TPN. Liều có thể thay đổi tùy tuổi, triệu chứng và thể trạng bệnh nhân. Để các acid amin được sử dụng có hiệu quả trong cơ thể, phải cung cấp ít nhất 500 Kcal năng lượng phi protein cho mỗi 1,6 g nitơ đưa vào (200 ml Neoaminyu).

#### **Thận trọng khi dùng :**

- Không cần dùng kim dẫn khí.
- Để giữ cho dung dịch không trở nên có màu, không mở bao ngoài cho đến khi nào sẵn sàng dùng. (Có chất hấp thụ oxy đặt bên trong bao ngoài để giữ cho sản phẩm ổn định).
- Không được dùng nếu dung dịch, bình thường trong suốt, trở nên có màu, hoặc nếu bị rò rỉ hoặc có giọt nước đọng bên trong bao ngoài.
- Không được dùng nếu miếng phim niêm nút cao su bị bóc.
- Đâm kim tiêm thẳng qua điểm có dấu O trên nút cao su. Nếu đâm nghiêng có thể làm thủng bao ngoài và gây rò rỉ.
- Cần thận nhẹ tay với bao ngoài vì dung dịch sẽ trở nên có màu nếu bao ngoài bị hỏng.
- Thước đo trên túi plastic được dùng để tham khảo.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng

## **354. NEOPEPTINE**

**RAPTAKOS BRETT CO., LTD.**

**Dung dịch uống :** chai thủy tinh 15 ml + ống đếm giọt.

**Viên nang :** vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

**Dung dịch uống :** chai thủy tinh 60 ml, 100 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 ml thuốc giọt	
Alpha-amylase (từ vi khuẩn, 1 : 800)	20 mg
Papaine	10 mg
Tinh dầu Dill	2 mg
Tinh dầu Anise	2 mg
Tinh dầu Caraway	2 mg

cho 1 viên	
Alpha-amylase (từ vi khuẩn, 1 : 800)	100 mg
Papaine	100 mg
Simethicone	30 mg

cho 5 ml thuốc nước	
Alpha-amylase (từ vi khuẩn, 1 : 800)	100 mg
Papaine	50 mg

**DƯỢC LỰC**

- Alpha-amylase là một men nội sinh có thể thủy phân tinh bột và các polysaccharide (hoạt tính amylotic) bằng cách tấn công vào mối nối  $\alpha$ -1,4 glucosidic cho ra các dextrine, oligosaccharide và monosaccharide. Alpha-amylase dùng trong Neopeptine viên nang được lấy từ nguồn vi khuẩn *Bacillus subtilis*. Amylase của vi khuẩn cho đến nay có ưu điểm là bền hơn trong môi trường acide của dạ dày so với diastase (amylase) lấy từ động vật và vi nấm. Một ml Neopeptine giọt có khả năng tiêu hóa 15 mg tinh bột chín. Mỗi viên nang Neopeptine tiêu hóa không dưới 80 g tinh bột chín phóng thích 320 kcal.

- Papaine là men tiêu hóa đạm chế từ nhựa quả đu đủ chưa chín bao gồm papaine và chymopapaine có thể thủy phân amide và ester polypeptide cho ra peptide có trọng lượng phân tử thấp. Cả hai loại men trên đều bền trong môi trường acide và kiềm và giúp tiêu hóa nhanh thức ăn.

- Simethicone : là chất không thấm nước và có sức căng bề mặt rất thấp. Simethicone làm thay đổi sức căng bề mặt của các bọt khí làm chúng nhập lại với nhau. Chất này được dùng điều trị đầy hơi. Simethicone có tác dụng tại chỗ trong ống tiêu hóa mà không hấp thu và vì thế không có ảnh hưởng toàn thân.

- Các tinh dầu Dill, Anise và Caraway có tác dụng điều hòa nhu động cơ trơn tiêu hóa. Khi nhu động cơ trơn suy giảm, chúng kích thích nhờ đó tạo cảm giác đói hoặc gây trung tiện giúp chống đầy hơi trướng bụng khi thức ăn không tiêu lên men trong ruột. Khi cơ trơn tăng co thắt, chúng làm dịu, nhờ đó chống được nôn trớ, nôn mửa đặc biệt ở trẻ bú mẹ và trẻ em tuổi ăn dặm và giai đoạn cai sữa. Do tính chất của tinh dầu và nồng độ thuốc khá đậm đặc, tác dụng của thuốc rất nhanh và mạnh.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Không có tài liệu đối với các chế phẩm enzyme.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giọt : Trẻ nhỏ ăn không tiêu ; rối loạn tiêu hóa ; đầy hơi trướng bụng sau khi ăn hay bú ; tình trạng biếng ăn ở trẻ em và trẻ nhỏ ; ọc sữa.

Viên nang : Người lớn : chán ăn, ăn không tiêu, đầy hơi, trướng bụng sôi ruột do men, tiêu phân sống.

Thuốc nước : Người lớn và trẻ em loạn tiêu hóa đầy hơi và lên men, chán ăn, khó tiêu, tiêu hóa kém, trướng hơi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử tăng cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tăng cảm với các loại enzyme ; viêm tụy cấp, tình trạng nặng của các bệnh tụy tạng mạn tính.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giọt : Không có.

Viên nang :

Phụ nữ mang thai : chỉ dùng nếu thật sự cần và phải theo dõi cẩn thận vì có thể xảy ra tình trạng thuốc gây hại bào thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Mẹ cho con bú : người ta không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không.

Liều quá cao có thể gây buồn nôn, đau bụng quặn hay tiêu chảy. Liều cực cao thường đi kèm với tăng urê niệu và tăng urê huyết.

Thuốc nước : Thường dung nạp tốt. Các tác dụng phụ thường được báo cáo nhất chủ yếu là ở hệ tiêu hóa khi dùng liều quá cao hoặc khi dùng kéo dài. Các loại phản ứng dị ứng cũng được quan sát thấy ít hơn.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Không có tương tác lâm sàng rõ rệt nào được ghi nhận. Tuy nhiên, các thuốc kháng acide như carbonate calci hay hydroxyde magnesium có thể vô hiệu hóa tác dụng của các enzyme.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Tác dụng phụ thông thường nhất được báo cáo là về tiêu hóa. Do có papain, có thể gây tiêu chảy.

Đã có ghi nhận phản ứng dị ứng xảy ra ở công nhân hít phải bột  $\alpha$ -amylase chiết từ vi nấm *Aspergillus oryzae*. Các phản ứng này không xảy ra đối với  $\alpha$ -amylase từ vi khuẩn.

Đối với những bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với trypsin, pancreatine hay pancrelipase có thể bị phản ứng dị ứng. Ở những bệnh nhân tăng cảm với thịt heo cần thận trọng khi dùng thuốc chung với các sản phẩm từ thịt heo. Ngưng dùng thuốc nếu triệu chứng tăng cảm xuất hiện, tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

Kích ứng da và niêm mạc : không được làm dính bột thuốc ra tay vì có thể gây kích ứng da. Bụi bột mịn của thuốc có thể kích ứng niêm mạc mũi và niêm mạc hô hấp. Hít nhầm bột phân tán trong không khí có thể kích hoạt một cơn hen suyễn. Suyễn cũng có thể xuất hiện ở các bệnh nhân nhạy cảm với các nồng độ men pancreatine.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Giọt : Trẻ nhỏ dưới 1 tuổi : 0,5 ml (khoảng 12 giọt) mỗi ngày, uống 1 lần hay chia làm 2 lần, có thể pha vào sữa, thức ăn hoặc nhỏ trực tiếp vào miệng.

Viên nang : Mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần uống sau bữa ăn.

Thuốc nước : Người lớn : 5 ml (1 muỗng cà phê), hai lần mỗi ngày, uống sau mỗi bữa ăn. Trẻ em trên 1 tuổi : mỗi ngày 5 ml (1 muỗng cà phê), chia làm hai liều uống sau bữa ăn.

## NEOXIDIL

### GALDERMA

**dung dịch 2%** : chai xịt 60 ml với bơm định liều không có khí đẩy.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Minoxidil	20 mg
Tá dược : cồn 60%, propylene glycol, nước cất.	

## DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Neoxidil kích thích sự phát triển tóc trên đỉnh đầu ở người nam và nữ bị hói đầu kiểu nam giới (alopecia androgenetica). Không biết được cơ chế tác dụng của minoxidil kích thích sự phát triển tóc nhưng một vài thuốc làm giãn động mạch khác giống như minoxidil cũng có tác dụng

kích thích mọc tóc khi dùng theo đường toàn thân.

Tính sinh ung thư :

Không có bằng chứng về tính sinh ung thư ở thỏ và chuột lớn khi sử dụng Neoxidil trên da trong khoảng thời gian 1 năm. Chế độ ăn có minoxidil cho chuột nhắt trong vòng 24 tháng đã gây gia tăng tỷ lệ lymphôm ác tính trên chuột cái và gia tăng tỷ lệ u gan ở chuột đực. Tuy nhiên, tỷ lệ bị lymphôm không có liên quan đến liều lượng và tương tự như ở các nhóm chứng trong các nghiên cứu sử dụng chuột nhắt trong cùng một quần thể. Tỷ lệ u gan lại phụ thuộc vào liều lượng với một sự gia tăng quan sát được với liều 63 mg/kg/ngày nhưng không thấy xuất hiện với liều 25 hay 10 mg/kg/ngày. Thuốc không gây ảnh hưởng nào trên tỷ lệ u ác tính ở gan. Giống như trường hợp lymphôm, tỷ lệ bị u gan cũng ở trong giới hạn kiểm chứng có được trước đây trên đối tượng là quần thể chuột nhắt. Không thu được bằng chứng về khả năng gây ung thư trong nghiên cứu dùng chế độ ăn có minoxidil ở chuột lớn. Tuy nhiên, nghiên cứu trên chuột lớn chỉ khảo sát với một số lượng thú bằng 1/3 số lượng trong thí nghiệm với chuột nhắt và liều lượng chỉ bằng một nửa liều tối đa ; và thuốc được dùng trong một thời lượng ngắn hơn (đến 15 tháng ở chuột lớn đực và 22 tháng ở chuột nhắt cái). Minoxidil không gây đột biến trong test salmonella (test Ames), thử nghiệm làm hư hại DNA/dung ly bằng chất kiềm hay test vi nhân ở chuột lớn. Trong một nghiên cứu sử dụng chuột lớn đực và cái dùng liều uống minoxidil tối đa khuyến cáo cho người trong điều trị cao huyết áp hoặc gấp 5 lần cao hơn (nhân lên theo liều cho một bệnh nhân 50 kg), có sự giảm tỷ lệ thụ thai phụ thuộc vào liều lượng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Neoxidil được chỉ định trong điều trị hói đầu kiểu nam giới (alopecia androgenetica) tại đỉnh đầu. Thuốc không có tác dụng nào trên chứng hói đầu ở trán. Nói chung, cần ít nhất 4 tháng điều trị liên tục trước khi tóc bắt đầu mọc và tiếp tục mọc thêm khi điều trị đến 1 năm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Neoxidil chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát :

Bệnh nhân được điều trị với Neoxidil nên được khám hàng tháng sau khi bắt đầu dùng Neoxidil và ít nhất mỗi sáu tháng sau đó. Nếu hãn hữu có xuất hiện tác dụng toàn thân, nên ngưng thuốc.

Neoxidil chứa cồn có thể gây bỏng và kích ứng mắt. Khi vô ý tiếp xúc thuốc với vùng nhạy cảm (mắt, da bị trầy và niêm mạc), nên rửa vùng này với thật nhiều nước lạnh.

Nên tránh hít phải hơi phun mù của thuốc.

Không nên dùng Neoxidil kết hợp với các thuốc dùng tại chỗ khác bao gồm các corticoid bôi da, retinoid và petrolatum hay những tác nhân được biết làm tăng sự hấp thu thuốc qua da.

Neoxidil chỉ dùng ngoài da. Mỗi ml Neoxidil chứa 20 mg minoxidil. Uống nhằm dung dịch này có

thể dẫn tới những tác dụng ngoại ý toàn thân (xem Quá Liều).

Cũng như các thuốc dùng ngoài da khác, sự toàn vẹn của lớp biểu mô giảm do tiến trình viêm hay bệnh của da (như sứt da đầu, vẩy nến da đầu hay bỏng nắng nặng) có thể làm tăng sự hấp thu qua da của minoxidil.

Sử dụng cho trẻ em : Tính an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được xác định.

### **LÚC CÓ THAI**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng được thực hiện trên phụ nữ có thai được điều trị với dung dịch bôi tại chỗ Neoxidil cũng như trên phụ nữ có thai uống minoxidil để điều trị cao huyết áp. Minoxidil khi dùng theo đường uống đi kèm với sự gia tăng tỷ lệ tiêu thai ở thỏ, tuy nhiên tác dụng này không xảy ra ở chuột lớn, khi dùng gấp 5 lần liều uống điều trị cao huyết áp dùng cho người. Không có bằng chứng sinh quái thai khi cho chuột lớn hay thỏ uống minoxidil. Tiêm dưới da minoxidil cho chuột lớn đang có thai với liều 80 mg/kg/ngày (khoảng 2000 lần liều hấp thu toàn thân tối đa ở người khi dùng tại chỗ mỗi ngày) đã gây độc cho chuột mẹ nhưng không gây quái thai. Liều tiêm dưới da cao hơn cho bằng chứng gây độc tính trên sự phát triển. Do thận trọng, Neoxidil không nên dùng cho phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Đã có một báo cáo về sự tiết minoxidil trong sữa mẹ ở một phụ nữ được điều trị cao huyết áp bằng 5 mg minoxidil uống mỗi ngày hai lần. Do khả năng tác dụng ngoại ý lên trẻ được nuôi bằng sữa mẹ do sự hấp thu minoxidil, không nên dùng Neoxidil cho bà mẹ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Hiện nay, không có tương tác thuốc nào được biết là có liên quan đến sự sử dụng Neoxidil. Mặc dù chưa được chứng minh trên lâm sàng, vẫn có giả thuyết về khả năng minoxidil được hấp thu có tác dụng gây hạ huyết áp thế đứng ở bệnh nhân đang dùng đồng thời guanethidine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Minoxidil đã được sử dụng trên 3510 bệnh nhân tham gia trong các thử nghiệm có kiểm chứng giả dược. Ngoại trừ trường hợp tác dụng phụ trên da là tác dụng ngoại ý thường xảy ra với nhóm minoxidil, không có phản ứng riêng lẻ hay phân loại theo hệ cơ quan nào được cho là có gia tăng trong nhóm dùng minoxidil. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu 5 năm và không có thay đổi nào về tỷ lệ hay mức độ trầm trọng của các phản ứng được báo cáo. Các tác dụng phụ được báo cáo từ kinh nghiệm lâm sàng trong quá trình lưu hành thuốc bao gồm : eczema, chứng rụng lông, nổi ban đỏ tại chỗ, ngứa ngứa, khô da/tróc vảy da đầu, rối loạn tình dục, rối loạn thị giác bao gồm giảm thị lực, tăng rụng tóc, rụng lông.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên làm khô tóc và da đầu trước khi xịt dung dịch Neoxidil. Nên dùng liều 1 ml Neoxidil cho toàn bộ vùng da đầu bị bệnh mỗi ngày hai lần. Liều hàng ngày không nên vượt quá 2 ml. Nếu dùng đầu ngón tay để bôi thuốc, nên rửa tay sau đó. Cần 4 tháng điều trị với hai lần dùng thuốc mỗi ngày hay có thể lâu hơn mới bắt đầu có bằng chứng của sự mọc tóc trở lại. Sự bắt đầu và



mức độ của mọc tóc trở lại thay đổi tùy theo bệnh nhân. Nếu tóc mọc trở lại, cần dùng Neoxidil hai lần mỗi ngày để cho tóc mọc thêm tiếp. Một vài báo cáo có tính chất giai thoại về tiến trình mọc tóc cũng như hói đầu sẽ trở lại tình trạng trước khi điều trị khi ngưng thuốc 3 đến 4 tháng. Ghi chú : 10 nhát xịt tương đương với 1 ml.

### **QUÁ LIỀU**

Sự gia tăng hấp thu toàn thân của minoxidil có thể xảy ra nếu dùng Neoxidil thường hơn hay với liều lượng cao hơn (so với chỉ định) hoặc nếu Neoxidil được dùng trên vùng da rộng hay những vùng khác ngoài da đầu. Cho đến nay không thấy có trường hợp quá liều minoxidil do sử dụng Neoxidil tại chỗ. Do Dung Dịch Bôi Tại Chỗ Neoxidil chứa một nồng độ cao minoxidil, vô ý uống nhầm sẽ gây tác dụng ngoại ý toàn thân do tác động dược lý của thuốc (5 ml dung dịch bôi tại chỗ Neoxidil chứa 100 mg minoxidil là liều uống tối đa để điều trị cao huyết áp cho người lớn). Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều minoxidil hầu như là ảnh hưởng trên tim mạch liên quan đến sự ứ nước và nhịp tim nhanh. Ứ nước có thể được kiểm soát bằng thuốc lợi tiểu thích hợp. Chứng nhịp tim nhanh có ý nghĩa trên lâm sàng có thể được kiểm soát bằng cách dùng tác nhân ức chế beta-adrenergic. Nếu có tụt huyết áp, nên điều trị bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Các thuốc giống giao cảm, như norepinephrine và epinephrine, nên tránh dùng do tác động kích ứng tim quá độ. Minoxidil và các chất chuyển hóa của nó có thể thẩm phân được.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C). Tránh tầm tay của trẻ em.

Điều trị triệu chứng tiêu chảy không điển hình.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ngưng thuốc nếu không có cải thiện sau 48 giờ hay nếu có sốt cao.

Trẻ em 3-6 tuổi : phải có sự giám sát của người lớn.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Neo Entrostop có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của các thuốc khác; nên dùng các thuốc khác ít nhất 2-3 giờ trước hoặc sau khi dùng Neo Entrostop.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em  $\geq$  12 tuổi : uống 2 viên sau mỗi lần đi phân lỏng (tối đa 12 viên/ngày).

Trẻ em 6-12 tuổi : uống 1 viên sau mỗi lần đi phân lỏng (tối đa 6 viên/ngày).

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ thường.

## **355. NETROMYCIN IM/IV**

## SCHERING-PLOUGH

dung dịch tiêm bắp và tiêm truyền tĩnh mạch 50 mg/2 ml : lọ 2 ml, hộp 1 lọ.

dung dịch tiêm bắp và tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg/2 ml : lọ 2 ml, hộp 1 lọ.

dung dịch tiêm bắp và tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/2 ml : lọ 2 ml, hộp 1 lọ.

### THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Netilmicin sulfate	50 mg

cho 1 lọ	
Netilmicin sulfate	100 mg

cho 1 lọ	
Netilmicin sulfate	200 mg

### TÍNH CHẤT

Netilmicin sulfate là 1 kháng sinh bán tổng hợp, tan trong nước, thuộc nhóm aminoglycoside.

### DƯỢC LỰC

Netilmicin là một kháng sinh diệt khuẩn.

**Vi khuẩn học :** Netilmicin là một kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn nhanh, tác động bằng cách ức chế sự tổng hợp bình thường của protéine ở các vi khuẩn nhạy cảm. Netilmicin tác động ở nồng độ thấp chống lại nhiều loại vi khuẩn gây bệnh bao gồm *Escherichia coli*, các vi khuẩn nhóm *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Citrobacter sp*, *Proteus sp* (indole dương tính và indole âm tính), bao gồm *Proteus mirabilis*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Neisseria gonorrhoeae*. Netilmicin cũng có tác động in vitro trên các vi khuẩn phân lập *Hemophilus influenzae*, *Salmonella sp*, *Shigella sp* và trên *Staphylococcus* tạo pécillinase và không tạo pécillinase kể cả các chủng kháng methicilin. Một số chủng thuộc *Providencia sp*, *Acinetobacter sp* và *Aeromonas sp* cũng nhạy cảm với netilmicin.

Nhiều dòng vi khuẩn đề kháng với các aminoglycoside khác, thí dụ như kanamycine, gentamicine, tobramycine và sisomicine thì nhạy cảm với netilmicin trong điều kiện in vitro. Đôi khi các dòng đã được xác định đề kháng với amikacine nhưng lại nhạy cảm với netilmicin.

Sự phối hợp netilmicin và pécicilline G tạo một tác động diệt khuẩn hiệp đồng chống lại phần lớn các chủng *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*). Tác động phối hợp của netilmicin và carbenicilline hoặc ticarcilline có tính hiệp đồng trên nhiều chủng *Pseudomonas aeruginosa*. Hơn nữa, nhiều chủng cô lập *Serratia* đề kháng với nhiều kháng sinh bị ức chế bởi tác dụng hiệp đồng của netilmicin và carbenicilline, azlocilline, mezlocilline, cefamandole, cefotaxime hay moxalactam. Các xét nghiệm về tính đồng vận của kháng sinh là rất cần thiết.

**Xét nghiệm về tính nhạy cảm :** Nếu dùng phương pháp đĩa để thử nghiệm tính nhạy cảm như Bauer và cộng sự mô tả, một đĩa chứa 30 mg netilmicin sẽ tạo một vùng ức chế có đường kính 17 mm hoặc lớn hơn cho thấy tính nhạy cảm của netilmicin trên các vi khuẩn phân lập từ các loài không phải *Pseudomonas aeruginosa*. Với *Pseudomonas aeruginosa*, tính nhạy cảm của netilmicin được biểu hiện bởi một vùng ức chế có đường kính 12 mm hoặc lớn hơn. Vùng ức chế nhỏ hơn 12 mm ở *Pseudomonas aeruginosa* và nhỏ hơn 17 mm trên các loài khác chứng tỏ vi khuẩn rất có thể có khả năng đề kháng.

Do *Pseudomonas* đáp ứng khác hơn với độ phân tán của métilmicine trên xét nghiệm nhạy cảm bằng đĩa thạch so với *Enterobacteriaceae* và *Staphylococcus*, người ta sử dụng kích thước vùng vô khuẩn khác để phân biệt vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng. Trên lâm sàng, sự khác biệt này không có nghĩa là tác động kém hơn. Nếu vùng ức chế nằm giữa giá trị 12 và 17 mm, xét nghiệm oxidase dương tính cũng như các phương pháp nhận diện khác sẽ chứng minh được khả năng hiện diện của *pseudomonas* nhạy cảm.

Trong một vài trường hợp nhất định, đặc biệt với các chủng *Pseudomonas aeruginosa*, có thể cần phải làm thêm xét nghiệm nhạy cảm bằng phương pháp ống nghiệm hay phương pháp pha loãng thạch ; nên dùng dung dịch chuẩn netilmicin để làm xét nghiệm này.

#### **Độc tính :**

Trên thú vật : các nghiên cứu độc tính bán cấp và mãn trên chuột cống, cobaye, chó, mèo, thỏ và khỉ sóc chứng tỏ netilmicin ít độc trên thận và ít độc trên tai hơn các aminoglycoside khác.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng nhạy cảm của các vi khuẩn sau : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* sp, *Citrobacter* sp, *Proteus* sp (indole dương tính và indole âm tính), *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* sp (coagulase dương tính và coagulase âm tính, kể cả các chủng đề kháng pécicilline và méticilline) và *Neisseria gonorrhoeae*.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy netilmicin có hiệu quả trong : nhiễm trùng máu (kể cả nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh), nhiễm trùng nặng đường hô hấp ; nhiễm trùng thận, tiết niệu-sinh dục ; nhiễm trùng da, mô mềm ; nhiễm trùng xương khớp ; nhiễm trùng khi giải phẫu ; vết thương, bỏng ; nhiễm trùng trong ổ bụng (bao gồm viêm phúc mạc) ; nhiễm trùng đường tiêu hóa.

Netilmicin IM/IV được khuyên dùng điều trị khởi đầu trong các bệnh nhiễm trùng nghi ngờ hay đã xác định được là do vi khuẩn gram âm. Trong trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm, việc quyết định trị liệu tiếp tục với netilmicin IM/IV phải dựa trên kết quả thử nghiệm

tính nhạy cảm, đáp ứng lâm sàng và sự dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Trong các bệnh nhiễm trùng nặng khi chưa xác định được vi khuẩn gây bệnh, netilmicin IM/IV được dùng điều trị khởi đầu kết hợp với một kháng sinh thuộc nhóm pécicilline hoặc céphalosporine trước khi có kết quả thử nghiệm tính nhạy cảm. Nếu nghi ngờ có vi khuẩn kỵ khí, nên phối hợp Netromycin IM/IV với một chất kháng khuẩn thích hợp. Sau khi nhận định được vi khuẩn và tính nhạy cảm, Netromycin hay kháng sinh khác thích hợp được chỉ định tiếp theo.

Netromycin IM/IV được dùng có hiệu quả khi kết hợp với carbenicilline hay ticarcilline trong điều trị các bệnh nhiễm trùng rất nặng gây ra bởi *Pseudomonas aeruginosa*. Thuốc cũng công hiệu khi dùng kết hợp với một thuốc loại pécicilline trong điều trị viêm nội tâm mạc gây ra bởi *Streptococcus*.

Ở trẻ sơ sinh nghi ngờ bị nhiễm trùng hoặc viêm phổi do staphylocoque, thường chỉ định đồng thời netilmicin với một thuốc loại pécicilline.

Vì Netromycin IM/IV được chứng minh cũng có hiệu lực trong điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do staphylocoque, nên nó có thể được xét đến trong điều trị các bệnh này khi pécicilline hoặc các dược phẩm ít độc hơn không được phép sử dụng và khi các thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn cùng với các chẩn đoán lâm sàng cho phép. Netromycin cũng được xét đến trong các trường hợp nhiễm nhiều loại vi khuẩn do các chủng nhạy cảm của staphylocoque và vi khuẩn gram âm.

Netromycin IM/IV được chỉ định với một liều duy nhất trong điều trị nhiễm trùng lậu cầu cấp tính không biến chứng ở phái nam (niệu đạo, trực tràng) và ở phái nữ (niệu đạo, cổ tử cung, trực tràng) trong trường hợp không suy thận.

Trong phẫu thuật, Netromycin IM/IV có thể được dùng trong tiền phẫu và tiếp tục khi hậu phẫu để trị liệu các bệnh nghi ngờ hoặc gây ra do các vi khuẩn nhạy cảm.

Netromycin IM/IV có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm gây ra bởi các vi khuẩn đề kháng với các aminoglycoside khác như kanamycine, gentamicine, tobramycine, sisomicine và amikacine.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm hoặc các phản ứng độc hại nghiêm trọng với netilmicin hay với các aminoglycoside khác.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân điều trị với các aminoglycoside phải được theo dõi cẩn thận về lâm sàng vì độc tính liên quan đến việc sử dụng chúng. Netilmicin gây độc tính thấp trên thận. Tuy vậy, như với tất cả thuốc họ aminoglycoside khác, nên kiểm tra chức năng thận trong suốt thời gian trị liệu. Ở bệnh nhân suy thận, bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc với liều cao hoặc điều trị kéo dài và ở những người lớn tuổi, nguy cơ thuốc gây độc tính trên thận cao hơn so với ở người bình thường.

Mặc dù độc tính trên tai của netilmicin không thường xuyên và biểu hiện nhẹ hơn so với các aminoglycoside khác, cũng có thể xảy ra giảm thính lực và rối loạn chức năng tiền đình, chủ yếu ở những bệnh nhân có tổn thương thận từ trước và những bệnh nhân có chức năng thận bình thường được điều trị với liều cao hơn và/hoặc thời gian điều trị lâu hơn mức độ thông thường khuyến dùng.

Nên khảo sát chức năng thận và dây thần kinh số 8 trong khi điều trị, đặc biệt ở các bệnh nhân đã có hoặc nghi ngờ bị giảm chức năng thận thì nên khảo sát thêm lúc bắt đầu điều trị. Nên khảo sát nước tiểu để xác định sự giảm tỉ trọng đặc hiệu, tăng bài tiết protéine và có sự hiện diện của tế bào hoặc các trụ niệu.

Nên kiểm tra định kỳ BUN, créatinine huyết thanh hay thanh thải créatinine. Khi có thể, khuyến nên làm thính lực đồ định kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ tai biến cao. Cần chỉnh liều hoặc ngưng dùng thuốc nếu có các bằng chứng độc tính trên tai và trên thận. Như với các aminoglycoside khác hoặc những trường hợp hiếm gặp, sự thay đổi chức năng thận và dây thần kinh số 8 có thể không xuất hiện cho đến sau khi điều trị hoàn toàn.

Nên xác định nồng độ aminoglycoside trong huyết thanh để bảo đảm rằng thuốc đạt được nồng độ thích đáng và tránh ngưỡng độc hại. Khi khảo sát nồng độ tối đa netilmicin, nên tránh dùng kéo dài các nồng độ trên 16 mg/ml. Nồng độ tối đa và/hoặc tối thiểu trong huyết thanh của aminoglycoside quá lớn có thể làm tăng độc tính trên thận và dây thần kinh số 8. Nồng độ tối thiểu (ngay trước khi dùng liều kế tiếp) thường sẽ ở trong khoảng 0,5-2 mg/ml với liều khuyến cáo sử dụng. Nên tránh các nồng độ tối thiểu trên 4 mg/ml.

Ở bệnh nhân bị phồng diện rộng, dược động của thuốc bị biến đổi có thể dẫn đến sự giảm các nồng độ aminoglycoside trong huyết thanh. Việc đo nồng độ netilmicin trong huyết thanh đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân này để làm cơ sở điều chỉnh liều.

Các kháng sinh có độc tính trên thần kinh hay thận có thể được hấp thu đáng kể từ bề mặt cơ thể sau khi thoa hoặc đắp tại chỗ. Nên lưu ý khả năng độc hại của các kháng sinh này khi điều trị bằng cách này.

Gia tăng độc tính trên thận được ghi nhận sau khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycoside và céphalosporine.

Mặc dù sự ức chế thần kinh-cơ và liệt hô hấp chưa là vấn đề được đặt ra qua các thử nghiệm lâm sàng, hiện tượng này đã được ghi nhận ở thú được cho dùng netilmicin với liều cao hơn đáng kể so với liều dùng trên lâm sàng, do đó, nên xem xét khả năng này xảy ra ở người, nhất là khi sử dụng aminoglycoside ở bệnh nhân dùng thuốc gây mê, các chất gây ức chế thần kinh-cơ (như succinyl choline, tubocurarine hay decamethonium) hoặc tiêm truyền lượng lớn citrate chống đông máu. Nếu có hiện tượng nghẽn thần kinh cơ, có thể dùng muối calcium để phục hồi.

Nên sử dụng thận trọng các aminoglycoside ở bệnh nhân bị rối loạn thần kinh-cơ, như chứng nhược cơ nặng hay ngộ độc Clostridium botulinum ở trẻ em hoặc bệnh Parkinson, vì các thuốc

này trên lý thuyết làm nặng thêm sự nhược cơ do tác dụng giống curare ở chỗ nổi thần kinh-cơ. Ở bệnh nhân lớn tuổi, chức năng thận có thể suy giảm mà không phát hiện được rõ ràng qua các xét nghiệm thường quy như BUN hoặc créatinine huyết thanh. Sự xác định hệ số thanh thải créatinine có thể hữu ích hơn. Cũng như các aminoglycoside khác, kiểm soát chức năng thận khi điều trị với netilmicin đặc biệt quan trọng ở các bệnh nhân này.

Hội chứng giống Fanconi, với nhiễm toan chuyển hóa và có acide amine niệu được báo cáo ở một số trường hợp người lớn và trẻ em được điều trị với netilmicin sulfate.

Đã chứng minh được tính dị ứng chéo giữa các aminoglycoside.

Bệnh nhân phải được cung cấp nước đầy đủ trong quá trình điều trị.

In vitro, trộn lẫn một kháng sinh họ aminoglycoside với các loại bêta-lactam (pénicilline hoặc céphalosporine) gây mất hoạt tính lẫn nhau một cách đáng kể. Ngay cả khi 1 aminoglycoside và 1 kháng sinh loại pénicilline được sử dụng riêng rẽ bằng các con đường khác nhau, cũng có báo cáo về giảm thời gian bán hủy trong huyết thanh của aminoglycoside hoặc nồng độ aminoglycoside trong huyết thanh ở các bệnh nhân bị giảm chức năng thận và ở một số bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Thông thường, tác dụng mất hoạt tính như thế của aminoglycoside chỉ có ý nghĩa về lâm sàng trên những bệnh nhân suy thận trầm trọng.

Việc trị liệu bằng netilmicin có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của các vi khuẩn không nhạy cảm. Nếu xảy ra trường hợp này, phải dùng các trị liệu thích hợp.

Thuốc tiêm Nétromycine có chứa métabisulfite Na và sulfite Na ; các chất này có thể gây ra các phản ứng dị ứng bao gồm các triệu chứng phản vệ và nguy hiểm đến tính mạng hoặc các cơn suyễn không trầm trọng ở một vài đối tượng nhạy cảm. Tính nhạy cảm với sulfite thường xuyên được nhận thấy ở người bị suyễn hơn là ở người không bị suyễn.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Việc an toàn khi sử dụng thuốc ở thai phụ chưa được làm rõ. Các nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú cho thấy có 1 lượng nhỏ netilmicin được bài tiết qua sữa mẹ. Do khả năng của các tác dụng ngoại ý này nên ngưng cho con bú hoặc ngưng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nên tránh sử dụng tại chỗ hay sử dụng toàn thân cùng lúc và/hoặc liên tiếp với các dược phẩm có khả năng gây độc tính trên thận và/hoặc trên thần kinh như cisplatine, bacitracine, polymyxine B, colistine, cephaloridine, amphotéricine B, kanamycine, acyclovir, gentamicine, amikacine, sisomicine, tobramycine, neomycine, streptomycine, paromomycine, viomycine và vancomycine. Nguy cơ thể hiện độc tính có thể cao hơn ở bệnh nhân lớn tuổi và cơ thể bị mất nước.

Nên tránh sử dụng đồng thời netilmicin với các thuốc có tác dụng lợi tiểu mạnh, như acide éthacrynique hoặc furosémide, vì bản thân các thuốc lợi tiểu này có thể gây độc tính trên tai. Hơn nữa, khi dùng đường tĩnh mạch, các thuốc lợi tiểu có thể làm tăng độc tính của các aminoglycoside do làm biến đổi nồng độ kháng sinh trong huyết thanh và trong mô.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Độc tính trên thận : hiếm và thường là nhẹ được báo cáo xuất hiện sau khi dùng netilmicin. Ở người lớn tuổi, bệnh nhân có tiền sử suy thận hoặc được điều trị với lượng lớn hơn yêu cầu, độc tính xảy ra thường hơn và hầu hết là có thể phục hồi.

Độc tính trên thần kinh : không giống các aminoglycoside khác, dung dịch tiêm Netromycin có độc tính trên tiền đình và trên ốc tai rất thấp. Có thể có thiếu năng tiền đình thoáng qua do cơ chế bù trừ. Thiếu năng ốc tai hiếm gặp thì thường là không thể phục hồi. Tác dụng ngoại ý lên cả tiền đình và các nhánh nghe của dây thần kinh số 8 xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân suy thận và dùng liều cao và/hoặc điều trị kéo dài. Một số triệu chứng xảy ra gồm : choáng váng, chóng mặt, ù tai, mất thính lực. Mất thính lực thường biểu hiện bằng sự giảm nghe âm có âm sắc cao. Các yếu tố khác cũng có thể tăng nguy cơ gây độc tính trên tai của aminoglycoside. Nguy cơ độc tính thấp trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không được chỉ định dùng dung dịch tiêm Netromycin với liều cao hơn hoặc thời gian dài hơn liều khuyến dùng.

Một số bệnh nhân đã có tiền sử bị độc tính trên thần kinh với các aminoglycoside khác được điều trị một cách an toàn với dung dịch tiêm Netromycin IM/IV.

Các tác dụng ngoại ý khác hiếm xảy ra được ghi nhận với netilmicin bao gồm : nhức đầu, khó chịu, rối loạn thị giác, mất khả năng định hướng, tim đập nhanh, hạ huyết áp, đánh trống ngực, dị cảm, phát ban, ớn lạnh, sốt, giữ nước, nôn mửa và tiêu chảy. Rất hiếm khi có báo cáo xuất hiện phản vệ.

Các bất thường trong những nghiên cứu cận lâm sàng liên quan đến netilmicin bao gồm : tăng đường huyết ; tăng phosphatase kiềm ; tăng SGOT hay SGPT ; bilirubine ; tăng kali ; các nghiên cứu chức năng gan bất thường khác ; giảm hémoglobine, bạch cầu và tiểu cầu ; tăng bạch cầu ưa acide, thiếu máu và tăng thời gian prothrombine.

Nói chung, dung nạp tại chỗ của Netromycin thường là tốt, tuy nhiên đôi khi có hiện tượng đau ở nơi chích hay phản ứng tại chỗ. So sánh sự chọn lọc lâm sàng ngẫu nhiên giữa netilmicin và amikacine thì khi tiêm bắp netilmicin gây đau ít hơn một cách đáng kể so với amikacine.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo dùng là như nhau ở đường tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch.

Nên theo dõi trọng lượng cơ thể của bệnh nhân trước khi điều trị để tính toán liều lượng cho đúng. Ở người béo phì nên tính toán liều aminoglycoside theo ước lượng trọng lượng không có mỡ.

Không nên trộn lẫn Netromycin IM/IV với các thuốc khác mà phải dùng riêng rẽ theo đường dùng và phác đồ được khuyến cáo.

Cần đo nồng độ tối đa và tối thiểu của netilmicin trong huyết thanh để chắc rằng thuốc được dùng đủ không vượt quá nồng độ cần thiết. Khi dùng Netromycin IM/IV mỗi ngày trong 2 hay 3 ngày, nồng độ tối đa được đo trong 30 phút đến 1 giờ sau khi uống cần trong khoảng 4-12 mg/ml ; nên điều chỉnh liều để tránh nồng độ tối đa trong huyết thanh kéo dài trên 16 mg/ml.

Nên tránh nồng độ tối thiểu đo trước khi uống liều kế tiếp cao hơn 4 mg/ml. Khi dùng Netromycin IM/IV một liều duy nhất mỗi ngày, có thể dự đoán nồng độ đỉnh trong khoảng 20-30 mg/ml.

Thời gian trị liệu thông thường cho mọi bệnh nhân là từ 7-14 ngày. Trong các trường hợp nhiễm trùng có biến chứng, cần điều trị lâu dài hơn. Mặc dù các đợt điều trị kéo dài của netilmicin được dung nạp tốt, việc kiểm tra chức năng thận, thính giác, thị giác và tiền đình cho bệnh nhân được điều trị quá khoảng thời gian thông thường là rất quan trọng. Liều nên được giảm khi biểu hiện lâm sàng cho phép.

Đường tiêm bắp :

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường :

Người lớn : trường hợp nhiễm trùng đường tiểu hoặc nhiễm trùng toàn thân không trầm trọng ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, liều dùng là 4-6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần bằng nhau cách mỗi 8 giờ, hoặc chia làm 2 lần bằng nhau cách mỗi 12 giờ hoặc dùng mỗi ngày 1 lần. Nói chung, với khoảng liều lượng này, dùng liều thấp hơn trong trường hợp nhiễm trùng đường tiểu và cao hơn trong các bệnh nhiễm toàn thân. Với cả hai công dụng, liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh và tình trạng của bệnh nhân. Ở người lớn cân nặng từ 40-60 kg : có thể dùng 100 mg mỗi 12 giờ. Ở người lớn với thể trọng nặng hơn hay nhẹ hơn khoảng trọng lượng nêu trên, liều dùng nên được tính bằng mg/kg của trọng lượng cơ thể không tính mỡ.

Ở bệnh nhân nhiễm trùng nặng : dùng 7,5 mg/kg/ngày chia làm 3 liều bằng nhau cách mỗi 8 giờ. Liều này nên giảm còn 6 mg/kg/ngày hoặc ít hơn ngay khi biểu hiện lâm sàng cho phép, thường trong khoảng 48 giờ.

Trẻ em : 6-7,5 mg/kg/ngày (dùng 2-2,5 mg/kg cách mỗi 8 giờ)

Trẻ sơ sinh và mới sinh trên 1 tuần : 7,5-9 mg/kg/ngày (dùng 2,5-3 mg/kg cách mỗi 8 giờ)

Trẻ sinh thiếu tháng hoặc mới sinh 1 tuần hay dưới 1 tuần : 6 mg/kg/ngày (3 mg/kg dùng cách mỗi 12 giờ)

Bệnh nhân suy thận :

Liều phải được điều chỉnh ở các bệnh nhân bị suy thận. Khi có thể, nên kiểm tra nồng độ netilmicin trong huyết thanh. Lịch dùng thuốc không nhất thiết theo chỉ định cứng nhắc nhưng được nêu ra như một hướng dẫn về liều lượng khi sự đo lường netilmicin trong huyết thanh không thể thực hiện được. Nếu không có định lượng huyết thanh và chức năng thận ổn định, hệ số thanh thải creatinine và creatinine huyết thanh là các chỉ dẫn có giá trị nhất về mức độ thiếu năng thận để hướng dẫn việc điều chỉnh liều lượng.

Chế độ điều trị thay đổi về khoảng cách dùng liều : có thể điều chỉnh bằng cách gia tăng khoảng thời gian giữa các liều được dùng thông thường. Vì nồng độ creatinine trong huyết thanh có tương quan lớn với thời gian bán hủy của netilmicin trong huyết thanh, xét nghiệm này có thể hướng dẫn cho việc điều chỉnh khoảng cách thời gian giữa các liều. Khoảng cách thời gian giữa



các lần dùng thuốc (tính bằng giờ) có thể được ước lượng bằng cách nhân mức créatinine trong huyết thanh (tính bằng mg/100ml) với 8. Thí dụ : một bệnh nhân cân nặng 60 kg với mức créatinine trong huyết thanh là 3 mg/100 ml có thể dùng 120 mg (2 mg/kg) cách 24 giờ (3 x 8). Chế độ điều trị thay đổi về liều lượng : Ở các bệnh nhân nhiễm trùng toàn thân nặng hoặc suy thận, kháng sinh có thể dùng với khoảng cách thời gian ngắn hơn nhưng liều giảm đi. Ở các bệnh nhân này, nên đo nồng độ netilmicin trong huyết thanh.

Các phương pháp đề xuất :

Sau liều khởi đầu hoặc liều tấn công thông thường, một hướng dẫn sơ bộ để xác định việc giảm liều ở cách khoảng 8 giờ là chia liều yêu cầu thông thường với mức créatinine trong huyết thanh. Thí dụ : sau liều khởi đầu 120 mg (2 mg/kg), 1 bệnh nhân cân nặng 60 kg với mức créatinine trong huyết thanh là 3 mg/100 ml sẽ được cho dùng 40 mg mỗi 8 giờ (120 / 3). Nếu biết hệ số thanh thải créatinine, liều duy trì được dùng mỗi 8 giờ có thể tính bằng công thức sau :

Liều duy trì mỗi 8 giờ = Liều duy trì thông thường x  $C_{cr}$  ghi nhận /  $C_{cr}$  bình thường

$C_{cr}$  = Hệ số thanh thải créatinine (ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>)

Liều khởi đầu hay tiếp theo giống nhau ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem bảng)  
 Hướng dẫn chỉnh liều lượng ở bệnh nhân thiếu năng thận (liều cách 8 giờ sau liều khởi đầu bình thường).

Créatinine huyết thanh (mg/100 ml)	Hệ số thanh thải créatinine phỏng định (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> )	% của liều thông thường
<= 1.0	100	100
1,1-1,3	70-100	80
1,4-1,6	55-70	65
1,7-1,9	45-55	55
2,0-2,2	40-45	50
2,3-2,5	35-40	40
2,6-3,0	30-35	35
3,1-3,5	25-30	30
3,6-4,0	20-25	25

4,1-5,1	15-20	20
5,2-6,6	10-15	15
6,7-8,0	10	10

Phác đồ được nêu như một hướng dẫn liều lượng khi việc đo mức creatinine trong huyết thanh không thực hiện được. Sự suy giảm hoạt động chức năng thận có thể đòi hỏi giảm liều nhiều hơn so với liều được nêu ra cho bệnh nhân có tình trạng suy thận ổn định.

Đường tiêm tĩnh mạch : Netilmicin hữu hiệu trong điều trị bệnh nhân bị nhiễm trùng máu hoặc bị sốc. Việc sử dụng thuốc bằng đường tiêm tĩnh mạch cũng được ưa chuộng ở các bệnh nhân suy tim sung huyết, rối loạn về máu, bồng nặng hoặc bị giảm trọng lượng cơ.

Dùng đường tiêm tĩnh mạch ở người lớn, 1 liều duy nhất có thể được pha loãng trong 50-200 ml dung dịch muối đẳng trương hay dung dịch vô trùng Dextrose 5% ; ở trẻ sơ sinh và trẻ em, thể tích chất pha loãng nên tùy thuộc nhu cầu nước của bệnh nhân. Dung dịch có thể được tiêm truyền trên khoảng thời gian từ nửa giờ đến 2 giờ. Trong một số trường hợp, có thể tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc bơm chậm vào ống truyền tĩnh mạch trong khoảng 3-5 phút.

Về lý tính, Netromycin IM/IV tương hợp với các dung dịch pha tiêm được kể dưới đây và không mất tác dụng ở nồng độ 3 mg/ml (về cơ bản) khi giữ ở nhiệt độ phòng hay nhiệt độ lạnh trên 7 ngày :

Nước pha tiêm tiệt khuẩn ; dung dịch muối tiêu chuẩn ; dung dịch tiêm NaCl ; Dextrose 5% trong nước ; Dextrose 5% với dung dịch điện giải số 48 ; Dextrose 5% với dung dịch điện giải số 75 ; Dextrose 5% và dung dịch tiêm NaCl 0,9% ; dung dịch tiêm Dextrose 50% ; dung dịch tiêm sodium bicarbonate 5% ; 6% Dextran 75 trong Dextrose 5% ; 10% Dextran 40 ; Dextrose 10% trong nước ; dung dịch tiêm Ringer ; dung dịch tiêm Lactated Ringer ; dung dịch tiêm Lactate Ringer với Dextrose 5% ; Isolyte P<sup>\*</sup> với Dextrose 5% ; Isolyte M<sup>\*</sup> với Dextrose 5% ; Isolyte E<sup>\*</sup> với Dextrose 5% ; dung dịch tiêm Osmitol 10 và 20% ; dung dịch tiêm Plasma-lyte M Dextrose 5% ; dung dịch tiêm Plasma-lyte 148 ; Plasma-lyte 56 với Dextrose 5% ; Plasma - Lyte 148 với Dextrose 5% ; Ionosol B trong D5-W ; Ionosol T trong Dextrose 5% ; 10% Travert<sup>+</sup> với dung dịch điện giải số 2 ; 10% Travert<sup>+</sup> với dung dịch điện giải số 3 ; 10% Gentrin<sup>\*</sup> 40 và Dextrose 5% ; Dextrose 5% trong Polysal<sup>++</sup> ; 5% dung dịch tiêm Amigen hoặc dung dịch tiêm Amigen 5% với Dextrose 5% ; Normosol-R ; Polysal ; dung dịch tiêm Aminosol 5% ; dung dịch tiêm Fre-amine II 8,5% ; dung dịch tiêm Fructose 10% ; và Rheomacrodex 10% trong Dextrose 5%.

(\*) : Nhãn hiệu thương mại của Viện bào chế McGaw.

(<sup>+</sup>) : Nhãn hiệu thương mại của Viện bào chế Baxter-Travenol, Inc.

(<sup>++</sup>) : Nhãn hiệu thương mại của Viện bào chế Cutter, Inc.

Điều trị theo các chế độ liều lượng đặc biệt : bệnh lậu ở phái nam và ở phái nữ: Tiêm bắp một

liều duy nhất 300 mg Netromycin. Nên tiêm sâu vào phần tư trên ngoài của mông (100 mg/ml) với nửa liều ở mỗi bên mông. Khuyến cáo điều chỉnh liều dựa trên thể trọng không tính mỡ đối với bệnh nhân nhỏ người hay to béo.

Các nhiễm trùng đường tiết niệu : nhiễm trùng tiết niệu không biến chứng, đặc biệt trong trường hợp mạn tính và tái phát và không có thiếu năng thận, bệnh nhân được điều trị với liều 3 mg/kg, tương ứng với 150-200 mg, tiêm bắp mỗi ngày một liều trong 7-10 ngày.

Thẩm phân lọc máu : ở người lớn suy thận chịu sự thẩm phân lọc máu, lượng netilmicin rút ra từ máu có thể thay đổi tùy thuộc nhiều yếu tố, bao gồm phương pháp thẩm phân đã được sử dụng. Một sự thẩm phân lọc máu trong 8 giờ có thể làm giảm nồng độ netilmicin trong huyết thanh khoảng 63%. Thẩm phân ngắn hơn sẽ loại trừ được ít thuốc hơn. Liều khuyến cáo dùng sau mỗi lần thẩm phân là 2 mg/kg.

Trẻ em : dùng 2-2,5 mg/kg/ngày, tùy thuộc vào tính trầm trọng của nhiễm trùng.

Điều trị phối hợp : không nên giảm liều netilmicin khi phối hợp với các kháng sinh khác ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc suy yếu.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều hay phản ứng độc hại, sự thẩm phân lọc máu hay phúc mạc sẽ giúp loại netilmicin ra khỏi máu. Tuy nhiên, tỷ lệ loại netilmicin bằng đường thẩm phân phúc mạc thì thấp hơn. Các biện pháp này đặc biệt quan trọng đối với trường hợp bệnh nhân bị suy thận.

## **356. NEUPOGEN**

HOFFMANN - LA ROCHE

dung dịch tiêm dưới da và tiêm truyền tĩnh mạch 30 MUI/ml : hộp 5 lọ 1 ml.

dung dịch tiêm dưới da và tiêm truyền tĩnh mạch 48 MUI/1,6 ml : hộp 5 lọ 1,6 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Filgrastime	30 MUI

cho 1 lọ	
Filgrastime	48 MUI

## **TÍNH CHẤT**

- Mô tả :

Filgrastime là một protéine tinh chế không glycosyl hóa, chứa 175 acide amine. Filgrastime được sản xuất từ vi khuẩn E. coli đã có gắn thêm gene sản xuất G-CSF. Tá dược : đệm acétate natri (pH 4,0), Mannitol, Polysorbate 80 và nước để pha tiêm.

Tác dụng : Yếu tố kích thích tăng trưởng quá trình tạo máu.

- Tác động dược học :

G-CSF người là một glycoprotéine điều hòa sự sản xuất và phóng thích các bạch cầu đa nhân trung tính có chức năng từ tủy xương. Neupogen có chứa G-CSF tái tổ hợp làm gia tăng rõ rệt số bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi trong vòng 24 giờ, kèm theo làm tăng nhẹ bạch cầu đơn nhân.

Ở liều điều trị, việc tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính phụ thuộc vào liều lượng. Bạch cầu đa nhân trung tính được tạo ra trong cơ thể người khi đáp ứng với Neupogen có chức năng bình thường hoặc tăng chức năng, được chứng minh bằng các xét nghiệm chức năng thực bào và hóa ứng động. Sau khi ngưng điều trị Neupogen, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu giảm đi 50% trong vòng 1-2 ngày và trở về mức bình thường trong vòng 1-7 ngày.

Điều trị bằng Neupogen làm giảm đáng kể tần suất, mức độ nặng và thời gian của giảm bạch cầu và giảm bạch cầu có sốt, thường thấy ở những bệnh nhân sau hóa trị liệu độc tế bào. Bệnh nhân điều trị bằng Neupogen và hóa trị liệu độc tế bào có thời gian nằm viện ít hơn và ít sử dụng kháng sinh hơn so với những bệnh nhân chỉ sử dụng đơn thuần hóa trị độc tế bào.

- Tác động dược động học :

Có sự tương quan tuyến tính tỉ lệ thuận giữa liều lượng và nồng độ trong huyết thanh của G-CSF dù tiêm dưới da hay truyền tĩnh mạch. Sau một liều duy nhất Filgrastim khoảng 1,7-69mg/kg (truyền tĩnh mạch ngắn trong vòng 30 phút) nồng độ đỉnh của G-CSF dao động từ 5-1840 ng/ml. Sau khi tiêm dưới da ở liều đề nghị, nồng độ đỉnh trong huyết thanh lên đến 118 ng/ml và được duy trì trên 10 ng/ml trong 8-16 giờ. Thể tích phân phối trong máu vào khoảng 150 ml/kg.

Thời gian bán hủy trung bình trong huyết thanh của G-CSF vào khoảng 3,5 giờ, với độ thanh thải vào khoảng 0,6 ml/phút/kg.

Ở những bệnh nhân hồi phục sau ghép tủy tự thân, truyền liên tục Neupogen trong thời gian 28 ngày không gây ra tích tụ thuốc.

G-CSF là chữ rút gọn của Non-glycosylated Recombinant Human Methionyl Granulocyte-Colony Stimulating Factor.

## **CHỈ ĐỊNH**

Neupogen được chỉ định để rút ngắn thời gian bị giảm bạch cầu nặng và các biến chứng của nó ở các bệnh nhân :

Được dùng hóa trị liệu độc tế bào, là những loại thường gây ra giảm bạch cầu đa nhân trung tính có sốt.

Được điều trị ức chế tủy chuẩn bị cho ghép tủy.

Dùng lâu dài Neupogen làm tăng số bạch cầu đa nhân trung tính, làm giảm tần suất cũng như thời gian các giai đoạn nhiễm trùng trên các bệnh nhân bị :

- Giảm bạch cầu đa nhân trung tính bẩm sinh.
- Giảm bạch cầu chu kỳ.
- Giảm bạch cầu vô căn, có số bạch cầu đa nhân trung tính  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  và có tiền sử nhiễm trùng nặng hoặc tái phát.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Neupogen không nên dùng ở những bệnh nhân bị dị ứng với sản phẩm hoặc những thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tăng sinh tế bào ác tính : G-CSF có thể thúc đẩy sự tăng trưởng các tế bào tủy in vitro và tác dụng tương tự trên một số tế bào ngoài tủy in vitro.

Tính an toàn và hiệu quả của Neupogen ở những bệnh nhân loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy hoặc bệnh bạch cầu mạn dòng tủy chưa được xác định. Do đó, vì khả năng tăng trưởng các khối u, cần thận trọng khi dùng Neupogen trên bất kỳ bệnh lý ác tính nào có liên quan đến tế bào tủy.

Thử nghiệm lâm sàng về khả năng Neupogen ảnh hưởng lên sự phát triển của hội chứng loạn sản tủy thành bệnh bạch cầu cấp dòng tủy còn chưa được thực hiện. Do đó, cần thận trọng khi dùng Neupogen trong bất kỳ tình huống nào của bệnh lý tiền ác tính của tủy xương.

Tăng bạch cầu : số bạch cầu  $> 100 \times 10^9$  đã được ghi nhận không quá 5% số bệnh nhân điều trị bằng Neupogen ở liều trên 0,3 MUI/kg/ngày (3mg/kg/ngày). Không ghi nhận có tác dụng phụ nào liên quan trực tiếp đến mức tăng bạch cầu này. Tuy nhiên trên quan điểm nguy cơ do tăng bạch cầu nặng có thể xảy ra, nên theo dõi đếm bạch cầu đều đặn trong quá trình điều trị Neupogen. Nếu bạch cầu trên  $50 \times 10^9/l$  sau giai đoạn giảm bạch cầu đa nhân trung tính tối đa, thì nên ngưng ngay Neupogen.

Các nguy cơ đi kèm với việc tăng liều hóa trị : cần thận trọng đặc biệt khi điều trị hóa chất liều cao, bởi vì chưa chắc chắn có cải thiện trong khi liều mạnh thuốc hóa trị có thể làm tăng độc tính gồm tác động lên tim, phổi, thần kinh và da (xin tham khảo thông tin hướng dẫn sử dụng các thuốc hóa trị được dùng).

Điều trị Neupogen không loại trừ giảm tiểu cầu và thiếu máu do hóa trị liệu ức chế tủy. Bởi vì khi cho hóa trị liều cao (chẳng hạn dùng đủ liều trong phác đồ trị liệu), bệnh nhân có thể có nguy cơ cao giảm tiểu cầu và thiếu máu. Nên theo dõi đếm tiểu cầu và đo dung tích hồng cầu đều đặn. Cần chăm sóc đặc biệt khi dùng đơn hóa trị hay hóa trị phối hợp những tác nhân có thể gây giảm tiểu cầu nặng.

Theo dõi mật độ của xương nên thực hiện ở những bệnh nhân có bệnh lý xương gây loãng xương và được điều trị Neupogen liên tục trên 6 tháng. Chưa có các nghiên cứu về Neupogen trên những bệnh nhân có giảm nặng chức năng gan, thận, và do đó không nên chỉ định Neupogen cho những bệnh nhân này.

Tác dụng của Neupogen ở những bệnh nhân bị giảm đáng kể các tế bào đầu dòng tủy xương chưa được nghiên cứu.

Neupogen đầu tiên sẽ tác động lên các tế bào đầu dòng của bạch cầu đa nhân trung tính, qua đó làm tăng số bạch cầu đa nhân trung tính. Do đó ở những bệnh nhân bị giảm các tế bào đầu dòng (chẳng hạn những người được điều trị bằng xạ trị hay hóa trị diện rộng) đáp ứng tăng bạch cầu đa nhân trung tính có thể bị giảm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tính an toàn của Neupogen chưa được xác định ở phụ nữ có thai. Chưa có bằng chứng về Neupogen gây quái thai ở chuột và thỏ. Tăng tần suất mất phôi đã được quan sát thấy ở thỏ, nhưng không có dị dạng thai nào được báo cáo.

Ở phụ nữ có thai khả năng nguy cơ lên thai khi dùng Neupogen phải được cân nhắc tùy theo lợi ích của việc điều trị.

Chưa rõ Neupogen có được bài tiết qua sữa người hay không. Neupogen không được khuyến cáo ở những phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tính an toàn và hiệu quả của Neupogen cho cùng một ngày với hóa trị độc tế bào ức chế tủy chưa được xác định. Vì tính nhạy cảm của các tế bào tủy phân chia nhanh với thuốc hóa trị độc tế bào ức chế tủy, không nên sử dụng Neupogen trong giai đoạn từ 24 giờ trước đến 24 giờ sau khi hóa trị. Chưa có các thử nghiệm lâm sàng thăm dò tương tác có thể có giữa Neupogen với các yếu tố tăng trưởng tạo máu và các cytokine khác.

Bất tương hợp chủ yếu : Neupogen không nên hòa loãng với dung dịch nước muối. Về tính tương hợp của Neupogen với các chất liệu plastic sau khi pha loãng để truyền, xin xem phương pháp dùng thuốc trong phần liều lượng và cách dùng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng Neupogen ở liều đề nghị thường gây ra đau cơ xương. Triệu chứng này thường từ nhẹ đến trung bình nhưng đôi khi nặng, và thường được kiểm soát bằng các thuốc giảm đau tiêu chuẩn.

Các tác dụng phụ ít gặp hơn gồm bất thường bài niệu (chủ yếu là khó tiểu nhẹ đến trung bình). Đôi khi có giảm huyết áp thoáng qua, không cần điều trị lâm sàng.

Tăng lactate dehydrogenase, phosphatase kiềm, acide urique máu và gamma glutamyl transpeptidase có thể xảy ra nhưng thường từ nhẹ đến trung bình, phụ thuộc liều lượng và có thể phục hồi.

Số bạch cầu trên  $100 \times 10^9$  xảy ra ở khoảng 5% số bệnh nhân điều trị Neupogen ở liều  $> 0,3$

MUI/kg/ngày (3mg/kg/ngày). Tuy nhiên không ghi nhận tác dụng bất lợi nào liên quan trực tiếp đến mức độ tăng bạch cầu này.

Trên các thử nghiệm lâm sàng, Neupogen không làm tăng tỉ lệ các tác dụng phụ của hóa trị liệu độc tế bào. Các tác dụng phụ xảy ra ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng Neupogen kết hợp hóa trị và nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược (placebo) kết hợp hóa trị có suất độ bằng nhau, bao gồm buồn nôn và nôn, rụng tóc, tiêu chảy, mệt mỏi, chán ăn, viêm niêm mạc, nhức đầu, ho, đỏ da, đau ngực, yếu cơ toàn thân, đau họng, táo bón và đau không đặc hiệu. Các rối loạn mạch máu (chẳng hạn bệnh tắc tĩnh mạch và những rối loạn thể tích dịch) đôi khi xuất hiện ở những bệnh nhân được điều trị hóa chất liều cao sau đó được ghép tủy tự thân. Mối liên hệ nhân quả với Neupogen chưa được xác định.

Trong các nghiên cứu độc tính học ở động vật, xuất huyết nội sọ bất phục hồi có thể thấy ở khi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ở những bệnh nhân đã hóa trị liệu vì một bệnh ác tính không do tủy, liều khuyến cáo của Neupogen là 0,5 MUI (5mg/kg tương ứng với 16,6 ml dung dịch tiêm) tiêm một lần trong ngày. Với một bệnh nhân 60 kg cần dùng 1 lọ Neupogen 30 MUI. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị độc tế bào và ghép tủy tự thân, liều khởi đầu của Neupogen được đề nghị là 1 MUI (10 mg/kg/ngày) truyền dưới da liên tục trong 24 giờ hoặc 1 MUI (10 mg/kg/ngày) truyền tĩnh mạch liên tục trong 30 phút hoặc trong 24 giờ. Neupogen phải được pha loãng trong 20 ml dịch truyền glucose 5% (xem phần hướng dẫn pha loãng).

Khi đã qua ngưỡng giảm bạch cầu thấp nhất, liều lượng hàng ngày của Neupogen nên được điều chỉnh theo đáp ứng của bạch cầu đa nhân trung tính như bảng sau :

Số bạch cầu đa nhân trung tính	Điều chỉnh liều Neupogen
$> 1,0 \times 10^9/l$ trong 3 ngày liên tiếp	Giảm đến 0,5 MUI (5 mg)/kg/ngày (tương ứng với 16,6 ml dung dịch tiêm/kg)
Sau đó nếu số lượng tuyệt đối của bạch cầu đa nhân trung tính vẫn giữ $> 1,0 \times 10^9/l$ trong 3 ngày liên tiếp nữa	Ngưng Neupogen
Nếu số lượng tuyệt đối của bạch cầu đa nhân trung tính giảm $< 1,0 \times 10^9/l$ trong quá trình điều trị, liều Neupogen nên tăng lên trở lại theo từng bước như trên.	

Neupogen đã được chứng minh có hiệu quả và dung nạp tốt khi điều trị như trên với liều lên đến 7,0 MUI (70 mg)/kg/ngày.

Các thử nghiệm lâm sàng với Neupogen bao gồm cả một số lượng nhỏ những bệnh nhân lớn tuổi, nhưng do các nghiên cứu đặc biệt không được làm trên nhóm bệnh nhân này nên liều lượng đề nghị cho nhóm người lớn tuổi này chưa được xác định.

Ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu nặng mãn tính :

Liều khởi đầu :

Giảm bạch cầu bẩm sinh : 1,2 MUI (12 mg)/ngày, chia làm một hoặc nhiều lần.

Giảm bạch cầu tự phát hoặc có chu kỳ : 0,5 MUI (5 mg)/kg/ngày, chia làm một hoặc nhiều lần.

Điều chỉnh liều :

Liều phải được xác định cho từng bệnh nhân và đảm bảo duy trì số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tối thiểu là  $1,5 \times 10^9/l$ .

Dùng liều hàng ngày trong thời gian dài được chỉ định để đạt được số lượng bạch cầu đa nhân trung tính ở mức cần thiết. Có thể tăng liều gấp đi nếu sau 2 tuần điều trị mà số lượng bạch cầu đa nhân trung tính vẫn không đạt đến  $1,5 \times 10^9$ , và phải giảm nửa liều nếu số lượng bạch cầu hạt tăng quá  $10 \times 10^9/l$ . Cần phải tăng nhanh liều ở những bệnh nhân có những nhiễm trùng nặng. Chỉ dùng những liều vượt quá 14,5 MUI (145 mg/kg/ngày) khi đã biết chắc chắn rằng bệnh nhân có thể dung nạp được.

**Cách dùng :** Neupogen có thể đưa vào cơ thể bằng đường truyền dưới da hoặc truyền tĩnh mạch trong thời gian ngắn, pha loãng trong Glucose 5% truyền trên 30 phút (xem hướng dẫn pha thuốc). Liều đầu tiên của Neupogen không nên cho sớm hơn 24 giờ sau khi kết thúc hóa trị độc tế bào.

Liều hàng ngày của Neupogen nên được tiếp tục cho đến khi qua được giai đoạn giảm bạch cầu đa nhân trung tính thấp nhất, và số bạch cầu đa nhân trung tính đạt được mức bình thường. Thời gian cần thiết cho điều trị có thể lên đến 14 ngày tùy theo loại, liều lượng và phác đồ hóa trị độc tế bào được dùng.

Ở những bệnh nhân được điều trị hóa trị độc tế bào, sự gia tăng tạm thời số bạch cầu đa nhân trung tính thường xảy ra 1-2 ngày sau khi bắt đầu dùng Neupogen. Tuy nhiên, để có đáp ứng với trị liệu kéo dài hơn, nên tiếp tục điều trị bằng Neupogen cho đến khi qua được giai đoạn bạch cầu giảm tối đa hoặc đến khi số bạch cầu đa nhân trung tính về mức bình thường.

Ở bệnh nhân được hóa trị độc tế bào và ghép tủy tự thân : Neupogen có thể được tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, pha loãng trong 20-50 ml dung dịch Glucose 5% (xem hướng dẫn pha loãng). Liều đầu của Neupogen không nên cho trước 24 giờ sau khi hóa trị độc tế bào. Tính hiệu quả và an toàn của Neupogen được dùng hơn 28 ngày chưa được xác định.

**Hướng dẫn pha loãng :** Khi cần, Neupogen có thể được pha loãng trong dung dịch Glucose 5%. Neupogen pha loãng có thể bị hấp thu bởi các chất liệu thủy tinh hay nhựa. Tuy nhiên, khi pha loãng đúng tỉ lệ thì Neupogen sẽ tương hợp với thủy tinh và một số loại plastique gồm PVC, Polyolefin, (1 chất đồng trùng hợp của polypropylène và polyéthylène) và Polypropylène. Nếu Neupogen được hòa loãng đến nồng độ < 1,5 MUI (15mg)/ml, albumine huyết thanh người nên



được cho thêm vào để đạt nồng độ cuối cùng là 2 mg/ml.

Chẳng hạn : trong thể tích dung dịch tiêm sau cùng 20 ml, tổng liều Neupogen không quá 30 MUI (300 mg) nên cho kèm thêm 0,2 ml dung dịch albumine người HSA 20%. Không bao giờ được pha loãng Neupogen ở nồng độ cuối cùng ít hơn 0,2 MUI (2mg)/ml.

### **QUÁ LIỀU**

Tác dụng của việc quá liều Neupogen chưa được xác định. Ngưng Neupogen số bạch cầu đa nhân trung tính sẽ giảm xuống 50% trong 1-2 ngày và trở về mức bình thường trong 1-7 ngày.

### **BẢO QUẢN**

Dung dịch tiêm nên được bảo quản trong tủ lạnh từ 2-8°C, nhưng không đông lạnh. Một thời gian ngắn (lên đến 7 ngày) tiếp xúc với nhiệt độ cao (lên đến 37°C) không ảnh hưởng đến tính ổn định của Neupogen. Thuốc được đóng gói kèm theo chỉ thị nhiệt độ để chống đông lạnh. Các lọ thuốc đã bị đông lạnh (chỉ thị bên phải cuối hộp thuốc có màu đỏ) thì không nên sử dụng. Các lọ Neupogen chỉ nên dùng một lần duy nhất.

Thời gian thuốc còn tác dụng : 2 năm sau khi xuất xưởng.

Dung dịch pha loãng của Neupogen không nên chuẩn bị quá 24 giờ trước khi dùng cho bệnh nhân, và nên được dự trữ trong tủ lạnh ở 2-8°C.

## **357. NEVRAMIN**

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên nén : vỉ 10 viên, hộp 300 viên.

thuốc tiêm : ống 2 ml, hộp 5 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide	54,58 mg
tương ứng : Fursultiamine	50 mg
Pyridoxine chlorhydrate	250 mg
Cyanocobalamine	250 mg

cho 1 ống	
Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide	21,832 mg
tương ứng : Fursultiamine	20 mg
Pyridoxine chlorhydrate	20 mg
Hydroxocobalamine	1000 mg
Mepivacaine chlorhydrate (Carbocaine)	20 mg

## DƯỢC LỰC

Fursultiamine (TTFD) : là một dẫn xuất của thiamine, có những ưu điểm hơn thiamine chlorhydrate thông thường :

- Có ái lực cao với mô.
- Chuyển đổi nhanh sang dạng hoạt động của thiamine là cocarboxylase.
- Ngoài ra, hoạt chất này cũng có khả năng hấp thu tốt hơn qua đường tiêu hóa, có nồng độ cao trong máu và tác động kéo dài, không bị phân hủy do Aneurinase, độc tính rất thấp và tác dụng phụ hiếm.
- Về mặt dược lý học, TTFD còn có tác dụng giảm đau, hiệp lực với các thuốc giảm đau khác, tác động chống liệt ruột và rối loạn bàng quang do nguyên nhân thần kinh. Với thiamine, những tác động này không có hay rất yếu.

Pyridoxine chlorhydrate : tham gia vào quá trình biến dưỡng protéine và lipide, tăng hoạt các tế bào thần kinh bị tổn thương.

Cyanocobalamine hay hydroxocobalamine :

- Ngăn chặn và điều trị chứng thiếu máu.
- Tác dụng phục hồi rối loạn chức năng dây thần kinh.

## CHỈ ĐỊNH

Viên nén :

- Viêm đa dây thần kinh.
- Các chứng thiếu máu : thiếu máu ác tính, thiếu máu do ký sinh trùng.

Thuốc tiêm :

- Viêm đa dây thần kinh, rối loạn chức năng dây thần kinh do biến chứng tiểu đường.
- Các chứng thiếu máu : thiếu máu ác tính, thiếu máu do ký sinh trùng, thiếu máu do dinh dưỡng, thiếu máu do giải phẫu hay những chứng thiếu máu khác.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử nhạy cảm với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các chất cùng họ).

Không dung nạp vitamine B<sub>1</sub>.

Bướu ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động cao trên sự tăng trưởng của mô, do đó có nguy cơ đẩy mạnh tốc độ sinh sản của tế bào.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Một vài trường hợp có phản ứng miễn dịch, đôi khi trầm trọng, thậm chí có thể gây tử vong, đã được ghi nhận sau khi tiêm chế phẩm có chứa cobalamine ; do đó, nên tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân có cơ địa dị ứng (suyễn, eczéma).

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ được dùng đường tiêm bắp.

Không được dùng thuốc khi đã có hiện tượng không dung nạp một trong các thành phần của thuốc qua các đường dùng thuốc khác.

Khi tiêm, cần cân nhắc những điều kiện sau để tránh những tác dụng không mong muốn lên mô và tế bào thần kinh :

- Không nên tiêm lặp đi lặp lại ở cùng một vị trí. Cần chú ý đặc biệt khi dùng cho trẻ sơ sinh, trẻ sinh non và trẻ em.
- Tránh những vùng có dây thần kinh đi qua.
- Kim tiêm phải được rút ra ngay lập tức và phải đổi nơi tiêm khi cảm thấy đau nhức hay nhận thấy có máu chảy ngược vào ống bơm tiêm.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

+ Lévodopa : Chống chỉ định phối hợp (do làm giảm tác động của lévodopa khi không được sử dụng kèm theo chất ức chế dopadécarboxylase ngoại biên).

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng phản vệ : ngứa, nổi mề đay, phát ban, sốc.

Có thể bị mụn trứng cá.

Nước tiểu có màu đỏ.

Nếu hạn hữu có bị sốc, việc trị liệu bao gồm : adrénaline, corticoide dạng tiêm, acide epsilon aminocaproique.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén :

Uống mỗi ngày 1 đến 2 viên sau khi ăn.

Thuốc tiêm :

Tiêm bắp mỗi ngày 1 ống, sau đó 1 ống cách 2 đến 3 ngày khi các triệu chứng đã thuyên giảm.

## 358. NIBIOL

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên nén : vỉ 10 viên, hộp 300 viên.

thuốc tiêm : ống 2 ml, hộp 5 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide	54,58 mg
tương ứng : Fursultiamine	50 mg
Pyridoxine chlorhydrate	250 mg
Cyanocobalamine	250 mg

cho 1 ống	
Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide	21,832 mg
tương ứng : Fursultiamine	20 mg
Pyridoxine chlorhydrate	20 mg
Hydroxocobalamine	1000 mg
Mepivacaine chlorhydrate (Carbocaine)	20 mg

### DƯỢC LỰC

Fursultiamine (TTFD) : là một dẫn xuất của thiamine, có những ưu điểm hơn thiamine chlorhydrate thông thường :

- Có ái lực cao với mô.
- Chuyển đổi nhanh sang dạng hoạt động của thiamine là cocarboxylase.

- Ngoài ra, hoạt chất này cũng có khả năng hấp thu tốt hơn qua đường tiêu hóa, có nồng độ cao trong máu và tác động kéo dài, không bị phân hủy do Aneurinase, độc tính rất thấp và tác dụng phụ hiếm.

- Về mặt dược lý học, TTFD còn có tác dụng giảm đau, hiệp lực với các thuốc giảm đau khác, tác động chống liệt ruột và rối loạn bàng quang do nguyên nhân thần kinh. Với thiamine, những tác động này không có hay rất yếu.

Pyridoxine chlorhydrate : tham gia vào quá trình biến dưỡng protéine và lipide, tăng hoạt các tế bào thần kinh bị tổn thương.

Cyanocobalamine hay hydroxocobalamine :

- Ngăn chặn và điều trị chứng thiếu máu.
- Tác dụng phục hồi rối loạn chức năng dây thần kinh.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viên nén :

- Viêm đa dây thần kinh.
- Các chứng thiếu máu : thiếu máu ác tính, thiếu máu do ký sinh trùng.

Thuốc tiêm :

- Viêm đa dây thần kinh, rối loạn chức năng dây thần kinh do biến chứng tiểu đường.
- Các chứng thiếu máu : thiếu máu ác tính, thiếu máu do ký sinh trùng, thiếu máu do dinh dưỡng, thiếu máu do giải phẫu hay những chứng thiếu máu khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền sử nhạy cảm với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các chất cùng họ).

Không dung nạp vitamine B<sub>1</sub>.

Bướu ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động cao trên sự tăng trưởng của mô, do đó có nguy cơ đẩy mạnh tốc độ sinh sản của tế bào.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Một vài trường hợp có phản ứng miễn dịch, đôi khi trầm trọng, thậm chí có thể gây tử vong, đã được ghi nhận sau khi tiêm chế phẩm có chứa cobalamine ; do đó, nên tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân có cơ địa dị ứng (suyễn, eczéma).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ được dùng đường tiêm bắp.

Không được dùng thuốc khi đã có hiện tượng không dung nạp một trong các thành phần của thuốc qua các đường dùng thuốc khác.

Khi tiêm, cần cân nhắc những điều kiện sau để tránh những tác dụng không mong muốn lên mô và tế bào thần kinh :

- Không nên tiêm lặp đi lặp lại ở cùng một vị trí. Cần chú ý đặc biệt khi dùng cho trẻ sơ sinh, trẻ sinh non và trẻ em.
- Tránh những vùng có dây thần kinh đi qua.

- Kim tiêm phải được rút ra ngay lập tức và phải đổi nơi tiêm khi cảm thấy đau nhức hay nhận thấy có máu chảy ngược vào ống bơm tiêm.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

+ Lévodopa : Chống chỉ định phối hợp (do làm giảm tác động của lévodopa khi không được sử dụng kèm theo chất ức chế dopadécarboxylase ngoại biên).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng phản vệ : ngứa, nổi mề đay, phát ban, sốc.

Có thể bị mụn trứng cá.

Nước tiểu có màu đỏ.

Nếu hạn hữu có bị sốc, việc trị liệu bao gồm : adrénaline, corticoide dạng tiêm, acide epsilon aminocaproique.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén :

Uống mỗi ngày 1 đến 2 viên sau khi ăn.

Thuốc tiêm :

Tiêm bắp mỗi ngày 1 ống, sau đó 1 ống cách 2 đến 3 ngày khi các triệu chứng đã thuyên giảm.

## **359. NIMOTOP**

BAYER PHARMA

viên bao 30 mg : hộp 30 viên.

dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 10 mg/50 ml : chai 50 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Nimodipine	30 mg

cho 50 ml	
Nimodipine	10 mg
Thành phần không hoạt tính : ethanol 95%, macrogol 400, sodium citrate	

dihydrate, acid citric khan, nước pha tiêm.	
---	--

## **DƯỢC LỰC**

Thành phần hoạt tính của Nimotop là nimodipine là một chất có tác động đặc biệt kháng co mạch máu và chống thiếu máu cục bộ ở não. Nimodipine có thể ngăn ngừa hay loại trừ sự co mạch gây ra in vitro do nhiều chất tác động trên mạch máu (như serotonin, các prostaglandin, và histamine) hay do máu và những sản phẩm thoái hóa của máu. Nimodipine còn có đặc tính dược lý thần kinh và tâm thần.

Khảo sát trên những bệnh nhân có rối loạn tưới máu não cấp cho thấy rằng nimodipine làm giãn mạch máu não và kích thích tưới máu não. Do đó, sự gia tăng tưới máu lớn hơn trên vùng não bị tổn thương hay kém tưới máu so với vùng não bình thường. Tổn thương thần kinh do thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân xuất huyết dưới màng nhện và tỷ lệ tử vong giảm đáng kể khi dùng nimodipine.

## **CHỈ ĐỊNH**

Nimotop dạng uống :

- Điều trị suy giảm chức năng não do tuổi già với các biểu hiện triệu chứng như mất trí nhớ, giảm tập trung và tâm tính thất thường.

Trước khi bắt đầu điều trị với Nimotop, nên xác định rõ ràng rằng các triệu chứng không phải là biểu hiện của một căn bệnh tiềm ẩn cần có điều trị đặc hiệu.

- Dùng chuyển tiếp sau khi tiêm truyền dịch truyền Nimotop, để dự phòng và điều trị khuyết tật thần kinh do thiếu máu cục bộ là nguyên nhân của co thắt mạch máu não sau xuất huyết dưới nhện.

Nimotop dạng truyền tĩnh mạch :

- Dự phòng và điều trị khuyết tật thần kinh do thiếu máu cục bộ do co thắt mạch máu não sau xuất huyết dưới màng nhện do phình mạch.

- Dự phòng khuyết tật thần kinh do thiếu máu cục bộ sau khi xuất huyết dưới màng nhện do chấn thương.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Điều trị suy giảm chức năng não lúc tuổi già :

Nimotop không được dùng cho bệnh nhân suy gan trầm trọng (như xơ gan).

Ở những bệnh nhân lớn tuổi có nhiều bệnh, bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận < 20 ml/phút) và ở những người suy tim mạch, nhu cầu điều trị với Nimotop nên được thận trọng cân nhắc và nên khám kiểm tra đều đặn.

Cần cẩn thận ở bệnh nhân có huyết áp thấp trầm trọng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg đối với dạng uống và < 100 mmHg đối với dạng truyền tĩnh mạch).

Sự sử dụng mãn tính các thuốc chống động kinh như phenobarbital, phenytoin hay carbamazepine làm giảm đáng kể sinh khả dụng của nimodipine dùng theo đường uống. Do đó,

không nên sử dụng đồng thời nimodipine dùng đường uống và các thuốc chống động kinh này. Dự phòng và điều trị khiếm khuyết thần kinh do thiếu máu cục bộ sau khi xuất huyết dưới nhện :

Phải cẩn thận khi sử dụng Nimotop nếu thành phần nước của mô não cao (phù não lan tỏa) hay nếu có áp lực nội sọ tăng đáng kể.

Để phù hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc và do tính an toàn, chỉ nên sử dụng Nimotop trong thai kỳ nếu có chỉ định nghiêm ngặt của bác sĩ.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có nghiên cứu về độc tính trên sinh sản sau khi dùng dịch truyền Nimotop. Khi cần phải sử dụng dịch truyền Nimotop trong thai kỳ, phải cân nhắc thận trọng giữa ích lợi và nguy cơ có thể xảy ra tùy theo mức độ trầm trọng của tình trạng lâm sàng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đồng thời với chất đối kháng trên thụ thể H<sub>2</sub> cimetidine hay thuốc chống co giật acid valproic có thể làm tăng nồng độ nimodipine trong huyết tương (đối với các tương tác có thể xảy ra với các thuốc chống động kinh phenobarbital, phenytoin và carbamazepine, xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng). Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng Nimotop cùng với các thuốc an thần hay chống trầm cảm.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị cao huyết áp, Nimotop có thể làm tăng tác dụng hạ áp của thuốc này.

Nếu có thể được, phải tránh kết hợp với các thuốc đối kháng calcium khác (như nifedipine, diltiazem, hay verapamil) hay với a-methyldopa. Tuy nhiên, nếu cần phải phối hợp, cần đặc biệt theo dõi bệnh nhân thật cẩn thận. Chức năng thận có thể suy yếu nếu dùng thuốc đồng thời với các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận (như aminoglycoside, cephalosporin, frusemide) và cả trên bệnh nhân đã suy thận sẵn. Phải kiểm tra chức năng thận cẩn thận trong những trường hợp này, và nếu có dấu hiệu suy thận, nên xem xét đến việc ngưng thuốc. Tiêm tĩnh mạch đồng thời thuốc ức chế beta có thể dẫn đến giảm huyết áp nhiều hơn và khả năng hỗ trợ tương tác động inotrop âm tính dẫn đến suy tim mất bù.

Do dịch truyền Nimotop có chứa 23,7% thể tích cồn, nên lưu ý đến tương tác với những thuốc tương kỵ với cồn.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Tác dụng trên đường tiêu hóa : buồn nôn, viêm loét dạ dày tá tràng, đôi khi bị liệt ruột (rối loạn vận động ruột do liệt ruột).

- Tác dụng trên hệ thần kinh : chóng mặt, nhức đầu.

- Tác dụng trên hệ tim mạch : huyết áp giảm đáng kể, đặc biệt khi các trị số ban đầu tăng cao, bừng mặt, đổ mồ hôi, cảm giác ấm hay nóng, giảm nhịp tim (tim chậm) hay hiếm hơn là gia tăng nhịp tim (tim nhanh).

- Tác dụng trên máu và các thành phần của máu : rất hiếm khi có giảm tiểu cầu.



- Ảnh hưởng lên các thông số xét nghiệm.
- Tăng transaminase, phosphatase kiềm, và g-glutamyl-transferase (g-GT), suy thận cùng với gia tăng urea huyết thanh và/hoặc creatinine và ngoại tâm thu. Nên lưu ý trong suốt quá trình điều trị với Nimotop dạng truyền tĩnh mạch rằng thuốc chứa 23,7% thể tích cồn (200 mg cồn trong 1 ml dung dịch) và 17% polyethylene glycole 400.
- Phản ứng tại chỗ : viêm tĩnh mạch (do tiêm truyền dung dịch truyền Nimotop không pha loãng vào tĩnh mạch ngoại vi).

#### **Ảnh hưởng lên khả năng lái xe :**

Nói chung, khả năng lái xe và thao tác máy móc bị suy giảm do có thể bị chóng mặt. Trong trường hợp dùng dịch truyền Nimotop, ảnh hưởng này nói chung là không quan trọng.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

##### **Nimotop dạng uống :**

##### **Liều lượng :**

Điều trị suy giảm chức năng não lúc tuổi già :

Liều hàng ngày khuyến cáo là 3 x 1 viên bao Nimotop (3 x 30 mg nimodipine).

Trong rối loạn chức năng thận trầm trọng, tác dụng chính của thuốc và tác dụng ngoại ý như giảm huyết áp có thể biểu hiện rõ rệt hơn : Trong những trường hợp như vậy, nếu cần thiết, nên giảm liều theo tình trạng huyết áp và kết quả điện tâm đồ.

Dự phòng và điều trị khuyết tật thần kinh do thiếu máu cục bộ sau khi xuất huyết dưới nhện : Phác đồ khuyến cáo là truyền dịch truyền Nimotop trong 5-14 ngày, sau đó uống mỗi ngày 6 x 2 viên bao Nimotop (6 x 60 mg nimodipine).

Trong rối loạn chức năng thận hay gan trầm trọng, đặc biệt khi có xơ gan, tác dụng chính của thuốc và tác dụng ngoại ý như giảm huyết áp có thể biểu hiện rõ rệt hơn ; trong những trường hợp như vậy, nếu cần thiết, nên giảm liều theo tình trạng huyết áp và kết quả điện tâm đồ.

##### **Cách dùng :**

Nói chung, nên nuốt trọn viên bao Nimotop với nước, không cần phải lưu ý đến việc cách xa bữa ăn.

Thời gian giữa hai lần dùng thuốc không nên dưới 4 giờ.

##### **Nimotop dạng truyền tĩnh mạch :**

##### **Liều lượng :**

Truyền tĩnh mạch :

Khởi đầu trị liệu truyền 1 mg nimodipine (= 5 ml dịch truyền Nimotop/giờ) trong vòng 2 giờ (khoảng 15 mg/kg thể trọng/giờ). Nếu liều này được dung nạp tốt, và đặc biệt nếu huyết áp không giảm đáng kể, sau 2 giờ gia tăng liều đến 2 mg nimodipine (= 10 ml dịch truyền Nimotop/giờ) (khoảng 30 mg/kg thể trọng/giờ). Bệnh nhân có thể trọng thấp hơn nhiều so với 70 kg hay có huyết áp không ổn định nên bắt đầu với liều 0,5 mg nimodipine (= 2,5 ml dịch truyền Nimotop/giờ).

Nhỏ giọt vào khoang dưới nhện :

20 ml dịch truyền Nimotop pha loãng : 1 ml dịch truyền Nimotop và 19 ml dung dịch Ringer.

Phải sử dụng ngay sau khi pha.

Trên bệnh nhân bị tác dụng ngoại ý, khi cần thiết nên giảm liều hay ngưng thuốc. Suy gan nặng, đặc biệt là xơ gan, có thể dẫn đến sự gia tăng sinh khả dụng của nimodipine do giảm khả năng chuyển hóa đầu tiên tại gan và giảm thanh thải chuyển hóa. Tác dụng chính của thuốc và tác dụng ngoại ý như giảm huyết áp có thể biểu hiện rõ rệt hơn. Trong những trường hợp như vậy, nếu có thể được nên giảm liều theo tình trạng huyết áp ; nếu cần thiết, nên xem xét đến việc ngưng thuốc.

#### **Cách sử dụng :**

Dịch truyền Nimotop được sử dụng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch nhỏ giọt qua một catheter trung tâm bằng một bơm tiêm. Nên cho thuốc qua một khóa vòi ba chiều cùng lúc với hoặc dung dịch glucose 5%, sodium chloride 0,9%, dung dịch lactate Ringer, dung dịch lactate Ringer với magnesium, dung dịch Dextran 40 hay HAES [poly(O-2-hydroxyethyl)] tinh bột 6% trong tỷ lệ khoảng 1:4 của Nimotop : dịch truyền pha chung). Mannitol, albumin người hay máu cũng thích hợp để truyền chung.

Không được cho dịch truyền Nimotop vào một bao hay chai dịch truyền và không được trộn lẫn với các thuốc khác. Nên tiếp tục truyền Nimotop trong khi gây mê, phẫu thuật và chụp X quang mạch máu.

Nên sử dụng một khóa vòi ba chiều để gắn kết ống polyethylene Nimotop với đường dịch truyền sử dụng đồng thời và catheter trung tâm.

#### **Thời gian truyền dịch :**

Dự phòng :

##### Xuất huyết dưới nhện do phình mạch :

Nên bắt đầu truyền tĩnh mạch trong vòng 4 ngày sau khi xuất huyết và tiếp tục trong suốt giai đoạn nguy cơ co thắt mạch lớn nhất, nghĩa là cho đến 10-14 ngày sau khi xuất huyết dưới nhện. Nếu trong quá trình sử dụng Nimotop để dự phòng, nguyên nhân xuất huyết được điều trị bằng phẫu thuật, nên tiếp tục truyền Nimotop sau phẫu thuật ít nhất 5 ngày.

Sau khi kết thúc tiêm tuyền, nên tiếp tục uống 6 x 60 mg nimodipine mỗi ngày với khoảng cách 4 giờ trong khoảng 7 ngày sau đó.

##### Xuất huyết dưới nhện do chấn thương :

Nên bắt đầu truyền trong vòng 24 giờ sau khi xuất huyết, càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán thấy có máu ở dưới nhện, và tiếp tục truyền trong 7-10 ngày.

Sau khi kết thúc truyền tĩnh mạch, nên tiếp tục uống 6 x 60 mg nimodipine mỗi ngày với khoảng cách 4 giờ trong 11-14 ngày sau đó làm kéo dài tổng số thời lượng điều trị (tiêm truyền + uống thuốc) đến 21 ngày.

Điều trị :

#### Xuất huyết dưới nhện chỉ do phình mạch :

- Nếu các rối loạn thần kinh do thiếu máu cục bộ do co thắt mạch sau khi đã có sẵn xuất huyết dưới nhện, nên bắt đầu càng sớm càng tốt và tiếp tục ít nhất 5 ngày cho đến tối đa là 14 ngày.

- Sau đó, nên uống 6 x 60 mg nimodipine mỗi ngày với khoảng cách 4 giờ trong 7 ngày.

Nếu trong quá trình dùng Nimotop để dự phòng hay điều trị, nguyên nhân xuất huyết được điều trị bằng phẫu thuật, nên tiếp tục truyền Nimotop sau phẫu thuật ít nhất 5 ngày.

Nhỏ giọt vào khoảng dưới nhện :

#### Xuất huyết dưới nhện chỉ do phình mạch :

Trong quá trình phẫu thuật, có thể truyền nhỏ giọt vào khoảng dưới nhện dung dịch Nimotop vừa mới pha loãng (1 ml dịch truyền Nimotop và 19 ml dung dịch Ringer) làm ấm đến nhiệt độ máu. Phải sử dụng dung dịch pha loãng Nimotop ngay sau khi pha chế.

#### **Tính tương kỵ :**

Do hoạt chất của dịch truyền Nimotop bị hấp thu bởi polyvinyl-chloride (PVC), chỉ có thể sử dụng ống dịch truyền polyethylene (PE).

Hoạt chất của dịch truyền Nimotop hơi nhạy cảm với ánh sáng do đó nên tránh sử dụng thuốc dưới ánh sáng mặt trời trực tiếp. Nếu không tránh được sự tiếp xúc này, nên sử dụng ống bơm thủy tinh, và dây truyền dịch màu đen, nâu, vàng hay đỏ hoặc bảo vệ bơm truyền và ống bằng bao giấy bóng mờ. Tuy nhiên, không cần biện pháp bảo vệ đặc biệt nào trong vòng 10 giờ nếu truyền Nimotop dưới ánh sáng gián tiếp hay ánh sáng nhân tạo.

#### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng quá liều cấp tính là tụt mạnh huyết áp, tim nhanh hay tim chậm, và (sau khi dùng theo đường uống) viêm loét dạ dày tá tràng và buồn nôn.

Khi quá liều cấp, phải ngưng dùng Nimotop ngay lập tức. Nên áp dụng các biện pháp cấp cứu theo các triệu chứng. Nếu thuốc được dùng theo đường uống, nên xem xét đến việc rửa dạ dày cùng với dùng than hoạt. Nếu huyết áp giảm mạnh, có thể dùng dopamine hay adrenaline theo đường tĩnh mạch. Do không biết được chất giải độc, sau đó nên điều trị các triệu chứng nổi bật nhất.

#### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp nếu chai thuốc đã tháo khỏi hộp bìa cứng.

Không được sử dụng thuốc quá hạn dùng.

Tránh xa tầm với của trẻ em.

TAE RIM

c/o UNICO ALLIANCE

viên nén 25 mg : vỉ 20 viên, hộp 50 vỉ ; lọ 100 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diphenyl dimethyl dicarboxylate	25 mg

### TÍNH CHẤT

Nissel có thành phần hoạt chất chính là dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate.

Chất này đã được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị viêm gan siêu vi mạn và viêm gan do thuốc.

Tác dụng dược lý :

Cơ chế là do sự ức chế sự peroxyd hóa lipid và việc gắn cộng hóa trị các chất chuyển hóa của CCl<sub>4</sub> với lipid của tiểu thể.

Hiệu quả lâm sàng :

Sau điều trị, 80% bệnh nhân có SGPT tăng cao trở về giới hạn bình thường.

Nissel cải thiện đáng kể tình trạng chức năng gan bị suy yếu thể hiện qua việc bilirubin và a-fetoprotein huyết tăng cao.

Sau khi điều trị, các tổn thương mô gan như thoái hóa ái toan, thể ái toan, hoại tử khu trú và rải rác đều biến mất.

Nissel cũng có công hiệu tốt trong việc điều trị viêm gan do thuốc (thuốc trị ung thư, thuốc kháng sinh và kháng lao...).

Nissel còn làm giảm các triệu chứng của bệnh nhân như đau gan, mệt và cảm giác trướng bụng...

Tác dụng điều trị của Nissel trên viêm gan mạn tiến triển và viêm gan mạn tồn tại tỏ ra tốt hơn so với glycyrrhizin và silymarin.

Thử nghiệm lâm sàng tại Việt Nam :

Một nghiên cứu được thực hiện tại Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới thành phố Hồ Chí Minh với 20 bệnh nhân được cho dùng Nissel 3-4 viên/ngày cho thấy thuốc làm giảm SGPT trong 1 - 3 tháng đầu, tháng 4 - 6 luôn ở trị số bình thường. Tuy nhiên nghiên cứu này còn giới hạn chưa tìm hiểu ảnh hưởng của Nissel lên virus VGB.

Một nghiên cứu tiền cứu có đối chứng mù cũng vừa được thực hiện mới đây tại Phòng Khám Đa Khoa trường đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh với bệnh nhân cả nam lẫn nữ có HBsAg (+) hay/và antiHCV (+), đồng thời men ALT cao gấp hai lần mức giới hạn bình thường kéo dài trên 6 tháng. Tổng số bệnh nhân là 45 người được chia làm hai lô có đặc điểm lựa chọn tương

đương có lịch sử nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc C trong nhóm điều trị lâu hơn so với nhóm chứng : lô chứng (19 người) được cho dùng BAR 2 viên x 3 lần/ngày và nhóm điều trị Nissel 0,025 g, 2 viên x 3 lần/ngày. Các bệnh nhân được làm xét nghiệm sinh hóa gồm men ALT (SGPT), AST (SGOT), gammaglutamyl transpeptidase, bilirubin, albumin, globulin, protein huyết thanh, hematocrit, bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu vào các thời điểm trước khi điều trị, tháng điều trị thứ 1, thứ 3 và thứ 6, đồng thời theo dõi cân nặng, triệu chứng lâm sàng và tác dụng phụ khi uống thuốc. Sau thời gian điều trị 1, 3 tháng với BAR, men ALT, AST trong nhóm chứng thay đổi không có ý nghĩa thống kê trong khi đó ALT ở nhóm điều trị Nissel giảm rõ rệt mặc dù men AST giảm ít hơn so với mức ban đầu sau 1, 3, 6 tháng điều trị. Nissel không làm thay đổi giá trị các xét nghiệm huyết học và sinh hóa khác. Trong số 9 bệnh nhân nhóm điều trị có HBeAg (+) có 2 trường hợp xảy ra đảo ngược huyết thanh với sự hình thành antiHBe. Nissel không ảnh hưởng lên cân nặng của bệnh nhân. Các tác dụng phụ hiếm gặp và không nghiêm trọng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Viêm gan siêu vi B.
- Viêm gan do thuốc với SGPT tăng cao.
- Gan nhiễm mỡ (do dùng thuốc hay rượu).
- Xơ gan, mệt mỏi do suy giảm chức năng gan, tăng SGPT, SGOT do giải phẫu và hóa trị liệu.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng có xuất hiện ngoại ban, tuy nhiên triệu chứng có thể mất đi khi dùng thuốc chống dị ứng.

Có thể xuất hiện chứng vàng da thoáng qua, tuy nhiên triệu chứng có thể mất đi nếu ngưng thuốc hay dùng đồng thời với thuốc trị vàng da.

Hiếm khi gây buồn nôn.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :** mỗi lần 1 - 2 viên, 3 lần mỗi ngày sau bữa ăn.

**Trẻ em :**

**6 - 12 tuổi :** mỗi lần 1 viên, 3 lần mỗi ngày sau bữa ăn.

**2 - 6 tuổi :** mỗi lần 1/2 viên, 3 lần mỗi ngày sau bữa ăn.

**Trẻ em dưới 2 tuổi :** tùy theo chỉ định của bác sĩ.

## **361. NIZORAL cream**

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Kem bôi ngoài da 2 % : ống 5 g, 10 g và 20 g.

#### THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Kétoconazole	2 g

#### TÍNH CHẤT

Nizoral cream có hoạt tính kháng nấm mạnh đối với các vi nấm ngoài da như chủng Trichophyton, Epidermophyton floccosum và chủng Microsporum và đối với các nấm men. Đặc biệt Nizoral có tác dụng nổi bật trên chủng nấm Pityrosporum.

Nizoral cream thường tác dụng rất nhanh trên triệu chứng ngứa, là triệu chứng thường thấy ở các nhiễm nấm ngoài da và nấm men cũng như trong những bệnh da có liên quan đến sự hiện diện của chủng nấm Pityrosporum. Triệu chứng ngứa giảm trước khi thấy các dấu hiệu lành bệnh đầu tiên.

Nizoral cream có tác dụng kháng viêm và giảm ngứa có thể so sánh với hydrocortisone 1%.

Nizoral cream không gây kích ứng nguyên phát hoặc dị ứng hay nhạy cảm ánh sáng khi bôi ngoài da.

Sau khi thoa tại chỗ Nizoral cream không tạo ra được một nồng độ có thể phát hiện ở máu.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị các nhiễm vi nấm ngoài da như : nhiễm nấm ở thân (lác, hắc lào) ; nhiễm nấm ở bẹn ; nhiễm nấm ở bàn tay, bàn chân do Trichophyton rubrum, Trichophyton mentaprophytes, Microsporum canis và Epidermophyton floccosum. Điều trị nhiễm vi nấm Candida ở da và lang ben.

Nizoral cream còn được chỉ định trong điều trị viêm da tiết bã - một bệnh lý da liên quan đến sự hiện diện của vi nấm Pityrosporum ovale.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng Nizoral cream ở những người được biết là quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không dùng Nizoral cream ở mắt.

Vì Nizoral cream thoa tại chỗ không hấp thu vào máu nên có thể dùng Nizoral cream ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Nizoral cream không gây phát sinh ung thư, hay đột biến.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Trong một ít trường hợp khi điều trị bằng Nizoral cream thấy có cảm giác nóng rát hoặc kích ứng da.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Thoa thuốc ngày 1 lần tại các vùng bị nhiễm nấm ở các bệnh nhân nhiễm nấm ở thân, nhiễm nấm ở bẹn, nhiễm nấm ở bàn tay, bàn chân, nhiễm vi nấm Candida ở da và lang ben.

Thoa thuốc ngày 1 hoặc 2 lần ở các bệnh nhân viêm da tiết bã, tùy vào độ nặng của tổn thương.

Trị liệu nên được tiếp tục đủ thời gian, ít nhất là một vài ngày sau khi tất cả các triệu chứng biến mất. Nên xem lại chẩn đoán nếu như không thấy cải thiện về lâm sàng sau bốn tuần điều trị.

Các biện pháp vệ sinh chung nên được giám sát để kiểm tra các nguồn gây nhiễm hay tái nhiễm.

Thời gian điều trị thông thường :

- Lang ben : 2-3 tuần.
- Nhiễm nấm men : 2-3 tuần.
- Nhiễm nấm ở bẹn : 2-4 tuần.
- Nhiễm nấm ở thân : 3-4 tuần.
- Nhiễm nấm ở bàn chân : 4-6 tuần.
- Viêm da tiết bã : 2-4 tuần.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C.

## 362. NIZORAL Dầu gội

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Dầu gội 2 % : gói 6 ml, hộp 50 gói, chai 50 ml, chai 100 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Kétoconazole	2 g

## TÁC DỤNG

Dầu gội Nizoral có hoạt tính kháng nấm mạnh đối với các vi nấm ngoài da dermatophyte và vi nấm men kể cả chủng vi nấm Pityrosporum. Dầu gội Nizoral nhanh chóng làm giảm triệu chứng bong vảy và ngứa trong bệnh lý viêm da tiết bã (seborrheic dermatitis), gàu (pityriasis capitis), và lang ben (pityriasis versicolor).

## CHỈ ĐỊNH

Dầu gội Nizoral được chỉ định để điều trị và dự phòng viêm da tiết bã ở da đầu và đường chân tóc, gàu và lang ben trong đó có liên quan đến chủng vi nấm men Pityrosporum.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với các thành phần của dầu gội.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Kích ứng da có thể xảy ra khi dùng dầu gội Nizoral ngay sau một đợt điều trị tại chỗ kéo dài bằng corticosteroid tại cùng vị trí. Vì vậy cần chờ 2 tuần kể từ khi ngừng sử dụng corticosteroid tại chỗ rồi mới bắt đầu dùng dầu gội Nizoral.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Kích ứng đã được báo cáo nhưng rất hiếm gặp.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Gội tóc và vùng da nhiễm bệnh bằng dầu gội Nizoral. Để cho dầu gội tiếp xúc với tóc và da đầu 3-5 phút trước khi xả nước.

Viêm da tiết bã và gàu : Dùng dầu gội Nizoral mỗi tuần hai lần trong 2-4 tuần.

Lang ben : Dùng dầu gội Nizoral mỗi ngày một lần trong tối đa 5 ngày.

## 363. NIZORAL viên nén

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nén 200 mg : hộp 10 viên (vỏ nhôm bảo quản tránh độ ẩm).

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Kétoconazole	200 mg

## DƯỢC LỰC

Nizoral viên là một dẫn xuất dioxolane imidazol tổng hợp có hoạt tính diệt nấm hoặc kìm nấm đối với vi nấm ngoài da nấm men (Candida, pityrosporum, Torulopsis, Cryptococcus), các nấm nhĩ độ và các eumycetes. Kém nhạy cảm hơn là các chủng Aspergillus, Sporothrix schenckii, một số Dematiaceae, các chủng Mucor và các phycomycetes khác ngoại trừ Entomophthorales.



Nizoral ức chế sự sinh tổng hợp ergosterol ở nấm và làm thay đổi các thành phần lipid khác ở màng tế bào vi nấm. Cho đến nay người ta chưa thấy có sự phát sinh đề kháng thuốc trong lúc điều trị bằng Nizoral.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Trung bình nồng độ đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 3,5 mg/ml đạt được trong vòng 1-2 giờ sau khi uống một liều 200 mg trong bữa ăn. Sự thải trừ trong huyết tương sau đó có 2 pha với thời gian bán hủy là 2 giờ trong 10 giờ đầu và 8 giờ sau đó. Sau khi hấp thu từ đường tiêu hóa, ketoconazol được chuyển đổi thành một số chất chuyển hóa không có hoạt tính. Đường chuyển hóa chính được biết là oxy hóa thoái giáng các vòng imidazole và piperazine, sự khử alkyl oxy hóa và hydroxy hóa vòng nhân thơm. Khoảng 13% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu, trong đó 2-4% ở dạng không chuyển hóa. Đường bài xuất chính là qua đường mật vào ống tiêu hóa. In vitro, sự gắn protein huyết tương khoảng 99%, chủ yếu là albumin. Chỉ có một tỷ lệ không đáng kể ketoconazole vào dịch não tủy. Ketoconazole là thuốc có tính kiềm yếu và như vậy cần môi trường acid để hòa tan và hấp thu.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm nấm ở da, tóc và móng do vi nấm ngoài da và/hoặc nấm men (nấm da cặn, nấm móng, nhiễm Candida quanh móng, lang ben, nấm da đầu, viêm nang lông do Pityrosporum, nhiễm vi nấm Candida niêm mạc và da mãn tính) mà các trường hợp nhiễm này không thể điều trị tại chỗ được do vị trí hoặc sự lan rộng của thương tổn, hoặc do nhiễm vi nấm sâu ở da, hay không đáp ứng với điều trị tại chỗ.
- Nhiễm nấm men ở đường tiêu hóa.
- Nhiễm candida âm đạo tái phát, mãn tính mà không đáp ứng với điều trị tại chỗ.
- Nhiễm nấm nội tạng như nhiễm Candida nội tạng, nhiễm Paracoccidioides, Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces.
- Điều trị dự phòng cho những bệnh nhân giảm sút cơ chế đề kháng (do di truyền, do bệnh lý, hoặc do thuốc) với nguy cơ gia tăng các nhiễm vi nấm.

Ketoconazole không thâm nhập tốt vào hệ thần kinh trung ương, vì vậy không nên điều trị viêm màng não do nấm bằng ketoconazole đường uống.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng Nizoral cho những bệnh nhân có bệnh lý gan cấp hay mãn tính hoặc bệnh nhân quá mẫn với thuốc.

Chống chỉ định dùng những thuốc sau với Nizoral : terfenadine, astemizole, cisapride, triazolam, midazolam uống, quinidine, pimozide, thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hoá bởi CYP3A4 như là : simvastatine và lovastatine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nizoral có tiềm năng tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng (xem phần tương tác thuốc với những thuốc khác và các dạng khác nhau của sự tương tác).

- Giảm axit dạ dày : sự hấp thu giảm khi axit dạ dày giảm. Ở bệnh nhân đang dùng thuốc trung hòa acid (ví dụ : aluminium hydroxide) nên dùng những thuốc này ít nhất là 2 giờ sau khi uống Nizoral. Ở những bệnh nhân vô toan như một số bệnh nhân AIDS và bệnh nhân dùng thuốc kháng tiết axit (như chất đối kháng H<sub>2</sub>, chất ức chế bơm proton) được khuyến cáo nên uống thuốc Nizoral cùng với nước giải khát cola.
- Sự gia tăng nhẹ, tạm thời không triệu chứng của transaminases hay phosphatase kiềm đôi khi xảy ra. Phản ứng không triệu chứng này vô hại và không nhất thiết phải ngưng thuốc nhưng cần phải theo dõi sát những bệnh nhân này.
- Cần làm thử nghiệm chức năng gan khi điều trị Nizoral kéo dài hơn 2 tuần.
- Điều quan trọng là phải nhắc nhở những bệnh nhân điều trị dài ngày bằng Nizoral cảnh giác các triệu chứng của bệnh gan như mệt mỏi bất thường kèm theo sốt, nước tiểu vàng, phân nhạt màu hoặc vàng da. Các yếu tố gia tăng nguy cơ viêm gan là phụ nữ trên 50 tuổi, có tiền sử bệnh gan, không dung nạp thuốc, và sử dụng đồng thời các thuốc khác có tác hại cho gan. Các thử nghiệm chức năng gan nên được thực hiện ở bệnh nhân điều trị bằng Nizoral kéo dài hơn 2 tuần (trước khi điều trị, sau hai tuần và tiếp tục sau đó mỗi tháng một lần). Nếu các thử nghiệm này xác nhận bệnh gan, cần ngừng điều trị bằng Nizoral.
- Trong những trường hợp bệnh không đe dọa đến tính mạng đòi hỏi thời gian điều trị dài, cần cân nhắc giữa lợi ích và yếu tố nguy cơ trước khi sử dụng ketoconazole.
- Ở những người tình nguyện với liều dùng mỗi ngày là 400 mg hay cao hơn, đã cho thấy Nizoral làm giảm đáp ứng cortisol đối với sự kích thích ACTH. Do đó, nên theo dõi sát chức năng thượng thận ở bệnh nhân suy thượng thận và ở bệnh nhân bị stress kéo dài (phẫu thuật lớn, săn sóc đặc biệt v.v.).

#### **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc :**

Không ảnh hưởng.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Ở liều 80 mg/kg, Nizoral gây ra tật dính ngón ở chuột nhắt. Chưa có những nghiên cứu về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai. Do đó, Nizoral không được dùng trong thai kỳ, trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn nguy cơ có hại cho bào thai.

Vì Nizoral được tiết trong sữa mẹ nên những người mẹ đang dùng thuốc không được cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc ảnh hưởng trên sự chuyển hóa ketoconazole :

- Thuốc cảm ứng enzym như là rifampicin, rifabutin, carbamazepine, isoniazid và phenytoin làm giảm đáng kể khả dụng sinh học của ketoconazole.
- Thuốc ảnh hưởng trên axit dạ dày : xem Thận trọng lúc dùng.
- Ritonavir làm tăng khả dụng sinh học của ketoconazole. Do đó, khi thuốc được dùng chung, cần xem xét việc giảm liều ketoconazole.

Tác dụng của ketoconazole trên chuyển hóa của những thuốc khác :

- Ketoconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của những thuốc được chuyển hóa bởi một số enzym P450 ở gan, đặc biệt là nhóm CYP3A. Điều này có thể dẫn đến sự gia tăng và/hoặc kéo dài tác dụng của chúng, bao gồm tác dụng phụ.

Ví dụ : những thuốc sau không được sử dụng chung với ketoconazole : terfenadine, astemizole, cisapride, triazolam, midazolam uống, quinidine, pimozide, thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi CYP3A4 như là simvastatin và lovastatin.

Những thuốc sau cần theo dõi sát nồng độ trong máu, tác dụng và tác dụng phụ. Nếu dùng chung với ketoconazole, những thuốc này nên được giảm liều nếu cần thiết :

- Thuốc chống đông đường uống.
- Thuốc ức chế protease HIV như là ritonavir, indinavir, saquinavir.
- Một số thuốc điều trị ung thư như là vinca alkaloids, busulphan, docetaxel và trimetrexate.
- Thuốc ức chế canxi chuyển hóa bởi CYP3A4 như là dihydropyridines và verapamil.
- Một số thuốc ức chế miễn dịch : cyclosporine, tacrolimus, rapamycin.
- Các thuốc khác : digoxine, carbamazepine, buspirone, alfentanil, alprazolam, midazolam tiêm mạch, rifabutin, methylprednisolone và trimetrexate.

Ngoại lệ có một vài trường hợp có phản ứng khi uống rượu, giống như uống disulfiram với đặc điểm : đỏ bừng mặt, phát ban, phù ngoại biên, buồn nôn và nhức đầu. Tất cả các triệu chứng này sẽ hoàn toàn biến mất trong vòng vài giờ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những phản ứng phụ thường gặp nhất được ghi nhận có liên quan đến việc sử dụng Nizoral là những phản ứng phụ trên đường tiêu hóa, như là : rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, đau bụng và tiêu chảy. Những phản ứng phụ ít gặp hơn được ghi nhận bao gồm nhức đầu, sự tăng có hồi phục các men gan, rối loạn kinh nguyệt, choáng váng, sợ ánh sáng, dị cảm và phản ứng dị ứng. Những tác dụng phụ được ghi nhận với tần suất thấp là giảm tiểu cầu, hói đầu (rụng tóc), bất lực và tăng áp lực nội sọ có hồi phục (ví dụ : phù gai thị, thóp phồng ở trẻ nữ nhi).

Trong một số rất ít các trường hợp, với liều lượng cao hơn liều điều trị 200 mg và 400 mg mỗi ngày, người ta quan sát thấy chứng vú to và thiếu sản tinh trùng có hồi phục.

Ở liều điều trị 200 mg mỗi ngày, người ta có thể thấy sự giảm tạm thời nồng độ testosterone trong huyết tương. Nồng độ testosterone trở về bình thường trong vòng 24 giờ sau điều trị Nizoral. Trong thời gian điều trị lâu dài ở liều điều trị, nồng độ testosterone trong máu thường không khác biệt so với nhóm chứng.

Trong thời gian dùng Nizoral, viêm gan (đa số do đặc ứng) có thể xảy ra. Tình trạng này thường hồi phục nếu ngưng ngay việc dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nizoral nên được uống trong bữa ăn để được hấp thu tối đa.

Điều trị :

Người lớn :

- Nhiễm nấm da, nhiễm nấm đường tiêu hóa và nấm nội tạng: Một viên (200 mg) mỗi ngày một lần trong bữa ăn. Khi không đạt được đáp ứng đầy đủ ở liều này, liều dùng nên được tăng lên thành hai viên (400 mg), mỗi ngày một lần trong bữa ăn.

- Nhiễm candida âm đạo : hai viên (400 mg), mỗi ngày một lần trong bữa ăn.

Trẻ em :

- Trẻ em cân nặng từ 15-30 kg : 100 mg mỗi ngày một lần trong bữa ăn.

- Trẻ em cân nặng trên 30 kg : liều giống như người lớn.

Nói chung, việc điều trị nên được tiếp tục, không gián đoạn đến khi ít nhất 1 tuần sau khi tất cả các triệu chứng đã biến mất và đến khi tất cả các mẫu cấy đều chuyển sang âm tính.

Điều trị phòng ngừa ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch :

- Người lớn : 2 viên (400 mg) mỗi ngày.

- Trẻ em: 4-8 mg/kg mỗi ngày một lần.

Thời gian điều trị thông thường là :

- Nhiễm Candida âm đạo : 5 ngày kế tiếp nhau.

- Nhiễm nấm da do vi nấm ngoài da : khoảng 4 tuần.

- Lang ben : 10 ngày.

- Nhiễm nấm ở miệng và da do Candida : 2-3 tuần.

- Nhiễm nấm tóc : 1-2 tháng.

Nhiễm nấm móng : 6-12 tháng, được xác định bởi tốc độ phát triển của móng, đòi hỏi phải đạt được sự phát triển ra ngoài một cách đầy đủ của móng bị nhiễm nấm.

- Nhiễm nấm Candida nội tạng : 1-2 tháng.

- Nhiễm nấm Paracoccidioides, Histoplasma, Coccidioides: thời gian điều trị tối ưu là 3-6 tháng.

## **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp tai biến quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ. Trong vòng một giờ đầu sau khi uống, có thể rửa dạ dày. Có thể sử dụng than hoạt khi thích hợp.

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C

## **364. NO-SPA**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén 40 mg : vỉ bấm 10 viên, hộp 2 vỉ ; chai 100 viên.

Dung dịch tiêm 40 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 25 ống.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Drotaverine chlorhydrate	40 mg

cho 1 ống	
Drotaverine chlorhydrate	40 mg

#### DƯỢC LỰC

Chống co thắt cơ trơn không thuộc nhóm kháng choline.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu qua đường uống tương đương với đường tiêm. Hấp thu hoàn toàn sau 12 phút. Thời gian bắt đầu tác dụng sau khi tiêm là 2-4 phút, tối đa sau 30 phút.

Chuyển hóa tại gan bằng hiện tượng glucurono kết hợp. Gắn kết rất ít với protéine huyết tương. Thời gian bán hủy : 18-22 giờ.

#### CHỈ ĐỊNH

- Co thắt dạ dày-ruột. Hội chứng ruột bị kích thích.
- Cơ đau quặn mật và các co thắt đường mật : sạn đường mật và túi mật, viêm đường mật.
- Cơ đau quặn thận và các co thắt đường niệu-sinh dục : sỏi thận, sỏi niệu quản, viêm bể thận, viêm bàng quang.
- Các co thắt tử cung : đau bụng kinh, dọa sẩy thai, co cứng tử cung.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Các nghiên cứu trên vật thí nghiệm không thấy thuốc gây quái thai. Tuy vậy, cũng như đa số các thuốc khác, để thận trọng, nên tránh dùng No-spa kéo dài trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Lévodopa : giảm tác dụng chống parkinson của lévodopa.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hiếm gặp, có thể thấy buồn nôn, chóng mặt.  
Huyết áp có thể tụt nếu tiêm tĩnh mạch nhanh.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dạng viên :

**Người lớn** : 3-6 viên/ngày, mỗi lần 1-2 viên.

**Trẻ trên 6 tuổi** : 2-5 viên/ngày, mỗi lần 1 viên.

**Từ 1-6 tuổi :** 2-3 viên/ngày, mỗi lần 1/2-1 viên.

Dạng tiêm :

**Người lớn :** 1-3 ống tiêm dưới da hoặc 1-2 ống tiêm bắp/ngày.

Để kiểm soát cơn đau quận cấp tính do sỏi : 1-2 ống tiêm tĩnh mạch chậm.

## 365. NOOTROPYL

UCB PHARMA

viên nang 400 mg : hộp 60 viên.

viên bao 800 mg : hộp 45 viên.

dung dịch uống 200 mg/ml : chai 125 ml + pipette có khắc vạch.

dung dịch uống 1,2 g/6 ml : ống 6 ml, hộp 30 ống.

dung dịch tiêm 1 g/5 ml : ống 5 ml, hộp 12 ống.

dung dịch tiêm 3 g/15 ml : ống 15 ml, hộp 4 ống.

dịch truyền tĩnh mạch 12 g/60 ml : chai 60 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Piracétam	400 mg
(Lactose)	

cho 1 viên	
Piracétam	800 mg
(Lactose)	

cho 1 ml thuốc uống	
Piracétam	200 mg

cho 1 ống thuốc uống	
Piracétam	1200 mg

cho 1 ống thuốc tiêm 5 ml	
Piracétam	1 g

cho 1 ống thuốc tiêm 15 ml	
Piracétam	3 g

cho 1 chai truyền tĩnh mạch 60 ml	
Piracétam	12 g

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có hoạt tính trên sự chuyển hóa.

Giảm oxy huyết do thiếu máu cục bộ và thiếu oxy :

- theo kinh nghiệm khảo sát trên động vật, piracétam làm tăng cường sự chịu đựng của não đối với sự thiếu oxy huyết, chống lại các rối loạn chuyển hóa do thiếu máu cục bộ ;
- piracétam làm tăng sự khai thác và tiêu thụ glucose một cách độc lập với nguồn cung cấp oxygène, thuận lợi cho đường chuyển hóa pentose và duy trì sự tổng hợp năng lượng ở não (ATP) ;
- piracétam làm tăng tốc độ hồi phục sau chứng giảm oxy huyết bằng cách làm tăng nhanh tốc độ quay của các phosphate vô cơ và bằng cách làm giảm sự tích tụ glucose và acide lactique ;
- Trên điện não đồ, piracétam làm tăng nhanh sự bình thường hóa sau chứng giảm oxy huyết thiếu oxy.

Giảm oxy huyết do ngộ độc, do thuốc :

- kinh nghiệm cho thấy rằng piracétam làm giảm các rối loạn trên điện não đồ, tăng khả năng sống sót trên động vật được cho dùng barbiturate với liều gây ngộ độc ;
- do có tác động chuyên biệt trên sự chuyển hóa ở não, bằng cách làm giảm sự tiêu thụ oxygène, piracétam cho phép duy trì sự tạo thành ATP, hoạt động của G6PD, mà không làm tăng sự hình thành các lactate.

Ngoài ra, piracétam có tác động trên rất nhiều chất dẫn truyền thần kinh (acétylcholine, noradrénaline, dopamine...), nhờ đó cải thiện các hoạt động có liên quan đến trí nhớ. Piracétam còn có tác động trên các hoạt động vi tuần hoàn và làm giảm sự kết tập tiểu cầu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ tối đa đạt được trong máu sau 45 phút và từ 2 đến 8 giờ trong dịch não tủy. Sự hấp thu thuốc vẫn ổn định sau khi uống thuốc nhiều ngày.
- Thời gian bán hủy từ 4 đến 5 giờ trong máu và từ 6 đến 8 giờ trong dịch não tủy (kéo dài hơn trong trường hợp bị suy thận).
- Động học của sự phân phối thuốc ở não và tiểu não cho thấy rằng nếu sự hấp thu tại những nơi này chậm lại thì piracétam lưu lại lâu hơn so với trong máu.
- Thời gian bán hủy lâu hơn ở người suy thận, do đó cần giảm liều ở những bệnh nhân này. Piracétam qua được các màng lọc của các máy thẩm tách thận. Ở bệnh nhân bị suy thận hoàn toàn và không hồi phục, thời gian bán hủy từ 48 đến 50 giờ.
- Thuốc qua được hàng rào nhau thai.
- Đào thải : hầu hết thuốc được đào thải qua thận, trong vòng 30 giờ. Thanh thải ở thận của người lớn là 86 ml/phút.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dạng uống :

- Cải thiện triệu chứng chóng mặt.
- Được đề nghị để cải thiện một vài triệu chứng suy giảm trí tuệ bệnh lý ở người già (rối loạn sự tập trung, trí nhớ...).
- Được đề nghị trong điều trị sau cơn nhồi máu não hay chấn thương sọ não.
- Ở trẻ em : điều trị hỗ trợ chứng khó đọc.

Dạng tiêm :

- Được đề nghị trong điều trị cơn nhồi máu não, chấn thương sọ não, rung giật cơ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận nặng.

Nếu không làm thẩm tách, không nên dùng các liều cao gần nhau.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân suy thận, có làm thẩm tách hay không :

- liều dùng được điều chỉnh do thuốc được đào thải hoàn toàn qua thận và do đặc tính thấm qua được các dụng cụ thẩm tách ;
- cần thận trọng dùng các liều cách xa và giảm liều khi sự thanh thải créatinine thấp hơn 60 ml/phút (thời gian bán hủy của Nootropyl tăng gấp đôi) và đặc biệt nếu sự thanh thải này thấp hơn 30 ml/phút (thời gian bán hủy : 25-42 giờ) ;
- do không kiểm tra được nồng độ của piracétam trong huyết tương, nên thận trọng dùng các



liều cách xa hoặc giảm liều dựa trên các giá trị thanh thải créatinine.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật, các nghiên cứu không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai.

Ở người, do còn thiếu số liệu, nguy cơ này không được biết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ như cau có, dễ kích động, rối loạn giấc ngủ có thể xảy ra sau khi dùng liều cao với tỉ lệ không dưới 5%.

Các tác dụng phụ khác trên hệ tiêu hóa như buồn nôn, ói, tiêu chảy và đau bao tử cũng được ghi nhận với tỉ lệ dưới 2%.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng thuốc nước khi uống có thể được pha loãng với một ít nước.

#### **Người lớn :**

n Rối loạn khả năng nhận thức và chóng mặt :

p Viên 800 mg : liều thông thường mỗi lần 1 viên, 3 lần/ngày.

p Viên 400 mg : liều thông thường mỗi lần 2 viên, 3 lần/ngày.

p Dung dịch uống với pipette có khắc vạch : liều thông thường mỗi lần 800 mg, 3 lần/ngày, khi uống có thể pha loãng với một ít nước.

p Dung dịch uống 1,2 g chứa trong ống thuốc : liều thông thường mỗi lần 1 ống, 2 lần/ngày, khi uống có thể pha loãng với một ít nước.

Các liều này có thể tăng lên trong vài trường hợp.

n Điều trị cơn nhồi máu não, chấn thương sọ não :

p Dung dịch uống với pipette có khắc vạch : liều thông thường mỗi lần 1 g, 3 lần/ngày, khi uống có thể pha loãng với một ít nước.

p Dạng tiêm 1 g, 3 g : liều thông thường 3-6 g/ngày, tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền hoặc tiêm bắp. Liều có thể tăng đến 12 g/ngày trong trường hợp nặng.

#### **Trẻ em :**

n Chứng khó đọc : dùng dạng dung dịch uống chứa trong chai.

Liều trung bình là 50 mg/kg/ngày (chẳng hạn ở trẻ nặng 30 kg, mỗi lần uống 500 mg, 3 lần/ngày), khi uống có thể pha loãng với một ít nước.

### **QUÁ LIỀU**

Thuốc không gây độc tính, do đó không cần dùng đến các biện pháp chuyên biệt khi bị quá liều

RAPTAKOS BRETT CO., LTD.

Kem bôi ngoài da : tuýp 20 g.

#### THÀNH PHẦN

Oxyde kẽm	7,5% (tt/tt)
Calamine	1,5% (tt/tt)
Cetrimide	1,125% (tt/tt)
Dimethicone 20	20% (tt/tt)

#### DƯỢC LỰC

Oxyde kẽm là một chất làm se da nhẹ và được dùng như là một thuốc bôi tại chỗ để làm dịu và bảo vệ da khi bị trầy xước.

Calamine có tác dụng làm se da, chống ngứa và sát trùng nhẹ. Thuốc được dùng trong nhiều trường hợp bệnh da khác nhau như cháy nắng, chàm và mào đay với tác dụng như là một thuốc làm dịu và bảo vệ da.

Cetrimide được xem là một chất có "hoạt tính bề mặt". Phân tử cation được thu hút vào tế bào vi khuẩn xâm nhập và được hấp thụ qua màng tế bào. Đây hình như là nơi tác dụng chủ yếu của thuốc. Cetrimide được chỉ định dùng làm sạch và sát trùng vết thương, phỏng và ngoài da.

Các dimethicone là các chất không thấm nước và có sức căng bề mặt thấp. Các chất này được dùng trong các chế phẩm bôi để làm lớp bảo vệ ngoài da chống lại các chất kích thích da có tính tan trong nước. Các loại kem có chứa dimethicone được dùng để phòng ngừa loét do cấn (mãn mục) và hăm lở da. Dimethicone cũng được dùng bôi tại chỗ như là chất băng các vết thương.

Kem Norash là một phối hợp hợp lý giữa oxyde kẽm, calamine, cetrimide và dimethicone. Vì Norash có tất cả các thành phần nêu trên nên thuốc có tác dụng làm se da, chống ngứa, sát trùng và bảo vệ da.

#### CHỈ ĐỊNH

Viêm da tiếp xúc và kích ứng. Loét do cấn (mãn mục). Loét chân ở bệnh nhân tiểu đường.

Phỏng nhẹ. Đứt da, vết thương, vết côn trùng chích đốt, nứt nẻ chân tay. Ngứa không đặc hiệu.

Bảo vệ vết thương sau khi mở thông hồi tràng. Cháy nắng. Làm giảm triệu chứng ngứa quanh hậu môn ở bệnh nhân trĩ.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tăng nhạy cảm với oxyde kẽm, cetrimide, calamine hay dimethicone.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Chỉ dùng bôi ngoài.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Không có báo cáo.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có báo cáo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Bôi nhẹ nhàng lên vùng bị tổn thương ít nhất ba lần mỗi ngày hoặc theo chỉ dẫn của bác sĩ. Nên dùng nước rửa sạch vùng bị tổn thương trước khi bôi. Tham khảo ý kiến của bác sĩ nếu bệnh vẫn kéo dài.

## **367. NORMOGASTRYL**

UPSA

viên nén sủi bọt dễ bẻ : ống 20 viên, hộp 2 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Sodium bicarbonate	170 mg
Sodium sulfate khan	285 mg
Sodium hydrogénophosphate khan	195 mg
tương ứng : Na : 17,9 mEq hoặc	411 mg

### **DƯỢC LỰC**

Kháng acide.

Trung hòa acide dạ dày : một viên Normogastryl có khả năng trung hòa khoảng 9,7 mEq ion H<sup>+</sup> (97 ml HCl N/10).

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các biểu hiện đau trong bệnh thực quản, dạ dày, tá tràng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp bệnh nhân theo chế độ ăn kiêng muối, cần lưu ý rằng mỗi viên Normogastryl có chứa khoảng 17,9 mEq (411 mg) sodium để tính vào khẩu phần ăn hàng ngày.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc kháng acide có thể tương tác với một vài loại thuốc được hấp thu qua đường uống và có thể làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa các thuốc này nếu dùng đồng thời.

Do thận trọng, nên uống các thuốc cách nhau khoảng 2 giờ nếu có thể.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây tiêu chảy khi dùng liều quá cao.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng sau các bữa ăn sáng, trưa, chiều hoặc lúc bị khó chịu về tiêu hóa, sau khi hòa tan thuốc trong 1 ly nước.

Liều lượng mỗi lần dùng cho người lớn là 1-2 viên, 2-4 lần/ngày.

## **368. NOVALGINE**

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén : hộp 20 viên, ép vôi.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Métamizole sodique (noramidopyrine mésilate sodique)	500 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc giảm đau, hạ sốt.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, noramidopyrine được thủy phân nhanh trong ống tiêu hóa. Chất chuyển hóa chính, 4-methyl-amino antipyrine (4-MAA) được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn. Sự hấp thu thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Đạt được nồng độ tối đa trong máu trong vòng 1-2 giờ.

Tất cả các sản phẩm chuyển hóa đều gắn vào protéine huyết tương. Tỷ lệ gắn của 4-MAA là 58%.

Tình trạng gắn này không dẫn đến sự tương tác nào với thuốc như thuốc chống đông.

Noramidopyrine được chuyển hóa hoàn toàn : 90% của liều uống vào được tìm thấy trong nước tiểu và 6% được thải qua mật.

Thời gian bán hủy (4-MAA) là 2,7 giờ, chuyển sang 4,5 giờ ở người lớn tuổi.

Trong suy thận cấp độ thanh thải tổng cộng của 4-MAA giảm và có thể dẫn đến sự tích tụ của chất chuyển hóa hoạt tính nếu dùng thuốc nhiều lần.

Sản phẩm chuyển hóa của noramidopyrine đi qua sữa mẹ. Noramidopyrine và những sản phẩm chuyển hóa thải nhanh chóng bằng thẩm tách.

## **CHỈ ĐỊNH**

Đau nhức nhiều cấp tính hay mạn tính như đau trong bệnh thấp, nhức đầu, nhức răng, đau do u bướu, đau sau chấn thương hay phẫu thuật.

Đau do co thắt cơ trơn như đau co thắt vùng dạ dày-ruột, đường mật, thận và đường niệu dưới.

Để hạ cơn sốt cao không thuyên giảm với các biện pháp khác.

Chỉ sử dụng noramidopyrine nếu thực sự nó chứng tỏ có hiệu quả hơn so với thuốc giảm đau khác.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy chức năng tủy xương hoặc bệnh của hệ tạo máu.
- Tiền căn lên cơn suyễn hoặc phản ứng phản vệ do thuốc giảm đau như salicylate, paracetamol và các thuốc giảm đau không gây nghiện khác như diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen.
- Dị ứng hay không dung nạp thuốc chứa pyrazole (đặc biệt là noramidopyrine hay amidopyrine).
- Cấm dùng thuốc với bất kỳ liều lượng nào ở người đã bị chứng mất bạch cầu hạt dù có phải do amidopyrine hoặc noramidopyrine hay không.
- Thiếu glucose-6 phosphate déshydrogénase (nguy cơ tán huyết).
- Rối loạn chuyển hóa porphyrine ở gan (nguy cơ kích phát).
- Phụ nữ có thai và cho con bú : xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cẩn thận, vì thuốc này chứa noramidopyrine nên có thể gây ra chứng mất bạch cầu hạt hay sốc dẫn đến tử vong.

Mất bạch cầu hạt :

Điều kiện xuất hiện :

Tất cả các thuốc chứa noramidopyrine đều có thể gây ra chứng mất bạch cầu hạt. Đó là tai biến miễn dịch - dị ứng với chứng mất bạch cầu hạt hoàn toàn trong thời gian tối thiểu là một tuần.

Những tai biến này hiếm gặp nhưng vẫn gây tử vong trong hơn 10% trường hợp mặc dù có những kỹ thuật hồi sức huyết học hiện nay. Chứng mất bạch cầu hạt không liên quan đến liều lượng và có thể xảy ra dù với liều rất thấp-thí dụ nửa viên. Không lường trước được các tai biến này.

Thận trọng :

Ở người không có tiền căn bệnh về máu phải cân nhắc thật kỹ trước khi ghi toa. Thực vậy, hiện nay không có cách nào để phát hiện những người nhạy cảm ; mặt khác khi đang điều trị, không có cách nào tiên lượng được chứng mất bạch cầu hạt vì nó có thể xuất hiện sau lần uống thuốc đầu tiên (thấy rõ) hay sau nhiều tuần điều trị hoặc khi dùng thuốc trở lại. Do đó, không thể dựa vào việc theo dõi công thức bạch cầu. Ngược lại mọi bệnh nhân dùng thuốc này phải biết là khi

sốt xuất hiện và (hay) đau họng và (hay) lở miệng thì phải :

- ngưng thuốc ngay ;
- kiểm tra huyết đồ tức khắc.

Thực vậy, dùng thuốc tiếp tục sẽ làm tăng nguy cơ tử vong. Khi thấy chứng mất bạch cầu hạt phải chuyển ngay bệnh nhân vào bệnh viện.

Sốc :

Điều kiện xuất hiện :

Đó là phản ứng toàn thân, xảy ra chủ yếu ở những người đã có khuynh hướng từ trước.

Thận trọng :

Phải hỏi bệnh nhân về tiền căn dị ứng với thuốc chứa pyrazole (xem Chống chỉ định).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng đối với bệnh nhân suyễn và nhiễm trùng hô hấp mạn tính, bệnh nhân có tiền căn lên cơn suyễn khi dùng thuốc giảm đau hoặc không dung nạp thuốc giảm đau và bệnh nhân có nguy cơ cao không dung nạp thuốc giảm đau. Bệnh nhân suy hệ tạo máu.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :** chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về việc dùng noramidopyrine cho phụ nữ có thai, do đó chống chỉ định dùng Novalgine trong thời kỳ mang thai.

**Lúc nuôi con bú :** chống chỉ định dùng vì noramidopyrine đi qua sữa mẹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Tai biến huyết học :

Chứng mất bạch cầu hạt : xem Chống chỉ định, Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng.

Hiếm gặp thiếu máu hay giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

- Giống như tất cả các thuốc chứa pyrazole có thể có phản ứng dị ứng da kiểu mề đay hay phát ban dạng dát sần. Hiếm khi nặng dưới dạng hoại tử biểu bì (hội chứng Lyell và Stevens-Johnson).

- Một số trường hợp riêng lẻ bị suy thận cấp hay bệnh thận mô kẽ.

- Cơn suyễn xảy ra ở người đa nhạy cảm, đặc biệt không dung nạp aspirine.

- Nước tiểu acide có thể có màu đỏ : có thể do một sản phẩm chuyển hóa hiện diện với lượng rất ít (3% của liều uống vào) : acide rubazonique.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 1-2 viên, 1-3 lần/ngày.

Không dùng dạng bào chế này cho trẻ em.

### **QUÁ LIỀU**

Giới hạn điều trị đặc biệt rộng, liều lượng hàng ngày 15 g đã từng được dùng ở bệnh viện

## 369. NOVOBÉDOUZE DIX MILLE

BOUCHARA

c/o TEDIS

Dung dịch tiêm bắp 10 mg/2 ml : hộp 4 ống thuốc 2 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống thuốc	
Hydroxocobalamine acétate tính theo dạng base khan	10 mg

### DƯỢC LỰC

Vitamine B<sub>12</sub> đóng vai trò chủ yếu trong sự tổng hợp ADN, do đó nó rất cần thiết cho tất cả các mô có quá trình tái tạo mô xảy ra nhanh chóng (các mô tạo máu, ruột non, tử cung, v.v...). Tuy nhiên, sự dự trữ ở gan bình thường đủ để duy trì nồng độ trong máu hữu hiệu trong vài năm. Vitamine B<sub>12</sub> liều cao được sử dụng với mục đích giảm đau.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu dược lý trên súc vật cho thấy, hydroxocobalamine có nhiều ưu điểm so với cyanocobalamine : nồng độ trong máu cao hơn gấp 10-15 lần, gắn lên huyết thanh và mô cao hơn, đào thải qua nước tiểu giảm trên phân nửa.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị hỗ trợ trong một số bệnh lý đau rễ thần kinh (đau dây thần kinh hông, đau dây thần kinh cổ cánh tay), trong các bệnh thần kinh gây đau và một số bệnh viêm dây thần kinh mắt ở phía sau nhãn cầu do thuốc và độc chất.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tiền sử dị ứng với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các hợp chất cùng họ).

Bướu ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động trên sự tăng trưởng của mô, làm tăng mức độ sinh sản của tế bào, do đó có nguy cơ làm cho bướu tiến triển nhanh.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Gây phản ứng quá mẫn (nổi mề đay, sốt).

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Tiêm bắp chậm và sâu, 1 ống thuốc mỗi 2 ngày.

Thuốc không có tác động ngay mà chỉ xuất hiện sau khi tiêm đến mũi thứ 2 hoặc mũi thứ 3.

Nước tiểu có thể bị nhiễm màu hồng hoặc đỏ trong thời gian điều trị.

## 370. NURIL 5 mg - 10 mg

USV

c/o CT TNHH DP MINH HIỀN

Viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Enalapril maleate	5 mg
Tá dược: colloidal silicone dioxide, starch, talc, dimethicone, microcrystalline cellulose, lactose granule, sodium starch glycollate.	

cho 1 viên	
Enalapril maleate	10 mg
Tá dược: colloidal silicone dioxide, starch, talc, dimethicone, microcrystalline cellulose, lactose granule, sodium starch glycollate.	

### DƯỢC LỰC

Nuril (Enalapril maleate) là muối maleate của enalapril, ethyl ester của enalaprilat, chất ức chế ACE (men chuyển angiotensin) có tác dụng kéo dài. Enalapril maleate là một tiền chất, sau khi uống sẽ được hoạt hóa bằng cách thủy phân ethyl ester tạo thành enalaprilat có hoạt tính ức chế ACE.

Cơ chế tác động : Enalapril maleate sau khi được thủy phân thành enalaprilat sẽ ức chế ACE (men chuyển angiotensin) trong cơ thể người và động vật. ACE là chất xúc tác sự biến đổi angiotensin I thành chất gây co mạch angiotensin II. Angiotensin II còn có tác dụng kích thích vỏ thượng thận tiết aldosterone. Hiệu quả trị liệu của enalapril trong cao huyết áp và suy tim chủ yếu do sự kìm hãm hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Ức chế ACE sẽ làm giảm



angiotensin II trong huyết tương và do đó giảm co mạch và giảm tiết aldosterone.

ACE là kininase, một enzym gây thoái biến bradykinin. Sự gia tăng bradykinin, một peptide gây giãn mạch rất mạnh cũng đóng một vai trò trong hiệu quả trị liệu của Nupil.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khoảng 60% liều uống của enalapril maleate được hấp thu và nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 1 giờ. Enalapril được khử ester chủ yếu ở gan thành enalaprilat, chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng từ 3 đến 4 giờ sau khi uống enalapril. Ít hơn 50% enalaprilat gắn kết vào protein.

Nồng độ tối đa trong huyết thanh của enalapril tỷ lệ thuận với liều lượng, sinh khả dụng của enalapril dưới dạng enalaprilat vào khoảng 40%. Enalaprilat không chuyển hóa thêm trong cơ thể người, enalapril và enalaprilat được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu và phân. Thuốc bị loại khi thẩm tách máu.

Enalapril thải trừ qua nhiều pha, sự tồn tại của thuốc trong pha cuối cùng cho thấy sự gắn kết mạnh mẽ vào ACE huyết thanh. Thời gian bán thải từ 30 đến 35 giờ. Trạng thái ổn định đạt được sau 3 đến 4 liều uống enalapril 10 mg mỗi 24 giờ. Có thể xảy ra tích lũy thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng và vừa. Sự biến đổi enalapril thành enalaprilat có thể chậm lại ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cao huyết áp nhẹ và vừa. Phụ trị trong suy tim, ở bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với thuốc lợi tiểu và digitalis.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân quá mẫn với thuốc. Bệnh nhân có tiền sử phù mạch do dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát : Suy chức năng thận : Trong nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân cao huyết áp có hẹp động mạch thận một bên hay hai bên, tăng urê huyết và creatinine huyết thanh được ghi nhận ở 20% bệnh nhân. Gia tăng này hầu như biến mất khi ngưng enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Ở những bệnh nhân như vậy nên theo dõi chức năng thận trong vài tuần lễ đầu điều trị. Một vài bệnh nhân cao huyết áp không có bệnh mạch máu thận trước đó có thể có tăng urê huyết và creatinine huyết thanh, thường nhẹ và thoáng qua, nhất là khi enalapril được dùng với thuốc lợi tiểu. Điều này dễ xảy ra hơn ở bệnh nhân có suy thận trước đó. Có thể cần phải giảm liều enalapril và/hoặc ngưng thuốc lợi tiểu.

Tăng kali huyết : Tăng kali huyết thanh (hơn 5,7 mEq/L) đã thấy ở khoảng 1% bệnh nhân cao huyết áp trong thử nghiệm lâm sàng. Trong hầu hết trường hợp, sự gia tăng này có giá trị tách biệt và chấm dứt cho dù điều trị vẫn tiếp tục. Tăng kali huyết là lý do phải ngưng điều trị ở 0,28% bệnh nhân cao huyết áp. Các yếu tố nguy cơ xảy ra tăng kali huyết có thể gồm cả thiếu năng thận, tiểu đường hay sử dụng phối hợp các thuốc điều trị giảm kali huyết.

Phẫu thuật/gây mê : Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật hoặc trong khi gây mê với các tác nhân gây hạ áp, enalapril có thể ngăn chặn hình thành angiotensin II lần thứ hai để bồi hoàn phóng thích renin. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được cho là do cơ chế này, có thể điều chỉnh được bằng cách làm tăng khối lượng tuần hoàn.

Trẻ em : Sự an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được chứng minh.

### **LÚC CÓ THAI**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng enalapril cho phụ nữ mang thai khi lợi ích điều trị cao hơn nhiều so với nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa được biết thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Vì nhiều loại thuốc bài tiết trong sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng enalapril ở phụ nữ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Thuốc hạ huyết áp : Bệnh nhân có dùng thuốc lợi tiểu nhất là ở những bệnh nhân mới bắt đầu dùng thuốc lợi tiểu, có khi bị hạ huyết áp quá mức khi bắt đầu điều trị với enalapril. Có thể giảm tối thiểu khả năng hạ huyết áp bằng cách ngưng thuốc lợi tiểu hoặc gia tăng lượng muối ăn vào trước khi bắt đầu điều trị với enalapril.

- Tác nhân gây phóng thích renin : Các tác nhân chống cao huyết áp gây phóng thích renin (thuốc lợi tiểu) làm tăng tác dụng chống cao huyết áp của enalapril.

- Các tác nhân tim mạch khác : Enalapril có thể làm giảm sự mất kali gây bởi các thuốc lợi tiểu loại thiazide. Các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (spironolactone, triamterene hoặc amiloride), các dạng muối bổ sung kali có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Do đó khi chỉ định phối hợp các tác nhân này, nên thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý lâm sàng thường gặp nhất trong các thử nghiệm có kiểm soát là nhức đầu (4,8%), chóng mặt (4,6%), mệt mỏi (2,8%). Trong đa số trường hợp tác dụng ngoại ý có bản chất nhẹ và thoáng qua. Phải ngưng điều trị ở 6,0% bệnh nhân. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tần suất của tác dụng ngoại ý không liên quan đến tổng liều dùng mỗi ngày trong phạm vi từ 10 đến 40 mg. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị với enalapril có biểu hiện tác dụng không mong muốn tương đương với giả dược.

Những tác dụng ngoại ý khác xảy ra ở hơn 1% bệnh nhân điều trị với enalapril trong các thử nghiệm có đối chứng là : tiêu chảy (1,6%), ngoại ban (1,5%), hạ huyết áp (1,4%), ho (1,3%) và hạ huyết áp tư thế đứng (1,3%).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tác dụng chống cao huyết áp của enalapril được gia tăng bởi các tác nhân chống cao huyết áp gây phóng thích renin (thuốc lợi tiểu). Do đó ở bệnh nhân đang điều trị với thuốc lợi tiểu, hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra sau liều khởi đầu enalapril. Nếu được, nên ngưng thuốc lợi tiểu 2 đến 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với enalapril để giảm khả năng hạ huyết áp. Nếu

không thể kiểm soát huyết áp chỉ với enalapril đơn thuần, có thể dùng thuốc lợi tiểu trở lại. Nếu không thể ngưng thuốc lợi tiểu, nên dùng liều khởi đầu 2,5 mg trong ngày đầu tiên nhằm xác định hạ huyết áp quá mức có xảy ra hay không. Nếu không xảy ra hạ huyết áp quá mức, nên tăng liều đến 5 mg ngày một lần. Sau đó nên điều chỉnh liều theo sự đáp ứng huyết áp. Liều dùng thông thường biến thiên từ 10 đến 40 mg mỗi ngày, dùng một lần duy nhất hoặc chia làm 2 lần.

### 371. NUTRISOL-S (5%)

GREEN CROSS GUANGZHOU

c/o DIETHELM

dung dịch tiêm truyền 5% : chai 250 ml và 500 ml.

<b>THÀNH PHẦN</b> cho 100 ml	
L-Isoleucine	352 mg
L-Leucine	490 mg
L-Lysine chlorhydrate	430 mg
L-Méthionine	225 mg
L-Phenylalanine	533 mg
L-Threonine	250 mg
L-Tryptophane	90 mg
L-Valine	360 mg
L-Arginine chlorhydrate	500 mg
L-Histidine chlorhydrate	250 mg
Acide aminoacetique	760 mg
L-Alanine	200 mg

Acide L-Glutamique	75 mg
Acide L-Aspartique	250 mg
L-Proline	100 mg
L-Serine	100 mg
L-Tyrosine	25 mg
L-Cystine	10 mg
ứng với : Tổng số acide amine	5000 mg
D-Sorbitol	5000 mg
(pH)	(5,0 - 7,0)
(Tỉ lệ áp suất thẩm thấu với dd muối sinh lý)	(tương đương 3)
(Các acide amine tự do)	(4.760 mg/dl)
(Nitơ toàn phần)	(725 mg/dl)
(Na <sup>+</sup> )	(37 mEq/l)
(Cl <sup>-</sup> )	(59 mEq/l)
(Calorie)	(40 kcal/dl)

### **CHỈ ĐỊNH**

Cung cấp acide amine trong những trường hợp :

- Giảm proteine huyết.
- Suy dinh dưỡng.
- Tiền và hậu phẫu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng trong các trường hợp :

- Bệnh nhân hôn mê gan hoặc có nguy cơ cao.
- Bệnh nhân suy thận nặng hoặc tăng natri huyết.
- Bệnh nhân có rối loạn biến dưỡng acide amine và không dung nạp fructose di truyền (suy gan và thận nặng có thể xảy ra).

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng thận trọng trong các trường hợp :

- Toan máu tiến triển.
- Suy tim sung huyết.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dị ứng : Nổi mẩn đôi khi có xảy ra. Khi đó ngưng dùng thuốc.

Hệ tiêu hóa : Buồn nôn và ói đôi khi xảy ra.

Hệ tuần hoàn : Nặng ngực, tim đập nhanh đôi khi xảy ra.

Dùng nhanh liều cao : Có thể dẫn đến toan huyết.

Các dấu hiệu khác : Run, sốt, nóng, nhức đầu đôi khi xảy ra.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Người lớn : 20 ml (tương ứng 1 g acide amine)/kg/ngày, tối đa 30 ml (tương ứng 1,5 g acide amine)/kg/ngày.

Trẻ em và trẻ sơ sinh : 40 ml (tương ứng 2 g acide amine)/kg/ngày, tối đa 50 ml (tương ứng 2,5 g acide amine)/kg/ngày.

Liều trên có thể điều chỉnh tùy theo tuổi, tình trạng và trọng lượng cơ thể. Liều tối đa mỗi ngày : 4 chai 500 ml (tương ứng 100 g D-Sorbitol).

Nutrisol-S (5 %) chứa khoảng 37 mEq/L Na<sup>+</sup> và 59 mEq/L Cl<sup>-</sup>. Khi sử dụng liều cao hoặc kết hợp với các dung dịch điện giải khác, cần lưu ý thăng bằng điện giải.

Nên sử dụng Nutrisol-S (5 %) bằng đường truyền tĩnh mạch chậm.

### **Cách dùng :**

Người lớn : 20-500 ml/lần, truyền tĩnh mạch chậm hoặc nhỏ giọt tĩnh mạch. Tốc độ truyền vào khoảng 10 g acide amine trong vòng 60 phút (60-100 phút/500 ml tương ứng 80-60 giọt/phút).

## **372. NUTROPLEX**

UNITED LABORATORIES

Sirô : chai 60 ml.

Sirô : chai 120 ml

THÀNH PHẦN

cho 5 ml (1 muỗng café)	
-------------------------	--

Rétinol (vitamine A)	2500 đơn vị USP
Calciférol (vitamine D)	200 đơn vị USP
Thiamine chlorhydrate	10 mg
Riboflavine	1,25 mg
Nicotinamide	12,5 mg
Pyridoxine chlorhydrate	5 mg
Cyanocobalamine	50 mg
Fe nguyên tố	15 mg
Calcium glycérophosphate	12,5 mg
Magnésium gluconate	4 mg
Lysine chlorhydrate	12,5 mg

Phối hợp các vitamine A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, D, PP, Ca, Mg và đặc biệt là Fe và Lysine.

### **DƯỢC LỰC**

Nutroplex là một chế phẩm kích thích sự ngon miệng đặc biệt dành cho trẻ em trong thời kỳ phát triển.

Nutroplex có những vitamine và khoáng chất cần thiết cho nhu cầu dinh dưỡng hàng ngày cũng như giúp bù đắp những thiếu hụt do dinh dưỡng, đặc biệt là cung cấp lysine là acide amine thường thiếu hụt trong một chế độ ăn uống bình thường. Lysine đã được chứng minh về mặt y học là yếu tố chịu trách nhiệm cho sự tăng trưởng và phát triển bình thường.

Nutroplex còn cung cấp Fe, một nguyên tố vi lượng đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo máu, giúp da dễ hồng hào.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nutroplex là một phối hợp được chỉ định trong các nhu cầu khác nhau về vitamine và chất khoáng.

Nutroplex còn được chỉ định trong các bệnh thiếu máu do thiếu sắt.

Ở người khỏe mạnh, Nutroplex cung cấp lượng chất dinh dưỡng cần thiết hàng ngày, cung cấp lysine là acide amine cần thiết cho sự tăng trưởng.

### **LÚC CÓ THAI**

Liên quan đến vitamine A :

Không vượt quá 8.000 UI vitamine A/ngày (kể cả trong nguồn thức ăn).

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Liên quan đến vitamine A :

Không vượt quá 8.000 UI vitamine A/ngày (kể cả trong nguồn thức ăn).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lắc chai trước khi dùng.

**Người lớn :** 2 muỗng café/ngày.

**Trẻ em :** 1 muỗng café/ngày.

## **373. NYOLOL 0,25% - 0,50%**

### **NOVARTIS OPHTHALMICS**

Thuốc nhỏ mắt 0,25% : lọ nhỏ giọt 5 ml.

Thuốc nhỏ mắt 0,5% : lọ nhỏ giọt 5 ml.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml dung dịch 0,25%	
Timolol maleate	3,4 mg
ứng với : Timolol	2,5 mg
(Benzalkonium chlorure)	(0,1 mg)

cho 1 ml dung dịch 0,5%	
Timolol maleate	6,8 mg
ứng với : Timolol	5,0 mg
(Benzalkonium chlorure)	(0,1 mg)

#### **DƯỢC LỰC**

Nyolol có tác dụng nhanh, thường bắt đầu 20 phút sau khi nhỏ. Tác dụng tối đa vào khoảng 1 đến 2 giờ và hiệu quả hạ nhãn áp đáng kể kéo dài trong 24 giờ đối với Nyolol 0,25% hay 0,50%.

Nyolol có tác dụng hạ nhãn áp trong bệnh glaucome hay các tình trạng tăng nhãn áp khác.

Đặc tính dược lý của hoạt chất chính timolol maleate bao gồm :

- Ức chế thụ thể beta không chọn lọc.
- Không có hoạt tính giao cảm nội tại.
- Không có tác động vô cảm tại chỗ (ổn định màng).

Không giống các thuốc co đồng tử, Nyolol không ảnh hưởng đến kích thích đồng tử hay sự điều tiết. Không có co quắp điều tiết và thị lực không thay đổi.

Giống như các thuốc điều trị glaucome khác, đáp ứng với timolol sẽ giảm khi điều trị lâu dài ở một số bệnh nhân.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu toàn thân : nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi nhỏ mắt chưa được ghi nhận.

#### CHỈ ĐỊNH

- Tăng nhãn áp
- Glaucome góc mở mạn tính
- Glaucome ở người đã lấy thủy tinh thể

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tuyệt đối :

- Hen phế quản, co thắt phế quản, có tiền sử hen phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.
- Suy tim sung huyết không kiểm soát được, sốc do tim.
- Tắc nghẽn dẫn truyền nhĩ thất độ cao (chưa đặt máy tạo nhịp).
- Hiện tượng Raynaud.
- Nhịp tim chậm < 40-45 nhịp/phút.
- Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.

Tương đối :

- Phối hợp với Amiodaron.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Vận động viên thể thao cần lưu ý rằng thuốc có chứa chất có thể gây phản ứng thử doping dương tính.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Giống như các thuốc nhỏ mắt khác, Nyolol có thể hấp thu vào tuần hoàn chung và tác động giống như một thuốc ức chế beta đường toàn thân.

Cần phải điều trị suy tim trước khi dùng Nyolol.

Đối với bệnh nhân có bệnh tim nặng trước đó hay bệnh nhân lớn tuổi, cần theo dõi nhịp tim và dấu hiệu suy tim.

Sau khi nhỏ timolol maleate, đã xảy ra trường hợp phản ứng tim và hô hấp nặng như tử vong do co thắt phế quản ở bệnh nhân hen phế quản và một số trường hợp hiếm tử vong do suy tim.



Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế beta đường uống khi dùng Nyolol cần theo dõi tác dụng cộng thêm đối với nhãn áp cũng như đối với các tác dụng toàn thân của thuốc ức chế beta.

Bệnh nhân tiểu đường

Cần thận trọng khi dùng thuốc ức chế beta ở bệnh nhân hạ đường huyết vô căn, hoặc bệnh nhân tiểu đường (đặc biệt tiểu đường không ổn định) đang dùng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết uống. Thuốc ức chế beta có thể che lấp triệu chứng và dấu hiệu của cơn hạ đường huyết cấp tính.

Mặc dù Nyolol được dung nạp tốt ở bệnh nhân glaucome mang kính tiếp xúc cũng như ở bệnh nhân đã lấy thủy tinh thể, không nên mang kính tiếp xúc do những nguy cơ sau đây :

- Giảm tiết nước mắt do thuốc ức chế beta.
- Hấp thu vào kính tiếp xúc một số thành phần của thuốc (benzalkonium chlorure).
- Viêm giác mạc trong khi mang kính tiếp xúc do benzalkonium chlorure.

Đối với trẻ em :

Chưa có thử nghiệm trên trẻ em.

Không nên dùng thuốc cho trẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh.

LÚC CÓ THAI

Chưa có thử nghiệm dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

LÚC NUÔI CON BÚ

Thuốc ức chế beta được tiết vào sữa mẹ. Nguy cơ hạ đường huyết và chậm nhịp tim ở trẻ bú mẹ chưa được thống kê đánh giá. Không nên cho trẻ bú mẹ khi mẹ đang điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc ức chế beta. Các thuốc ức chế canxi, thuốc giảm catecholamine, thuốc ức chế beta có thể gây hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim, và khi dùng phối hợp với Nyolol sẽ cho ra tác dụng cộng thêm.

Cần theo dõi mắt khi điều trị đồng thời với thuốc nhỏ mắt có chứa adrenaline (có thể gây dẫn đồng tử).

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Dung dịch nhỏ mắt Nyolol nói chung dung nạp rất tốt. Thử nghiệm lâm sàng với timolol maleate cho thấy chủ yếu có các phản ứng phụ sau :

Ở mắt : có thể gây kích ứng mắt, viêm kết mạc, viêm mí mắt, viêm giác mạc, giảm cảm giác giác mạc, thay đổi khúc xạ (do ngưng điều trị với thuốc co đồng tử ở một số trường hợp), song thị, và sụp mi.

Ở hệ tuần hoàn : nhịp tim chậm, loạn nhịp tim, hạ huyết áp, ngất, bloc tim, tai biến mạch máu não, thiếu máu não, suy tim sung huyết, trống ngực, ngừng tim.

Ở hệ hô hấp : co thắt phế quản (xảy ra chủ yếu ở người có bệnh co thắt phế quản trước đó), suy hô hấp, khó thở.

Toàn thân : nhức đầu, suy nhược, buồn nôn, chóng mặt, trầm cảm, mệt mỏi.

Da : phản ứng dị ứng, bao gồm nổi mẩn đỏ hay mề đay khu trú hay toàn thân đã được ghi nhận.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Khi bắt đầu, nên dùng Nyolol 0,25% nhỏ mắt 1 giọt x 2 lần mỗi ngày.

Nếu chưa đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn, thì chuyển sang dùng Nyolol 0,50% nhỏ mắt 1 giọt x 2 lần mỗi ngày.

Nếu cần thiết, có thể điều trị đồng thời với :

Thuốc nhỏ mắt điều trị glaucome loại giống giao cảm (sympathomimetic) hay loại giống phó giao cảm (parasympathomimetic),

Hay thuốc ức chế men carbonic anhydrase dùng đường toàn thân, để đạt được hiệu quả tốt hơn.

Ở một số bệnh nhân, vì hiệu quả hạ nhãn áp của Nyolol chỉ ổn định sau vài tuần điều trị, nên cần đánh giá nhãn áp vào khoảng tuần thứ 4.

Nếu nhãn áp được duy trì ở mức chấp nhận được, có thể giảm liều xuống và nhỏ mắt mỗi ngày một lần.

Thay thế một phương pháp điều trị trước đó :

- Khi Nyolol được dùng để thay thế một thuốc nhỏ mắt loại ức chế beta khác, ngưng thuốc cũ vào cuối ngày điều trị. Ngày tiếp theo dùng Nyolol 0,25% nhỏ mắt 1 giọt x 2 lần/ngày. Nếu cần dùng liều cao hơn thì thay bằng Nyolol 0,50% nhỏ mắt 1 giọt x 2 lần/ngày.

- Khi Nyolol được dùng để thay thế một thuốc nhỏ mắt điều trị glaucome không phải loại ức chế beta, tiếp tục dùng thuốc cũ thêm một ngày trong khi dùng thêm Nyolol 0,25% 1 giọt x 2 lần/ngày. Vào ngày tiếp theo ngưng thuốc cũ và chỉ dùng Nyolol 0,25%. Nếu cần dùng liều cao hơn thì thay bằng Nyolol 0,50% nhỏ mắt 1 giọt x 2 lần/ngày.

Khi Nyolol được dùng để thay thế nhiều thuốc điều trị glaucome đang dùng đồng thời, cần cân nhắc từng trường hợp cụ thể.

Thầy thuốc sẽ quyết định ngưng một hay tất cả các loại thuốc đã dùng điều trị glaucome trước đó.

Khi bệnh nhân đang dùng thuốc co đồng tử chuyển sang dùng Nyolol, cần khám lại khúc xạ cho bệnh nhân khi thuốc co đồng tử hết tác dụng.

Bệnh nhân cần tuân thủ chặt chẽ các hướng dẫn điều trị và nhãn áp cần được kiểm soát đặc biệt vào giai đoạn đầu của điều trị.

Cách dùng :

Mới dùng lọ thuốc lần đầu : vặn mạnh nắp theo chiều kim đồng hồ để làm thủng một lỗ nhỏ ở đầu lọ thuốc.

Sau mỗi lần nhỏ mắt : vặn chặt nắp và để lọ thuốc trở lại vào hộp giấy để tránh ánh sáng.

#### BẢO QUẢN

Chỉ nên dùng thuốc trong vòng 30 ngày sau khi đã mở nắp.

Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng (15-25°C).

Nếu chưa mở nắp, lọ thuốc nhỏ mắt Nyolol có thể được dùng cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp thuốc.

## THUỐC VẦN O

### 374. OBIMIN

UNITED LABORATORIES

Viên bao phim : chai 30 viên, 100 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Vitamine A	3 000 đơn vị USP
Vitamine D	400 đơn vị USP
Vitamine C	100 mg
Vitamine B <sub>1</sub>	10 mg
Vitamine B <sub>2</sub>	2,5 mg
Vitamine B <sub>6</sub>	15 mg
Vitamine B <sub>12</sub>	4 mg
Nicotinamide	20 mg
Calcium panthothénate	7,5 mg
Calcium lactate	250 mg
Acide folique	1 mg

Ferrous fumarate	90 mg
Đồng (dưới dạng sulfate đồng)	100 mg
Iode (dạng iodure kali)	100 mg

### DƯỢC LỰC

Obimin đáp ứng nhu cầu về vitamine và chất khoáng trong suốt thời kỳ mang thai và cho con bú, thời kỳ mà người phụ nữ thường bị thiếu dinh dưỡng do phải thỏa mãn thêm những nhu cầu của thai nhi, do phải chống lại những tác nhân gây stress trong thời kỳ mang thai, những khó khăn khi sinh nở và cho con bú.

Vitamine B<sub>1</sub> : ngăn ngừa hay điều trị bệnh béribéri thường gặp trong lúc có thai và thời kỳ vị thành niên.

Vitamine B<sub>6</sub> : ngăn ngừa co giật do thiếu hụt pyridoxine trong thời kỳ vị thành niên, kiểm soát chứng buồn nôn, nôn mửa, viêm dây thần kinh và nhiễm độc huyết trong thời kỳ mang thai. Các vitamine nhóm B giúp phòng ngừa và hiệu chỉnh sự thiếu hụt vitamine thường gặp trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

Các tác nhân chống thiếu máu : giúp ngăn chặn chứng thiếu máu trong thời kỳ mang thai ; phòng ngừa chứng thiếu máu do thiếu chất sắt và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ thứ phát do thiếu folate. Sắt ở dạng ferrous fumarate được hấp thu tốt nhất.

### CHỈ ĐỊNH

Bổ sung đầy đủ nguồn vitamine và một số ion tối cần cho sản phụ trong thời kỳ trước và sau khi sanh, và góp phần hiệu chỉnh những tình trạng rối loạn thường gặp trong thời kỳ mang thai như buồn nôn và nôn mửa, thiếu máu, chứng tê phù (béribéri), chứng viêm dây thần kinh và chuột rút.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Mỗi ngày một viên hoặc theo sự chỉ định của bác sĩ

## 375. OCUFEN

### ALLERGAN

thuốc nhỏ mắt 0,03% : lọ 5 ml, lọ 10 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
----------	--

Natri flurbiprofene	0,3 mg
Tá dược không có hoạt tính : cồn polyvinyl, thimerosal, dinatri edetate, kali chloride, natri citrate, acid citric và nước tinh khiết.	

## **DƯỢC LỰC**

Natri flurbiprofene thuộc nhóm acid phenylalkanoic có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm trên các bệnh viêm ở động vật. Cơ chế tác dụng thông qua sự ức chế enzyme cyclo-oxygenase là enzyme thiết yếu cho sinh tổng hợp prostaglandine.

Trên mô hình động vật, prostaglandine là chất trung gian hóa học của một số loại viêm trong mắt. Nghiên cứu trên mắt động vật, thấy prostaglandine phá vỡ được hàng rào máu - thủy dịch, gây giãn mạch, tăng thẩm thấu mao mạch, tăng bạch cầu, tăng nhãn áp.

Prostaglandine còn đóng vai trò trong đáp ứng co đồng tử khi phẫu thuật mắt do làm co cơ vòng mống mắt không phụ thuộc cơ chế cholinergic. Nghiên cứu trên lâm sàng, thấy Ocuferen ức chế sự co đồng tử trong khi phẫu thuật chữa đục thể thủy tinh.

Kết quả về nghiên cứu lâm sàng cho thấy natri flurbiprofene không có tác dụng rõ rệt trên nhãn áp.

## **CHỈ ĐỊNH**

Ocuferen được dùng để ức chế sự co đồng tử trong khi phẫu thuật mắt. Ngoài ra, Ocuferen còn được dùng để chống viêm bán phần trước của mắt sau khi phẫu thuật hoặc sau khi chiếu laser cho phẫu thuật cắt bè củng mạc.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng Ocuferen nếu người bệnh bị viêm giác mạc biểu mô do Herpes simplex và ở người quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc này.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Có mẫn cảm chéo giữa flurbiprofene và các thuốc chống viêm không steroid, kể cả acid acetylsalicylic. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng ở người đã có mẫn cảm với các thuốc trên.

Nhiễm khuẩn cấp tính ở mắt có thể bị che lấp khi dùng thuốc chống viêm tại chỗ.

Ocuferen tự nó không có tác dụng kháng khuẩn. Cần theo dõi chặt khi dùng Ocuferen cùng một thuốc chống nhiễm khuẩn khi có nhiễm khuẩn mắt. Cũng cần theo dõi chặt người có tiền sử viêm giác mạc do Herpes simplex.

Vết thương có thể chậm lành khi dùng Ocuferen.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Mặc dầu trong lâm sàng và trên thực nghiệm, chưa thấy có cơ sở dược lý học để chứng minh có tương tác giữa acetylcholine chloride (hoặc carbachol) với flurbiprofene, nhưng trong thực tế,

đã thấy ở bệnh nhân phẫu thuật mắt mà nhỏ Ocufen thì acetylcholine chloride và carbachol sẽ mất tác dụng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những tác dụng ngoại ý dễ gặp nhất khi dùng Ocufen nhỏ mắt là cảm giác nóng rát và ngứa mắt tạm thời và những triệu chứng nhẹ khác do kích ứng mắt.

Tuy dùng tại chỗ ở mắt, những thuốc chống viêm không steroid có thể gây tác dụng toàn thân, như làm tăng thời gian chảy máu do tương tác với sự kết tập tiểu cầu. Đã ghi nhận trường hợp nhỏ mắt bằng Ocufen làm tăng khuynh hướng chảy máu ở mô mắt khi phẫu thuật mắt. Vì vậy cần thận trọng khi dùng Ocufen khi phẫu thuật mắt ở người bệnh dễ bị chảy máu hoặc ở người đang dùng các loại thuốc có thể kéo dài thời gian chảy máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Để ức chế sự co đồng tử khi phẫu thuật mắt, nhỏ vào mắt tổng liều 4 giọt Ocufen, cứ từng 30 phút lại nhỏ một giọt, bắt đầu từ 2 giờ trước phẫu thuật.

Cứ 4 giờ nhỏ 1 giọt vào túi kết mạc, dùng như vậy trong 1 tuần sau khi chiếu laser cho phẫu thuật cắt bè củng mạc hoặc trong 2-3 tuần sau các quy trình phẫu thuật khác.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều thường không gây ra sự cố cấp tính. Nếu uống nhầm thì cần uống thêm nhiều nước để pha loãng thuốc.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15°C-25°C.

## **376. OCULOTECT FLUID - OCULOTECT SINE**

NOVARTIS OPHTHALMICS

Oculotect Fluid : thuốc nhỏ mắt (nước mắt nhân tạo) : lọ 10 ml.

Oculotect Sine : thuốc nhỏ mắt (nước mắt nhân tạo) : hộp chứa 20 liều thể tích 0,4 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml Oculotect Fluid	
Polyvidone (trọng lượng phân tử trung bình 29000)	50 mg
Acid boric	2,0 mg
Sodium chlorure	5,4 mg

Sodium lactate	0,2mg
Potassium chlorure	1,5 mg
Calcium chlorure	0,15 mg
Magnesium chlorure	0,2 mg
Nước cất vừa đủ	1 ml
Chất bảo quản : Benzalkonium chlorure	0,05 mg

cho 1 ml Oculotect Sine	
Polyvidone (trọng lượng phân tử trung bình 29000)	50 mg
Acid boric	2,0 mg
Sodium chlorure	5,4 mg
Sodium lactate	0,2mg
Potassium chlorure	1,5 mg
Calcium chlorure	0,15 mg
Magnesium chlorure	0,2 mg
Nước cất vừa đủ	1 ml

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc nhỏ mắt Oculotect Fluid và Oculotect Sine là dung dịch trong suốt, không màu, được dùng dưới dạng giọt. Sau khi nhỏ vào mắt, thuốc nhanh chóng lan ra trên bề mặt kết mạc và giác mạc tạo thành một lớp phim bôi trơn có tác dụng bảo vệ.

Thành phần của Oculotect Fluid và Oculotect Sine rất giống nước mắt nhân tạo vì bao gồm hoạt chất chính polyvidone và các chất điện giải magiê, kali và natri.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Do kích thước lớn, polyvidone không ngấm qua giác mạc.

Sau khi uống, với trọng lượng phân tử 12600, polyvidone nhanh chóng được đào thải qua nước tiểu sau 11 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, có thể tránh sự ứ đọng lâu trong cơ thể bằng cách giảm

thành phần polyvidone có trọng lượng phân tử lớn hơn 250000.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các tình trạng khô mắt bao gồm cả viêm kết giác mạc khô mắt (dùng thay thế nước mắt khi phim nước mắt không bền vững hoặc thiếu nước mắt).

Đặc biệt dạng Oculotect Sine không chứa chất bảo quản được dùng cho những bệnh nhân đeo kính sát tròng (tác dụng bôi trơn) hay dị ứng với chất bảo quản.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân quá mẫn cảm với một trong những thành phần của thuốc (ví dụ : chất bảo quản).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu bệnh nhân cảm thấy mờ mắt sau khi nhỏ thuốc thì phải đợi đến khi hết mờ mới được lái xe và điều khiển máy móc.

Với Oculotect Fluid : Bệnh nhân không được đeo kính tiếp xúc khi nhỏ thuốc. Có thể đeo lại sau đó 30 phút.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chỉ dùng thuốc trong trường hợp bắt buộc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trường hợp điều trị đồng thời với một thuốc nhỏ mắt khác (như điều trị glaucoma), nên nhỏ các thuốc cách nhau tối thiểu 5 phút và nên nhỏ Oculotect sau cùng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng : cay mắt nhẹ thoáng qua hoặc cảm giác dính.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cách dùng chung cho cả hai dạng thuốc :

Dùng 1 giọt x 4 lần/ngày, nhỏ vào túi kết mạc. Số lần dùng mỗi ngày thay đổi tùy theo độ nặng nhẹ của bệnh.

Với Oculotect Sine :

- Thể tích trong mỗi liều có thể dùng đủ một lần cho cả hai mắt.
- Nếu dùng để bôi trơn và làm ướt kính sát tròng thì nhỏ một giọt vào kính trước khi đặt kính vào mắt.
- Bỏ phần thuốc còn thừa ngay sau khi dùng, không để dành dùng cho lần sau.

### **BẢO QUẢN**

Oculotect Fluid : Đậy nắp lại ngay sau khi dùng. Khi đã mở nắp chai thuốc, chỉ nên dùng chai thuốc này trong vòng 1 tháng. Các chai thuốc chưa mở nắp có thể được dùng cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp thuốc.

Oculotect Sine : Bỏ phần thuốc còn thừa ngay sau khi dùng, không để dành dùng cho lần sau.

Nên để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em



## 377. OFLOCET

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén dễ bẻ 200 mg : hộp 10 viên.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/40 ml : hộp 1 lọ 40 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ofloxacin	200 mg
(Lactose)	

cho 1 lọ	
Ofloxacin	200 mg
(Na)	(5,47 mEq)

### DƯỢC LỰC

Oflocet là kháng sinh tổng hợp thuộc họ fluoroquinolone.

#### Phổ kháng khuẩn :

Các loại thường nhạy cảm (nồng độ ức chế tối thiểu  $\leq 1$  mg/l) : *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Staphylococcus* nhạy với métiline, *Mycoplasma hominis*, *Legionella*, *Propionibacter acnes*, *Mobiluncus*.

Các loại nhạy cảm trung bình : *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacteries*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Các loại nhạy cảm không thường xuyên : *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Đối với *Mycobacteries atypiques* : ofloxacin có tác động trung bình in-vitro trên một vài loài mycobactéries : *Mycobacterium fortuitum*, yếu hơn trên *M. kansasii* và yếu hơn nữa trên *M. avium*.

Các loại đề kháng (nồng độ ức chế tối thiểu  $> 4$  mg/l) : Entérocoques, *Staphylococcus* kháng

méticilline, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Acinobacter baumannii*, vi khuẩn kỵ khí ngoại trừ *Propionibacterium acnes* và *mobiluncus*.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm trùng do các vi khuẩn nhạy cảm : nhiễm trùng hô hấp thấp, nhiễm trùng tai mũi họng, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng sinh dục, nhiễm trùng tiết niệu, các nhiễm trùng nặng thuộc tuyến tiền liệt, bệnh lây qua đường sinh dục như lậu, viêm niệu đạo và cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*, nhiễm trùng xương khớp, nhiễm trùng tiêu hóa và đường mật, nhiễm trùng huyết.

- Ofloxacin không có hiệu quả đối với bệnh giang mai.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Có tiền sử tăng cảm với ofloxacin, với các quinolones khác hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Tiền căn có bệnh về gân do dùng fluoroquinolone.

- Thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase.

- Không dùng cho trẻ em, thanh thiếu niên dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú, bệnh nhân có thể dễ bị co giật : xơ cứng động mạch não nặng, động kinh, rối loạn chức năng thận, đang dùng thuốc kháng viêm không steroid.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Thận trọng ở bệnh nhân suy thận : phải giảm liều.

- Viêm gân : hiếm khi xảy ra nhưng đôi khi gây đứt gân. Nếu có các triệu chứng viêm gân xuất hiện, ngưng dùng thuốc ngay.

- Uống nhiều nước trong ngày.

- Tránh tiếp xúc với ánh nắng và tia UV.

- Đừng uống thuốc chung với thức ăn.

- Nên uống thử liều đầu tiên tại nhà để xem phản ứng đối với thuốc : nếu bị chóng mặt đừng lái xe hoặc vận hành máy móc.

- Ngưng thuốc ngay khi có bất kỳ dấu hiệu mẫn cảm nào xuất hiện thí dụ như nổi mẩn da.

- Không được tiêm tĩnh mạch hay truyền tĩnh mạch nhanh. Phải truyền chậm 1 lọ trong 60 phút. Không được truyền tĩnh mạch các thuốc khác cùng một đường truyền với Oflocet.

### **LÚC CÓ THAI**

Không dùng cho phụ nữ đang mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Nếu dùng các thuốc sau, nên uống cách Oflocet 2 giờ : muối khoáng, vitamin có sắt hay muối khoáng, thuốc kháng acid có calcium, aluminium hay magnesium, sucralfate.

- Có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc biến dưỡng bởi men cytochrom P<sub>450</sub> như :

warfarin, cyclosporine, theophylline.

Theophylline : phải điều chỉnh liều theophylline.

Warfarin : phải theo dõi sát các thử nghiệm về đông máu.

- Kháng viêm không steroid : tăng kích thích hệ thần kinh trung ương.

- Thuốc tiểu đường : theo dõi đường huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Buồn nôn, mất ngủ, nhức đầu, chóng mặt, tiêu chảy, ói, nổi mẩn, ngứa, viêm âm đạo, sưng đau chỗ chích.

- Đau cơ và/hoặc khớp.

- Các phản ứng phản vệ nặng, co giật, viêm đại tràng giả mạc, nhạy cảm với ánh sáng có thể đưa đến nhiễm độc quang. Nếu nghi viêm đại tràng giả mạc, phải ngưng ngay thuốc và điều trị thích hợp với vancomycine hay metronidazole uống.

- Bệnh nhân tiểu đường : ngưng ngay thuốc nếu bị phản ứng hạ đường huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc uống và thuốc tiêm truyền tĩnh mạch có hiệu quả và liều dùng như nhau. Khi người bệnh không thể dùng thuốc qua đường uống, hoặc sự hấp thu qua đường uống không tốt thì dùng đường tiêm. Không dùng thuốc tiêm quá 10 ngày. Nên đổi sang thuốc uống nếu tiếp tục điều trị.

- Chức năng thận bình thường : 200-400 mg x 2/ngày tùy bệnh và cân nặng của người bệnh.

- Suy thận : giảm liều :

- Độ thanh thải creatinin 10-50 ml/phút : 200-400 mg x 1/ngày.

- Độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút : 100-200 mg x 1/ngày.

- Xơ gan : không quá 400 mg/ngày.

## **378. OFRAMAX TIÊM**

RANBAXY

thuốc tiêm 1 g : hộp 10 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Ceftriaxone sodium, tương đương Ceftriaxone	1 g

### **TÍNH CHẤT**

Ceftriaxone là một kháng sinh cephalosporine có tác dụng diệt khuẩn nhờ sự ức chế tổng hợp

vách tế bào. Nó làm acyl hóa các enzyme transpeptidase gắn trên màng tế bào, do đó ngăn cản liên kết chéo giữa peptidoglycan cần cho sự bền vững của vách tế bào. Ceftriaxone có tính bền vững cao đối với men beta-lactamase sinh ra bởi các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-).

#### **Phổ kháng khuẩn :**

Phổ kháng khuẩn của ceftriaxone bao gồm *Neisseria gonorrhoeae* (gồm các chủng sinh và không sinh penicillinase), *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*. Ceftriaxone cũng có hoạt tính với nhiều chủng *Pseudomonas aeruginosa* và *Haemophilus ducreyi*.

Ceftriaxone cũng có hiệu quả *in vitro* đối với các vi khuẩn sau : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, các chủng *Providencia* (gồm *Providencia rettgeri*), *Salmonella spp.* (gồm *S. typhi*) và các chủng *Shigella*.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ceftriaxone không hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nên phải được dùng bằng đường tiêm. Sau liều tiêm bắp ở người lớn khỏe mạnh, thuốc hầu như hấp thu hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2-3 tiếng. Sau liều tiêm bắp ceftriaxone 500 mg và 1 g, nồng độ đỉnh đạt được là 43 mg/l và 76 mg/l tương ứng. Ceftriaxone được phân bố rộng rãi ở nhiều mô và dịch trong cơ thể. Thuốc có nồng độ cao ở mô đường hô hấp, xương khớp, đường tiểu, da, mô dưới da và các cơ quan trong ổ bụng. Thuốc phân bố tốt vào dịch não tủy, đặc biệt qua màng não bị viêm. Tỷ lệ gắn kết với protéine huyết tương vào khoảng 85-95%. Ceftriaxone không bị chuyển hóa ở gan và ở thận. Thuốc được bài tiết qua cả đường thận và ngoài thận. Thời gian bán hủy của ceftriaxone khoảng 7 giờ. Sau liều tiêm bắp và tiêm mạch duy nhất ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, 33-67% liều được thải qua nước tiểu ở dạng không đổi trong khi phần còn lại được thải qua mật, bị chuyển hóa bởi vi khuẩn trong lòng ruột và thải ra phân dưới dạng không có hoạt tính.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Oframax được chỉ định để điều trị nhiễm trùng hô hấp dưới, viêm màng não, nhiễm trùng da và cấu trúc da, nhiễm trùng tiểu, nhiễm lậu cầu (có biến chứng và không biến chứng), viêm nhiễm vùng chậu, nhiễm trùng xương khớp, nhiễm trùng trong ổ bụng do các vi khuẩn nhạy cảm và dự phòng trước phẫu thuật.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ceftriaxone chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với péricilline, các dẫn xuất péricilline, penicillamine hay cephalosporine.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Viêm đại tràng giả mạc được báo cáo xảy ra khi dùng cephalosporine và các kháng sinh phổ rộng khác. Cần nghi ngờ bệnh lý này nếu bệnh nhân tiêu chảy khi đang dùng ceftriaxone. Nếu xảy ra bội nhiễm khi đang dùng ceftriaxone, cần có các biện pháp thích hợp. Dù có tăng BUN và creatinine huyết tương thoáng qua, khả năng gây độc thận ở liều đề nghị của ceftriaxone cũng

tương tự như các cephalosporine khác.

Cần cân nhắc nguy cơ và ích lợi khi dùng Oframax ở các bệnh nhân có tiền sử rối loạn đông máu, vì cephalosporine có thể gây giảm prothombine máu.

Oframax cần được dùng cẩn thận ở các bệnh nhân có bệnh lý đường tiêu hóa, đặc biệt viêm loét đại tràng, viêm ruột từng vùng hoặc viêm đại tràng do kháng sinh vì cephalosporine có thể gây viêm đại tràng giả mạc.

#### **Khả năng gây ung thư/biến dị :**

Các nghiên cứu dài hạn ở loài vật về tính sinh ung thư chưa được tiến hành với ceftriaxone.

Ceftriaxone chưa cho thấy khả năng sinh biến dị với thử nghiệm Ames, thử nghiệm vi hạt nhân và thử nghiệm làm sai lệch nhiễm sắc thể ở tế bào lympho người in vitro.

**Sử dụng cho trẻ em :** Ceftriaxone gắn kết cao với protéine huyết tương, nó có thể đẩy bilirubin khỏi albumine huyết tương. Cần dùng cẩn thận ở trẻ có bilirubine máu cao.

**Sử dụng cho người già :** Không có tai biến nào ở người già được ghi nhận cho đến nay. Tuy nhiên, người già có thể bị suy chức năng thận, nếu có, cần điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa hai liều.

#### **LÚC CÓ THAI**

Các thử nghiệm ở loài vật không cho thấy bằng chứng nào về độc tính trên phôi, thai và về khả năng gây bưứu quái.

Các thử nghiệm đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ có thai chưa được tiến hành.

#### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Ceftriaxone được tiết qua sữa ở nồng độ thấp. Cần lưu ý khi dùng ceftriaxone cho phụ nữ đang cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Rượu : ceftriaxone dùng chung với rượu có thể gây các phản ứng như disulfuram.

- Thuốc kháng đông, heparin hoặc tan cục máu đông : ceftriaxone có thể ức chế sự tổng hợp vitamine K bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột. Do đó dùng chung thuốc này với ceftriaxone có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

#### **Thay đổi giá trị xét nghiệm :**

- Thời gian prothombine có thể bị kéo dài vì cephalosporine ức chế quá trình tổng hợp vitamine K bằng cách ức chế hệ vi khuẩn đường ruột.

- Thử nghiệm Coomb : Phản ứng Coomb dương tính thường xảy ra ở bệnh nhân dùng cephalosporine ở liều cao.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ceftriaxone thường được dung nạp tốt. Tuy nhiên, các tác dụng phụ sau đây thường gặp khi dùng ceftriaxone :

Tiêu hóa : Thay đổi hệ vi khuẩn trong lòng ruột có thể xảy ra khi dùng ceftriaxone, vì thuốc thải nhiều qua mật; tiêu chảy thường xảy ra hơn ở trẻ em. Buồn mật hoặc sỏi giả do calcium thỉnh

thoảng xuất hiện.

Các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa khác bao gồm buồn nôn, nôn, ăn không ngon, đau bụng và viêm đại tràng giả mạc.

Ceftriaxone gắn kết cao với protéine và có khả năng đẩy bilirubine ra khỏi các vị trí gắn kết với albumine, gây tình trạng tăng bilirubine máu.

Các tác dụng phụ khác bao gồm :

Phản ứng tại chỗ : đau cứng vùng tiêm, viêm tĩnh mạch sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Quá mẫn : sẩn, ngứa, sốt, ớn lạnh, co thắt phế quản, hạ áp.

Huyết học : tăng bạch cầu ưa acide, tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm lympho bào, giảm tiểu cầu, kéo dài thời gian prothrombine.

Tăng SGOT và phosphatase kiềm.

Thận : tăng BUN và creatinine, giảm lượng nước tiểu hoặc giảm độ cô đặc nước tiểu.

Sinh dục : nhiễm nấm Candida âm đạo.

Miệng : nhiễm nấm Candida miệng.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều thường dùng ở người lớn**

Oframax có thể được dùng liều tiêm mạch hoặc tiêm bắp. Liều thường dùng ở người lớn là 1 đến 2 g mỗi ngày một lần, hay 500 mg đến 1 g mỗi 12 giờ. Tổng liều không được quá 4 g chia làm 2 liều bằng nhau trong ngày.

Dự phòng trước phẫu thuật : Tiêm mạch, 1 g nửa giờ đến 2 giờ trước phẫu thuật.

Nhiễm lậu cầu không biến chứng : Tiêm bắp liều duy nhất 250 mg.

### **Liều thường dùng ở trẻ em**

Tiêm mạch từ 25 đến 37,5 mg mỗi kg cân nặng mỗi 12 giờ.

Viêm màng não : Tiêm mạch 100 mg mỗi kg cân nặng một lần mỗi ngày, hoặc 50 mg/kg cân nặng mỗi 12 giờ, có thể kèm hay không kèm liều tải 100 mg/kg cân nặng. Thường dùng trong 7 tới 14 ngày.

Để điều trị các nhiễm trùng nặng không phải viêm màng não ở trẻ em : liều dùng mỗi ngày được đề nghị là 50 đến 75 mg/kg chia làm hai lần mỗi 12 giờ.

Tổng liều hàng ngày tối đa ở trẻ em không được quá 4 g đối với viêm màng não và 2 g đối với các nhiễm trùng khác.

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, tuy nhiên ở các bệnh nhân suy gan lẫn suy thận, liều mỗi ngày không quá 2 g.

### **Hướng dẫn sử dụng**

Tiêm tĩnh mạch

Pha Oframax tiêm như sau :

Hàm lượng lọ	Lượng dung dịch cần pha
250 mg	2,4 ml
1 g	9,6 ml

Dung dịch để pha có thể là nước cất pha tiêm, NaCl 0,9%, Dextrose 5%.

Tiêm bắp

Oframax cũng có thể dùng tiêm bắp. Pha với lượng dung dịch phù hợp sau :

Hàm lượng lọ	Lượng dung dịch cần pha
250 mg	0,9 ml
1 g	3,6 ml

Oframax cần được đưa vào cơ thể bằng cách tiêm vào một khối cơ đủ lớn. Tiêm sâu vào mông làm giảm bớt đau nhức.

### QUÁ LIỀU

Vì không có chất giải độc đặc hiệu, điều trị quá liều cephalosporine bao gồm điều trị nâng đỡ và điều trị triệu chứng.

Vài bệnh nhân có thể bị viêm đại tràng giả mạc do thuốc kháng sinh, gây ra do độc tố của *Clostridium difficile*, trong và sau khi dùng cephalosporine. Các trường hợp nhẹ sẽ đáp ứng với việc ngưng thuốc. Đối với các trường hợp trung bình và nặng, cần dùng dung dịch truyền, điện giải và bù đạm. Nếu không có đáp ứng, dùng metronidazole uống (250-500 mg mỗi 8 giờ), bacitracine (25.000 đơn vị, uống 4 lần mỗi ngày trong 5 đến 10 ngày), cholestyramine (4 g, 4 lần mỗi ngày) hay vancomycine (125-500 mg mỗi 6 giờ trong 5 đến 10 ngày).

### BẢO QUẢN

Bột Oframax vô trùng phải được bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh ánh sáng, độ ẩm và tránh làm đông lạnh.

## 379. OKACIN

NOVARTIS OPHTHALMICS

thuốc nhỏ mắt : lọ 5 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Lomefloxacin	3 mg
Tá dược : Glycerol, disodium edetate, sodium hydroxide vừa đủ 1N, nước cất vừa đủ.	
Chất bảo quản : Benzalkonium chloride 0,02 mg	

#### DƯỢC LỰC

Được dẫn xuất từ difluorinated quinolone, Lomefloxacin là một chất ức chế men gyrase của vi khuẩn, hiệu quả đối với vi khuẩn gram âm và gram dương. Độc tính cấp của Lomefloxacin khi dùng toàn thân và khi dùng nhỏ mắt thì thấp. Lomefloxacin can thiệp vào các quá trình có liên hệ với ADN của vi khuẩn như các giai đoạn bắt đầu, kéo dài, và kết thúc của quá trình nhân đôi, sao chép mã, sửa chữa ADN, tái hợp, dịch mã, tái xoắn và nghỉ ngơi của ADN. Phân tử mục tiêu của các quinolone là tiểu đơn vị A của men gyrase của vi khuẩn (men topoisomerase II). Sự hình thành một phức hợp ổn định giữa quinolone và toàn bộ phân tử men gyrase (gồm 4 tiểu đơn vị) A2B2 làm cho chức năng của men này bị hư hại, gây nên sự hủy diệt nhanh chóng vi khuẩn nhạy cảm. Cho đến nay người ta chưa thấy có sự truyền tính kháng thuốc qua trung gian plasmid. Tần số xuất hiện tính kháng thuốc do đột biến tự nhiên nhỏ hơn  $10^{-8}$  đến  $10^{-9}$ , như vậy cũng giống như các quinolone khác.

Tính kháng chéo chỉ xảy ra đối với các quinolone khác, và không có kháng chéo đối với các nhóm kháng sinh khác. Chưa có các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của thuốc đối với các trường hợp nhiễm Chlamydia.

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

Phổ kháng khuẩn bao gồm các vi khuẩn gram dương và gram âm, theo sự ghi nhận từ các nghiên cứu thực nghiệm khác nhau.

Phân tích có hệ thống dựa trên các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II và III cho thấy các vi khuẩn nhạy cảm như sau :

Các vi khuẩn nhạy cảm (nồng độ ức chế tối thiểu MIC<sub>90</sub> < 4 mg/ml) :

Gram dương : Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Bacillus, Corynebacterium.

Gram âm : Branhamella catarrhalis, Neisseria sp., Acinetobacter spp., Alcaligenes faecalis,



Enterobacter spp., Flavobacterium spp., Haemophilus influenzae, Klebsiella, Moraxella, Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas spp., Serratia spp.

Vi khuẩn kỵ khí : Propionibacterium acnes

Các vi khuẩn nhạy cảm trung gian (MIC<sub>90</sub> = 4-16 mg/ml) :

Gram dương : Streptococcus pneumoniae, Streptococcus spp., Micrococcus, Enterococcus faecalis

Các vi khuẩn đề kháng (MIC<sub>90</sub> > 16 mg/ml) :

Clostridium difficile, Mycobacterium, nấm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở thỏ, khi nhỏ 50 ml dung dịch chứa Lomefloxacin đánh dấu <sup>14</sup>C nồng độ 0,3% cho thấy kết quả như sau :

	Cmax (mg-Eq/g)	Tmax (phút)
Giác mạc	55,68	15
Kết mạc	11,39	15
Thủy dịch	7,58	60

Trong các nghiên cứu thử nghiệm trên động vật, nồng độ thuốc trong nước mắt sau 2 lần nhỏ 50 ml Lomefloxacin 0,3% là 40-200 mg/ml vào giờ thứ 2 và vẫn còn 7-27 mg/ml vào giờ thứ 6. Ngay cả vào giờ thứ 24 nồng độ thuốc vẫn còn hơn 3 mg/ml. Mặc dù không thể áp dụng trực tiếp những kết quả này lên mắt người vì sinh lý học giác mạc và sự thẩm thấu qua giác mạc khác nhau đáng kể giữa người và thỏ, nhưng sự xuyên thấu của Lomefloxacin qua giác mạc người đã được xác định. Ở người, nồng độ thuốc trong tiền phòng là 1,3-2,7 mg/ml vào thời điểm 90-180 phút sau khi nhỏ thuốc. Tuy nhiên, nồng độ này không đủ cao để điều trị nhiễm trùng nội nhãn.

Hấp thu toàn thân sau khi nhỏ Lomefloxacin 0,3% tại chỗ thì thấp. Sau khi nhỏ mắt trong 2 tuần (mỗi ngày 4 lần, mỗi lần 2 giọt), nồng độ trong máu thấp hơn mức có thể phát hiện (0,005 mg/ml).

### **CHỈ ĐỊNH**

Các nhiễm trùng của phần trước mắt do những vi khuẩn nhạy cảm với Lomefloxacin.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất, tá dược, hay với các quinolone.

Trong những thí nghiệm trên động vật, độc tính trên khớp của những chuột trẻ được ghi nhận khi dùng liều cao (300 mg/kg) và không xảy ra khi dùng những liều thấp (< 100 mg/kg). Nếu dùng tại chỗ, ngay cả khi thuốc được hấp thu hoàn toàn, thì tổng liều cũng chỉ khoảng 2

mg/ngày. Như vậy, liều dùng tối đa mỗi ngày trên 1 kg cân nặng biến thiên trong khoảng 20-50 mg/kg và nhiều lần nhỏ hơn ngưỡng độc cho khớp. Không thấy tác dụng phụ nào xảy ra ở trẻ em trong các cuộc nghiên cứu lâm sàng, mặc dù những số liệu này cũng còn hạn chế.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Điều trị dài hạn với kháng sinh có thể làm tăng nguy cơ bội nhiễm nấm hoặc có thể thúc đẩy sự phát triển của các vi khuẩn bình thường không gây bệnh.

Một vài trường hợp riêng rẽ xảy ra hiện tượng tăng nhạy cảm của da đối với ánh sáng đã được ghi nhận sau khi dùng Lomefloxacin toàn thân và chưa thấy khi dùng nhỏ mắt. Tuy nhiên, trong khi điều trị với Okacin nên tránh ra nắng hoặc tiếp xúc với bức xạ cực tím quá nhiều.

Lưu ý đối với bệnh nhân mang kính tiếp xúc : Không nên mang kính tiếp xúc trong khi mắt bị nhiễm trùng.

Khi phải dùng đồng thời nhiều loại thuốc nhỏ mắt, nên nhỏ các thuốc cách nhau tối thiểu 5 phút để tránh thuốc chảy ra ngoài.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sau khi dùng Lomefloxacin đường toàn thân liều cao (50-100 mg/kg), sự thay đổi ở động vật có xương sống có đuôi đã được quan sát ở thai nhi thỏ. Hơn nữa, các nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng toàn thân với liều 20 mg/kg, Lomefloxacin đi qua được hàng rào nhau thai và được tiết vào sữa mẹ. Chưa có các nghiên cứu lâm sàng về việc dùng Lomefloxacin dạng nhỏ mắt cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Do đó, chỉ nên dùng thuốc cho đối tượng này khi lợi ích do thuốc mang lại nhiều hơn nguy cơ cho thai hoặc cho trẻ. Thai kỳ loại C.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Để tránh làm giảm hiệu quả của thuốc, không nên dùng các thuốc nhỏ mắt có chứa kim loại nặng như kẽm trong vòng 15 phút trước và sau khi nhỏ Okacin.

Không nên dùng đồng thời với Okacin các thuốc nhỏ mắt chứa kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Ngoài ra, cho đến nay chưa ghi nhận sự tương tác với các thuốc khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cảm giác xót nhẹ thoáng qua sau khi nhỏ thuốc được ghi nhận ở 4,7% bệnh nhân sử dụng. Mặc dù sự tăng nhạy cảm của da đối với ánh sáng chưa được ghi nhận khi dùng dạng nhỏ mắt, tác dụng phụ này có thể xảy ra. Vì những phản ứng dị ứng sau đây đã được ghi nhận sau khi dùng Lomefloxacin toàn thân, nên cũng được liệt kê ở đây đối với dạng nhỏ mắt : các phản ứng dị ứng, hen, khó thở, mề đay, ngứa, quá mẫn cảm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em (trên 1 tuổi) : nhỏ 1 giọt x 2-3 lần/ngày vào túi kết mạc dưới.

Khi mới bắt đầu điều trị, nên nhỏ thường xuyên hơn : nhỏ 5 giọt trong vòng 20 phút hay nhỏ 1 giọt mỗi giờ trong vòng 6-10 giờ. Thời gian điều trị kéo dài 7-9 ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Về mặt thực hành, không có nguy cơ xảy ra tác dụng phụ do nhầm lẫn uống phải thuốc bởi vì

một lọ thuốc nhỏ mắt 5 ml chỉ chứa 15 mg Lomefloxacin. Lượng này chỉ bằng 3,75% liều dùng hàng ngày ở người lớn theo đường uống (400 mg Lomefloxacin). Đối với trẻ em khi nhầm lẫn uống phải thuốc, có thể rửa dạ dày để hạn chế hấp thu hơn nữa.

### **BẢO QUẢN**

Chai thuốc nhỏ mắt Okacin có thể được dùng cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp.

Đóng nắp chai thuốc ngay sau khi dùng. Bảo quản thuốc ở nhiệt độ phòng (< 25°C) và không để thuốc ngoài ánh sáng. Không nên dùng 1 lọ thuốc lâu hơn 1 tháng kể từ ngày mở nắp. Nhớ để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em

## **380. ONKOVERTIN 40 - ONKOVERTIN 70**

### **B. BRAUN**

Onkovertin 40 : dịch truyền 10% : chai 500 ml.

Onkovertin 70 : dịch truyền 6% : chai 500 ml.

### **THÀNH PHẦN**

Onkovertin 40 :

cho 100 ml dịch truyền Onkovertin 40 trong Natri Clorid 0,9%	
Dextran MW 40.000	10 g
Natri clorid	0,9 g
Nước cất pha tiêm vđ	100 ml
Nồng độ áp lực thẩm thấu	khoảng 330 mOsm/l
Các chất điện giải :	
Na <sup>+</sup>	154 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	154 mmol/l

cho 100 ml dịch truyền Onkovertin 40 trong	
--	--

Glucose 5%	
Dextran MW 70.000	10 g
Glucose monohydrat pha tiêm	5,5 g
Nước cất pha tiêm vđ	100 ml
Nồng độ áp lực thẩm thấu	khoảng 365m Osm/l

Onkovertin 70 :

cho 100 ml dịch truyền Onkovertin 70 trong Natri Clorid 0,9%	
Dextran MW 70.000	6,0 g
Natri clorid	0,9 g
Nước cất pha tiêm vđ	100 ml
Nồng độ áp lực thẩm thấu	khoảng 315 mOsm/l
Các chất điện giải :	
Na <sup>+</sup>	154 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	154 mmol/l

cho 100 ml dịch truyền Onkovertin 70 trong Glucose 5%	
Dextran MW 70.000	6,0 g
Glucose monohydrat pha tiêm	5,5 g
Nước cất pha tiêm vđ	100 ml
Nồng độ áp lực thẩm thấu	khoảng 350 mOsm/l

## **DƯỢC LỰC**

Onkovertin 40 là dung dịch đẳng trương 10% dextran có phân tử thấp nhưng có áp suất thẩm thấu keo cao được pha chế với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Onkovertin 70 là dung dịch đẳng trương 6% dextran có phân tử lớn nhưng có áp suất thẩm thấu keo cao được pha chế với natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Các tính chất chính gồm có :

- Tác dụng gia tăng thể tích nhanh (tác dụng giãn nở).
- Tác dụng duy trì thể tích trong vòng 3-4 giờ đối với Onkovertin 40 và 6-8 giờ đối với Onkovertin 70.
- Tác dụng phòng chống tắc nghẽn mạch.
- Đẳng trương với máu do được pha với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.
- Không ảnh hưởng đến nhóm máu.

Do dung dịch dextran có áp suất thẩm thấu keo cao hơn huyết tương, nên chất lỏng bị rút từ kẽ gian bào vào lòng mạch, điều này giải thích tác dụng giãn nở thể tích của thuốc. Kết quả là thể tích tuần hoàn máu tăng cao hơn so với thể tích thực tế của dung dịch dextran đã truyền vào cơ thể. Tác dụng giãn nở thể tích này chỉ bắt đầu biểu hiện sau khi truyền dịch được 15 phút và thấy được một cách rõ rệt ở dextran MW 40.000 so với ở dextran MW 70.000.

Onkovertin 40 làm máu phân phối đến mô nhiều hơn và cải thiện sự cung cấp oxy do tác dụng làm loãng máu, giảm độ nhớt của máu, tăng thể tích nhát bóp và làm giảm kháng lực ngoại biên. Ngoài ra, Onkovertin 40 còn ức chế sự kết tập tiểu cầu và sự hình thành các phức hợp fibrinogen-fibrin. Đặc tính này cũng giải thích tại sao dextran phân tử thấp cũng có thể được sử dụng trong dự phòng tắc-nghẽn mạch.

Onkovertin 70 có tác dụng duy trì thể tích kéo dài từ 6-8 giờ. Ngoài ra, dextran có phân tử lượng 70.000 được dùng để phòng chống tắc-nghẽn mạch một cách có hiệu quả.

## **CHỈ ĐỊNH**

Onkovertin 40 :

- Điều chỉnh áp lực keo.
- Rối loạn vi tuần hoàn.
- Đיעc đột ngột.
- Dự phòng bệnh huyết khối.
- Chống sốc trong sốt xuất huyết.

Onkovertin 70 :

- Thay thế thể tích keo trong liệu pháp thẩm thấu keo.
- Điều trị sốc tức thời.
- Phòng chống tắc-nghẽn mạch.
- Pha loãng máu trước khi mổ.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh tim mất bù
- Phù phổi.
- Chảy máu não.
- Thiếu niệu hay vô niệu.
- Tạng bệnh ưa chảy máu.
- Thiếu hụt dịch ngoại bào.
- Đã biết rõ là mẫn cảm với dextran.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh được truyền dung dịch keo thay thế thể tích vì các phản ứng phụ có thể xảy ra.
- Trong trường hợp thiếu fibrinogen máu thì nên truyền máu.
- Nên tôn trọng triết để liều tối đa khuyến cáo 1,5 g dextran/kg thể trọng/ngày để tránh xảy ra rối loạn cơ chế đông máu.
- Tỷ lệ thể tích huyết cầu hematocrit thấp hơn 30% cần phải truyền máu hoặc truyền hồng cầu.
- Bổ sung các chất điện giải nếu cần.
- Dịch truyền Onkovertin 40 và 70 có tính thấm thấu keo cao, không thích hợp để thay thế huyết dịch nguyên gốc vì nguy cơ gây thiếu niệu tạm thời. Với những người bệnh bị mất nước, điều đầu tiên là phải bù đắp lượng dịch ngoại bào bị thiếu hụt bằng các dung dịch á tinh như Ringer's Lactate hoặc các dung dịch carbohydrat.
- Các dịch truyền dextran làm sai lệch kết quả xét nghiệm đường huyết bằng phương pháp Hagedorn-Jensen, Crecelius-Seifert và Hultman (phương pháp o-toluidin).
- Đối với việc xác định đường niệu, tất cả các phương pháp xét nghiệm lâm sàng thông thường đều có thể sử dụng được, ngoại trừ phương pháp đo độ phân cực và phương pháp xét nghiệm theo Nylander.
- Nếu các xét nghiệm về nhóm máu hoặc tính tương hợp huyết thanh (thử nghiệm chéo) cần phải được thực hiện ở những người bệnh đã hoặc đang được truyền các dung dịch keo thay thế thể tích vào thời điểm các xét nghiệm đang được tiến hành, thì phải thông báo cho xét nghiệm viên biết (W. Kox, H. Bush and R. Kiehl, Infusionstherapie 5:337-338 [1978]).
- Để truyền các dung dịch dextran nên sử dụng các bộ dây truyền dịch thích hợp có màng lọc dung dịch với kích thước lỗ lọc là 15 micron.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cấm dùng các dung dịch dextran trong khi đang mang thai và trong phẫu thuật sản khoa chẳng hạn như mổ đẻ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên thêm các thuốc sau đây vào các dung dịch dextran vì sẽ xảy ra các phản ứng tương kỵ như phân hủy hóa học, hấp thụ và tạo phức :

- Acid aminocaproic.

- Ampicillin.
- Acid ascorbic.
- Clorpromazin.
- Clortetracyclin.
- Các barbiturat hòa tan.
- Phytomenadion.
- Promethazin.
- Streptokinase.

Việc phối hợp dextran với clortetracyclin hydroclorid sẽ gây ra các phản ứng tương kỵ chẳng hạn như bị đục hoặc kết tủa.

Tác dụng gây độc đối với thận của các aminoglycosid có thể tăng lên khi dùng phối hợp với dextran. Vì vậy khi phải điều trị kéo dài nên tránh dùng đồng thời cả hai loại thuốc này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tất cả các dung dịch keo thiên nhiên và tổng hợp dùng để thay thế thể tích có bán trên thị trường đều có thể gây ra các phản ứng phản vệ hay thể phản vệ với tần số và mức độ nghiêm trọng khác nhau. Cơ chế bệnh lý của các phản ứng này sau khi truyền dextran chưa được giải thích cặn kẽ.

Với người bệnh bị tác dụng phụ nặng, mức kháng thể kháng dextran tăng cao đến mức có thể chuẩn độ được.

Hướng dẫn cách phòng chống và điều trị các tác dụng phụ :

- Cần nắm rõ về tính chất và mức độ nghiêm trọng có thể có của các tác dụng phụ.
- Theo dõi chặt chẽ người bệnh trong thời gian truyền thuốc và đặc biệt là trong khi đang truyền 20-30 ml đầu của dung dịch tiêm truyền này.
- Phải chuẩn bị sẵn sàng dụng cụ và thuốc men để hồi sức cấp cứu.

Dấu hiệu lâm sàng và mức độ nghiêm trọng		Điều trị	
I. Các phản ứng ngoài da	Ngừng truyền dịch	Các thuốc kháng histamin	
II. Tim mạch nhanh, tụt huyết áp, buồn nôn, nôn mửa		Các thuốc kháng histamin + các corticosteroid	
III. Sốc, co thắt phế quản,	Phát tín	Hồi sức	1. Adrenalin 0,05-0,1 mg tiêm

co thắt tử cung	hiệu báo độ	Ổn định tư thế Hô hấp nhân tạo và xoa bóp tim	TM 2. Các corticosteroid, ví dụ prednisolon 250-1000 mg tiêm TM 3. Truyền dịch, ví dụ albumin 5%
IV. Ngừng hô hấp và tuần hoàn			

Các dấu hiệu lâm sàng và liệu pháp cấp cứu các phản ứng phản vệ hay thể phản vệ sau khi dùng các dung dịch keo thay thế thể tích. (Theo nguyên tắc chung, đầu tiên phải dùng adrenalin để kiềm chế các phản ứng phản vệ hay thể phản vệ, vì sau 5-10 phút các corticosteroid mới phát huy tác dụng).

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

#### Liều lượng :

Truyền tĩnh mạch. Trừ khi có chỉ định khác, thường dùng liều 500 ml truyền liên tục.

Liều tối đa : 1,5 g dextran/kg cân nặng/ngày, tốc độ truyền : 40-80 giọt/phút tức là 120-240 ml/giờ.

Trẻ em : liều tối đa 15 ml/kg cân nặng/ngày.

#### Cách dùng :

Trong trường hợp đặc biệt cần truyền nhanh dưới áp lực bên ngoài có thể là cần thiết cho các tình huống cấp cứu, trước khi bắt đầu truyền, phải đuổi hết không khí ra khỏi chai có khoảng không gian chứa khí bên trong, vì nếu không sẽ có nguy cơ gây tắc mạch do bọt khí trong quá trình truyền.

Không được sử dụng nếu thấy dung dịch không trong suốt hoặc chai hoặc nắp chai có dấu hiệu bị hư hại.

## 381. OPEAZITRO

O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 500 mg : hộp 3 viên.

Bột pha hỗn dịch uống 200 mg/5 ml : chai 15 ml + ống nước cất 7,5 ml

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--



Azithromycin dihydrate, tương đương với azithromycin	500 mg
--	--------

cho 5 ml	
Azithromycin dihydrate, tương đương với azithromycin	200 mg

## TÍNH CHẤT

Azithromycin là một kháng sinh bán tổng hợp loại azalide, một phân nhóm của macrolide. Về mặt cấu trúc, thuốc khác với erythromycin bởi sự thêm nguyên tử nitrogen được thay thế nhóm methyl vào vòng lactone. Do đó, về mặt hóa học, nó là một kháng sinh thuộc họ macrolide phân nhóm azalide. Azithromycin tác động bằng cách gắn kết vào tiểu đơn vị 50S của ribosom và qua đó ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn. Azithromycin có phổ kháng khuẩn rộng và sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2-3 giờ. Do thức ăn làm giảm sự hấp thu của thuốc, không nên dùng azithromycin với thức ăn. Các nghiên cứu dược động đã cho thấy nồng độ azithromycin trong mô cao hơn trong huyết tương (đến 50 lần). Nồng độ trong các mô như phổi, amidan và tiền liệt tuyến vượt quá giá trị MIC<sub>90</sub> đối với nhiều vi khuẩn khác nhau sau một liều đơn 500 mg.

Thuốc có tỷ lệ sinh khả dụng 37%. Sự tiết qua mật của azithromycin, chủ yếu dưới dạng không đổi, là đường đào thải chủ yếu ; khoảng 6% liều sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu. Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương là 2 đến 4 ngày.

Azithromycin cho thấy hoạt tính in vitro trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (nhóm A) và các loài *Streptococcus* khác ; *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* sp., *Pasteurella* sp., *Vibrio* sp., *Peptococcus* sp. và *Peptostreptococcus* sp., *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium propionibacterium acnes*, *Yersinia* sp., *Clostridium perfringens*, *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*.

Azithromycin cũng cho thấy hoạt tính trên *Legionella pneumophilla*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium avium*, *Campylobacter* sp., *Ureaplasma urealyticum*, *Toxoplasma gondii* và *Treponema pallidum*.

## CHỈ ĐỊNH

Opezitro được chỉ định cho các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm trong :

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới,
- Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên,
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm,

- Các nhiễm khuẩn lây truyền qua đường tình dục ngoài lậu,  
và

- Các nhiễm Chlamydia trachomatis không biến chứng ở đường sinh dục.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Opeazitro chống chỉ định ở bệnh nhân có quá mẫn đã biết với các thành phần của thuốc hay với các kháng sinh thuộc nhóm macrolide.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do nguy cơ bội nhiễm vi khuẩn không nhạy cảm và viêm đại tràng giả mạc khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, nên cẩn thận khi dùng azithromycin. Do trên lý thuyết có thể xảy ra khả năng ngộ độc nấm cựa gà, không nên sử dụng đồng thời Opeazitro và các dẫn xuất nấm cựa gà. Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinine > 0,5 ml/phút). Tuy nhiên, do chưa có số liệu về việc sử dụng Opeazitro ở bệnh nhân suy thận mức độ nặng hơn, nên cẩn thận khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này. Do hệ thống gan mật là đường đào thải chủ yếu của Opeazitro, không nên sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy gan.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu trên thú vật đã chứng minh rằng azithromycin đi qua nhau thai nhưng không cho thấy bằng chứng nguy hại đến thai nhi.

Hiệu quả và tính an toàn của azithromycin chưa được chứng minh ở phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng thuốc trong thai kỳ ngoại trừ khi tuyệt đối cần thiết.

Không biết được là azithromycin có tiết vào sữa hay không. Do đó, không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang nuôi con bú ngoại trừ khi tuyệt đối cần thiết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc kháng acid làm giảm sự hấp thu azithromycin ; do đó khi cần sử dụng đồng thời, nên dùng vào 1 giờ trước khi hoặc 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid. Do có thể xảy ra tương tác giữa azithromycin và cyclosporin, nên kiểm tra nồng độ cyclosporin và điều chỉnh liều nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời. Một vài kháng sinh macrolide làm giảm sinh chuyển hóa của digoxin. Mặc dù không có báo cáo về ảnh hưởng này khi sử dụng azithromycin, nên lưu ý đến khả năng tương tác này và nên kiểm tra nồng độ digoxin. Cũng như các kháng sinh macrolide khác, không nên sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn xuất nấm cựa gà.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Azithromycin là một thuốc được dung nạp tốt. Hầu hết các tác dụng ngoại ý xảy ra trên đường tiêu hóa (buồn nôn, đau bụng, nôn mửa, trướng bụng và tiêu chảy). Cũng như các macrolide và penicillin khác, đôi khi có sự gia tăng có hồi phục transaminase gan.

Thỉnh thoảng có giảm tạm thời bạch cầu trung tính trong các thử nghiệm lâm sàng, mặc dù chưa xác định mối liên quan hệ quả với sự sử dụng azithromycin.

Trong trường hợp xảy ra phản ứng không mong đợi, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên dùng tổng liều hàng ngày một lần duy nhất trong ngày.

**Người lớn** : Liều đơn 1 g (2 viên nén) azithromycin cho hiệu quả chữa bệnh trong các nhiễm Chlamydia trachomatis lây truyền qua đường tình dục. Những nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm khác : 500 mg/ngày (1 viên nén/ngày) mỗi ngày một lần, trong vòng 3 ngày [tổng liều là 1,5 g (3 viên nén)].

Có thể dùng theo phác đồ khác là dùng liều đơn 500 mg (1 viên nén) vào ngày thứ nhất sau đó 250 mg (1/2 viên nén) mỗi ngày một lần, trong 4 ngày [tổng liều trong 5 ngày là 1,5 g].

**Trẻ em** : Nên dùng dạng hỗn dịch Opeazitro cho trẻ em có cân nặng dưới 45 kg (liều cho trẻ em là 10 mg/kg/ngày, trong 3 ngày). Liều lượng cho trẻ em trên 45 kg cũng tương tự như liều dùng cho người lớn. Không nên dùng thuốc trong bữa ăn (nên dùng 1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn).

Liều lượng cho trẻ em dưới 45 kg :

< 15 kg (6 tháng- < 3 tuổi) : Tổng liều hàng ngày là 10 mg/kg. Nên dùng mỗi ngày một lần trong 3 ngày.

15-25 kg (3-7 tuổi) : 1 muỗng lường (kèm trong hộp) (5 ml = 200 mg) mỗi ngày một lần trong 3 ngày.

26-35 kg (8-11 tuổi) : 1,5 muỗng lường (7,5 ml = 300 mg) mỗi ngày một lần trong 3 ngày.

36-45 kg (12-14 tuổi) : 2 muỗng lường (10 ml = 400 mg) mỗi ngày một lần trong 3 ngày.

Chưa có thông tin về hiệu quả và tính an toàn của azithromycin sử dụng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi ; do đó không nên dùng thuốc cho trẻ em ở nhóm tuổi này.

Pha hỗn dịch :

- Lắc kỹ chai bột dùng để pha hỗn dịch azithromycin.
- Xoay để mở nắp ống nhựa kèm trong hộp.
- Thêm nước cất trong ống vào chai và lắc kỹ.

Hỗn dịch đã pha ổn định trong 5 ngày ở nhiệt độ phòng.

## **QUÁ LIỀU**

Không có số liệu về việc quá liều azithromycin. Triệu chứng tiêu biểu của quá liều các kháng sinh macrolide bao gồm giảm thính giác, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy nặng. Nếu cần thiết, nên chỉ định rửa dạ dày và hỗ trợ tổng quát.

## **BẢO QUẢN**

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

Tránh xa tầm với trẻ em.

O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nang 500 mg : hộp 14 viên.

Hỗn dịch uống 250 mg : gói 3 g, hộp 12, 24 và 100 gói.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cefadroxil monohydrate, tương đương với cefadroxil base	500 mg

cho 1 gói	
Cefadroxil monohydrate, tương đương với cefadroxil base	250 mg

#### TÍNH CHẤT

Opedroxil (cefadroxil monohydrate) là một kháng sinh bán tổng hợp có phổ rộng. Về mặt hóa học, nó có danh pháp là : 7-[D- (-)-a-amino-a- (4-hydroxyphenyl) - acetamido]-3 methyl-delta 3 cefem - 4 carboxylic acid monohydrate.

#### DƯỢC LỰC

##### Dược lý lâm sàng

Opedroxil ổn định trong môi trường acid và được nhanh chóng hấp thu với nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 đến 1 1/2 giờ sau khi uống. Nồng độ đo được hiện diện 12 giờ sau khi uống. Thời gian bán hủy trung bình của Opedroxil ở người trưởng thành khỏe mạnh là 1,4 giờ. Cefadroxil gắn kết với protein huyết thanh người khoảng 20%. Trên 90% thuốc được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi dùng liều đầu tiên, nồng độ cefadroxil trong nước tiểu trong 12-18 giờ được duy trì trên mức nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các vi khuẩn gây bệnh nhạy cảm.

##### Vi sinh học

Opedroxil là kháng sinh có tính diệt khuẩn có tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram âm và Gram dương.

Vi khuẩn Gram dương :

Các Staphylococcus (sinh và không sinh penicillinase), các Streptococcus huyết giải beta, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Vi khuẩn Gram âm :

Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Salmonella và một vài loài Shigella.

## **CHỈ ĐỊNH**

Opedroxil được chỉ định trong các nhiễm khuẩn sau do các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

**Nhiễm khuẩn đường hô hấp** : Viêm amidan, viêm họng, viêm phế quản, giãn phế quản, viêm phổi, áp xe phổi, viêm mũ màng phổi, viêm màng phổi, viêm xoang, viêm thanh quản, viêm tai giữa.

**Nhiễm khuẩn da và mô mềm** : Viêm mạch bạch huyết, áp xe, viêm mô tế bào, loét do nằm, viêm vú, nốt, viêm quầng.

**Nhiễm khuẩn đường niệu dục** : Viêm thận bể thận, viêm bàng quang, viêm bộ phận phụ, viêm nội mạc tử cung.

**Các nhiễm khuẩn khác** : Viêm cơ xương, viêm khớp nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn chu sinh.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Opedroxil chống chỉ định ở bệnh nhân có quá mẫn đã biết với cephalosporin.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Opedroxil nên được dùng cẩn thận ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin. Có bằng chứng về phản ứng dị ứng chéo một phần của penicillin và cephalosporin. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với Opedroxil, nên ngưng thuốc và điều trị với các thuốc thường dùng (các amine tăng huyết áp, kháng histamin và/hoặc corticosteroid).

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do kinh nghiệm về sự sử dụng thuốc ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh còn giới hạn, nên dùng Opedroxil một cách cẩn thận ở những đối tượng bệnh nhân này. Nên cẩn thận khi kê toa Opedroxil trong trường hợp bị suy thận đáng kể. Chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng thuốc trong thai kỳ.

Đã có báo cáo về xét nghiệm Coombs trực tiếp cho kết quả dương tính trong quá trình điều trị với các cephalosporin và penicillin. Bệnh nhân được điều trị với Opedroxil có thể cho phản ứng glucose niệu dương tính giả khi xét nghiệm với dung dịch Fehling hay Benedict, đồng sulfate hay viên nén Clinitest ; phản ứng này không xảy ra với các xét nghiệm dựa trên enzyme. Điều trị kéo dài với Opedroxil có thể làm tăng bội vi khuẩn không nhạy cảm.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cũng giống như các cephalosporin khác, Opedroxil có thể gây phản ứng dị ứng ; nổi ban, ngứa ngáy, mày đay và phù mạch có thể được quan sát dù không thường xuyên.

Các tác dụng ngoại ý bao gồm : buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, khó tiêu, chóng mặt, nhức đầu và viêm âm đạo do Candida có thể xảy ra dù hiếm.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn và trẻ em cân nặng trên 40 kg :**

Tùy theo mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn, nên 1-2 g dùng mỗi ngày một lần hay chia làm hai. Đối với các nhiễm khuẩn đe dọa đến tính mạng, nên dùng các cephalosporin theo đường

tiêm.

**Trẻ em :**

Đối với các nhiễm khuẩn đường tiểu, liều hàng ngày khuyến cáo cho trẻ em là 30 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ. Đối với viêm họng, viêm amidan và chốc lở, liều khuyến cáo hàng ngày cho trẻ em là 30 mg/kg/ngày dùng liều duy nhất trong ngày hay chia làm nhiều lần mỗi 12 giờ. Đối với các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, liều hàng ngày khuyến cáo là 30 mg/kg/ngày chia làm hai lần mỗi 12 giờ. Đối với các nhiễm Streptococcus huyết giải beta, nên dùng Opedroxil ít nhất 10 ngày.

Các nhiễm khuẩn đường tiểu mạn tính có thể cần điều trị tập trung kéo dài cùng với theo dõi liên tục về lâm sàng và vi khuẩn học.

**Trẻ em dưới 12 tuổi :**

Tổng liều hàng ngày là 25 mg/kg chia làm hai liều mỗi 12 giờ.

**Liều lượng trong trường hợp suy thận :**

Không cần điều chỉnh phác đồ liều lượng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine > 50 ml/phút. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≤50 ml/phút, nên theo phác đồ điều chỉnh hướng dẫn như sau dựa trên độ thanh thải creatinine (ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>). Nên xét riêng cho từng trường hợp bệnh nhân.

Bệnh nhân suy thận có thể được điều trị với liều khởi đầu bằng với liều khởi đầu dành cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Có thể áp dụng bảng sau cho các liều tiếp theo sau :

Thanh thải creatinine (ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> )	Liều (mg)	Khoảng cách dùng (giờ)
0-10	500	36
10-25	500	24
25-50	500	12

Có thể cần phải điều chỉnh liều thấp hơn khi dùng cho trẻ em. Tiếp tục dùng thuốc tối thiểu 48 đến 72 giờ sau khi có bằng chứng sạch khuẩn.

Hướng dẫn pha dạng hỗn dịch uống :

Đổ bột vào ly. Thêm 5 ml nước vào ly. Sau đó khuấy vài giây. Theo đúng liều đã được kê toa.

**383. OPEROXOLID**

O.P.V. (OVERSEAS)

Viên nén 150 mg : vỉ 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Roxithromycin	150 mg

### **DƯỢC LỰC**

Roxithromycin là kháng sinh kèm khuẩn thuộc họ macrolide.

Những vi khuẩn nhạy cảm bao gồm : Liên cầu, tụ cầu nhạy methicillin, Rhodococcus, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Chlamydiae, Coxiella. Mycoplasma pneumoniae, Moraxella, Legionella, Borrelia burgdorferi, Treponella pallidum, Propionibacterium acnes, Leptospire, Actinomyces, Porphyromonas, Mobiluncus, Eubacterium.

Những vi khuẩn ít nhạy cảm hơn : Haemophilus influenzae, Haemophilus para-influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio, Ureaplasma urealyticum.

Đa số những vi khuẩn còn lại thường là nhạy cảm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu : hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 giờ. Thức ăn ít làm ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.

Phân bố : thuốc đi vào được mô xương, đặc biệt là mô phổi, amidan, tiền liệt tuyến. Thuốc thâm nhập và tích tụ trong các thực bào (đa nhân trung tính, đơn nhân đại thực bào). 96% thuốc gắn với protein huyết. Thuốc đi vào sữa mẹ 1 lượng không đáng kể.

Đào thải : đào thải chủ yếu qua phân, hơn nửa liều lượng sử dụng được đào thải dưới dạng không đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Operoxolid được chỉ định trong nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm như : Liên cầu, tụ cầu nhạy methicillin, Rhodococcus, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Chlamydiae, Coxiella. Mycoplasma pneumoniae, Moraxella, Legionella, Borrelia burgdorferi, Treponella pallidum, Propionibacterium acnes, Leptospire, Actinomyces, Porphyromonas, Mobiluncus, Eubacterium, gây bệnh ở :

- Đường hô hấp trên và dưới
- Da và mô mềm
- Đường sinh dục (không do lậu cầu)
- Vùng răng miệng

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhạy cảm với nhóm macrolid.
- Không nên dùng chung với ergotamine và dihydroergotamine.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hết sức thận trọng ở những bệnh nhân suy gan.

Thuốc có thể gây chóng mặt do đó phải cẩn thận khi dùng thuốc lúc lái xe hay sử dụng máy móc.

## **LÚC CÓ THAI**

Chưa có bằng chứng gây quái thai ở động vật nhưng nói chung không nên dùng.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Có 1 lượng nhỏ thuốc được tiết qua sữa mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Không dùng chung với ergotamine và dihydroergotamine.
- Không nên dùng đồng thời với triazolam : có thể gây rối loạn hành vi.
- Các thuốc theophylline, ciclosporine, bromocriptine có thể bị tăng nồng độ trong máu khi dùng chung với Operoxolid.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Chóng mặt, đôi khi gây phù Quincke, phản ứng giống phản vệ.
- Có thể gây tăng thoái qua SGOT và SGPT khi dùng liều cao.
- Buồn nôn và nôn, đau dạ dày, tiêu chảy.
- Đôi khi gây dị ứng ngoài da.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 150 mg, ngày 2 lần.

Trẻ em trên 4 tuổi : 5-8 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Nên uống thuốc trước bữa ăn.

## **384. OPTALIDON**

NOVARTIS

Viên bao : hộp 25 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--



Noramidopyrine	125 mg
Caffeine	25 mg

### **TÍNH CHẤT**

Optalidon là một thuốc giảm đau, hạ sốt có hiệu quả, tác dụng nhanh, dung nạp tốt, không ảnh hưởng tới khả năng làm việc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Noramidopyrine : nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi dùng thuốc 1-3 giờ. Thời gian bán thải từ 1-1,5 giờ. Khoảng 0,6% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Caffeine : được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn ; nó được chuyển hóa mạnh. Các chất chuyển hóa chủ yếu được đào thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải là 3,5 giờ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 35%.

### **CHỈ ĐỊNH**

Optalidon được dùng trong điều trị các chứng đau sau :

- Đau đầu do nhiều nguyên nhân khác nhau.
- Đau răng và đau sau khi nhổ răng.
- Đau dây thần kinh thuộc : vùng mặt, gian sườn, thần kinh tọa...
- Đau cấp tính trong các bệnh thấp khớp như thoái hóa khớp, viêm khớp và các rối loạn thần kinh-cơ khác.
- Đau sau chấn thương hay phẫu thuật.
- Đau bụng kinh.
- Đau cơ, đau trong cảm lạnh hay cúm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với các dẫn xuất của pyrazolone.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên dùng thuốc trong một thời gian nhất định chớ không nên dùng kéo dài.

Như mọi thuốc khác, chỉ nên dùng Optalidon cho phụ nữ có thai hay cho con bú theo chỉ định của bác sĩ.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, thận.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi có chóng mặt hay buồn nôn. Rất hiếm gặp các phản ứng quá mẫn như đỏ da hay các triệu chứng khác kiểu phản vệ.

Các dẫn xuất pyrazolone như noramidopyrine cá biệt có trường hợp gây mất bạch cầu hạt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nuốt cả viên thuốc với một ít nước.

Người lớn :

1-2 viên/lần ; nếu cần, có thể nhắc lại liều này 1-2 lần/ngày.

Liều tối đa : 6 viên/ngày.

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên :

1 viên/lần.

Liều tối đa hàng ngày : 1-3 viên tùy theo tuổi.

### QUÁ LIỀU

- Triệu chứng : đau bụng, buồn nôn, nôn, ngủ gà, kích thích, co giật ; nhịp tim nhanh ; hôn mê.

- Điều trị : điều trị triệu chứng ; nên rửa dạ dày nếu thấy cần.

## 385. ORACÉFAL

BRISTOL-MYERS SQUIBB

viên nén dễ hòa tan dùng để pha hỗn dịch uống 1 g : vỉ 2 viên, hộp 3 vỉ.

viên nang 500 mg : hộp 12 viên.

bột pha xirô 250 mg/5 ml : chai 60 ml xirô sau khi pha (12 muỗng lường 5 ml).

THÀNH PHẦN

cho 1 viên 1 g	
Céfadroxil monohydrate tính theo dạng khan	1 g

cho 1 viên 500 mg	
Céfadroxil monohydrate tính theo dạng khan	500 mg
(Lactose)	

cho 1 muỗng lường	
Céfadroxil monohydrate tính theo dạng khan	250 mg
(Saccharose)	(1,85 g)

(Na)	(0,80 mg)
------	-----------

### **DƯỢC LỰC**

Céfadroxil là kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ beta-lactamine, nhóm céphalosporine thế hệ 1.

### **PHỔ KHÁNG KHUẨN**

Các vi khuẩn nhạy cảm thường xuyên : Staphylocoque nhạy với méticilline ; Streptocoque trong đó có Streptococcus pneumoniae nhạy với pénicilline ; Branhamella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella ; Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acnes.

Các vi khuẩn nhạy cảm trung bình : Haemophilus influenzae ; Salmonella, Shigella, Citrobacter diversus, Proteus mirabilis ; Clostridium perfringens, Peptostreptococcus.

Các vi khuẩn nhạy cảm không thường xuyên : Klebsiella, Escherichia coli ; Fusobacterium, Prevotella.

Các vi khuẩn đề kháng : Staphylocoque kháng méticilline ; Streptococcus pneumoniae đề kháng hoặc kém nhạy cảm với pénicilline ; Enterococcus ; Listeria monocytogenes ; Enterobacter ; Serratia ; Citrobacter freundii ; Proteus vulgaris ; Morganella morganii ; Providencia ; Pseudomonas sp. ; Acinetobacter, các vi khuẩn gram âm không lên men khác ; Bacteroides ; Clostridium difficile.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Céfadroxil được hấp thu rất tốt (80-90%) qua đường tiêu hóa.
- Thức ăn không làm thay đổi sự hấp thu thuốc.
- Uống 500 mg Oracéfal sẽ cho nồng độ 15 mg/ml sau 1 giờ 30 phút.
- Nồng độ của thuốc trong huyết thanh duy trì ở mức có hiệu quả trong hơn 6 giờ.
- Tỷ lệ kết dính với protéine huyết tương là 15%.
- Thời gian bán hủy : 1 giờ 30 phút.
- Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng có hoạt tính. Nồng độ trong nước tiểu cao, khoảng 1.000 mg/ml trong nước tiểu trong 6 giờ, sau khi uống liều duy nhất 500 mg. Trên 90% liều sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu trong 24 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm cần phải điều trị bằng kháng sinh đường uống, ngoại trừ các nhiễm trùng ở màng não, chủ yếu trong :

- Nhiễm trùng tai mũi họng : viêm họng, viêm xoang, viêm tai ;
- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới :
  - . nung mủ phế quản cấp và cơn kịch phát cấp tính của viêm phế quản mãn,
  - . bệnh phổi cấp tính do vi khuẩn ;
- Nhiễm trùng đường tiểu nhất là ở phần dưới có biến chứng hoặc không.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với kháng sinh nhóm céphalosporine.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Ngưng trị liệu nếu xuất hiện các biểu hiện dị ứng.

Cần phải hỏi tiền sử dị ứng thuốc trước khi kê toa nhóm céphalosporine do có dị ứng chéo giữa nhóm pénicilline và nhóm céphalosporine xảy ra trong 5-10% trường hợp. Thật thận trọng khi dùng céphalosporine cho bệnh nhân nhạy cảm với pénicilline ; phải theo dõi chuyên môn nghiêm ngặt ngay từ lần tiêm thuốc đầu tiên.

Céphalosporine bị cấm dùng cho các đối tượng có tiền sử dị ứng với céphalosporine kiểu phản ứng tức thì. Trong trường hợp nghi ngờ, thầy thuốc cần phải túc trực bên cạnh bệnh nhân trong lần dùng thuốc đầu tiên để xử lý tai biến phản vệ nếu xảy ra.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, liều được điều chỉnh theo mức độ thanh thải créatinine hoặc theo créatinine huyết.
- Nên theo dõi chức năng thận nếu có phối hợp céfadroxil với kháng sinh có độc tính trên thận (đặc biệt là các aminoside) hoặc với thuốc lợi tiểu loại furosémide hoặc acide étacrynique.
- Chú ý đến lượng saccharose trong bột để pha hỗn dịch uống.

## **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại của céfadroxil khi dùng cho phụ nữ có thai chưa được xác nhận một cách chính thức, tuy nhiên các nghiên cứu tiến hành trên nhiều loài động vật không cho thấy có tác dụng sinh quái thai hay có độc tính trên thai nhi.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Céfadroxil được bài tiết qua sữa mẹ với nồng độ thấp hơn nồng độ điều trị, do đó có thể cho con bú trong thời gian điều trị. Tuy nhiên, ngưng cho con bú nếu thấy xuất hiện tiêu chảy, nấm, mẩn da trên nhũ nhi.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Phản ứng cận lâm sàng :**

Test de Coombs dương tính được ghi nhận trong quá trình điều trị với céphalosporine, điều này cũng có thể xảy ra đối với céfadroxil.

Céfadroxil cũng có thể cho kết quả dương tính giả trong xét nghiệm tìm glucose trong nước tiểu với các chất khử, nhưng không gây tác dụng này khi áp dụng các phương pháp chuyên biệt với glucose oxydase.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Biểu hiện dị ứng : nổi mào đay, phát ban.
- Biểu hiện ở máu : tăng tạm thời bạch cầu ưa acide.
- Độc tính trên thận : một số trường hợp suy giảm chức năng thận được ghi nhận khi sử dụng thuốc kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi phối hợp với nhóm aminoside và các thuốc lợi tiểu mạnh.
- Cũng như đối với đa số các kháng sinh khác cùng nhóm, rất hiếm trường hợp bị viêm kết tràng

giả mạo được ghi nhận.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Người lớn : 2 g/ngày, chia làm 2 lần (mỗi lần uống 2 viên 500 mg hay 1 viên 1 g).

Điều trị viêm họng và viêm amidan do streptocoque nhóm A : 1 g liều duy nhất trong ngày hoặc chia làm 2 lần trong ngày.

Trẻ em/Trẻ còn bú : 50 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần.

Suy thận :

- thanh thải créatinine từ 20 đến 40 ml/phút : 1 g/24 giờ.

- thanh thải créatinine dưới 20 ml/phút : 1 g/48 giờ.

#### **Cách dùng :**

Viên nén : viên nén phải được hòa trong nước trước khi uống.

Viên nang : uống thuốc với một ít nước, trước hoặc trong bữa ăn.

Bột pha xirô : cho nước đun sôi để nguội vào chai cho đến mức vạch. Sau đó lắc đều, nếu thấy mức nước thấp hơn vạch thì châm thêm nước vào đến ngang vạch - lắc đều. Khi đó, bạn đã có 60 ml dung dịch thuốc tương đương 3 g Oracéfal. Sau khi pha, xirô có thể giữ được một tuần ở nhiệt độ phòng.

Cách rót thuốc vào muỗng lường : lắc chai trước khi rót. Cầm muỗng sao cho miệng muỗng nằm ngang, rót thuốc vào cho đến đúng mức vạch trên cán muỗng. Một muỗng lường tương đương với 250 mg Oracéfal.

#### **BẢO QUẢN**

Sau khi pha : xirô giữ được 1 tuần ở nhiệt độ phòng.

## **386. ORNICÉTIL 5 g**

JACQUES LOGEAIS

c/o HYPHENS

Bột pha tiêm đường tiêm truyền tĩnh mạch và bột pha uống 5 g : lọ bột.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
L-ornithine oxoglurate trung tính	5 g

tương ứng : Azote	685 mg
-------------------	--------

## DƯỢC LỰC

Ornithine oxoglurate đóng vai trò trong :

- cải thiện sự chuyển hóa protide ở bệnh nhân được cung cấp dinh dưỡng bằng đường tiêm.
- tăng bài tiết insuline và hormone tăng trưởng.
- cơ chế giải độc ammoniac.

## CHỈ ĐỊNH

Dùng trong bệnh não do gan.

Nuôi dưỡng qua đường tiêm truyền và đường uống đối với những bệnh nhân suy dinh dưỡng do giảm chuyển hóa protide, thăm dò chức năng của tuyến yên.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có biểu hiện trên da (hiếm).

## TƯƠNG Kỵ

Không phối hợp trong cùng một dịch truyền : Atarax, Hémineurine, Pentotal, Pervincamine, Rifocine, Soludactone, Valium, Vitamine K<sub>1</sub>.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

p Thăm dò chức năng tuyến yên :

**Người lớn** : 10 g trong 100 ml dung dịch NaCl 0,9 %, trong 30 phút.

**Trẻ em trên 7 tuổi** : tăng đôi liều.

p Dinh dưỡng qua đường tiêm truyền và đường uống : 0,35 g/kg/ngày, tiêm truyền gián đoạn từ 1 đến 3 giờ hoặc tiêm truyền liên tục trên 24 giờ, hoặc pha một lọ Ornicétil 5 g trong 100 ml nước để uống (2 đến 3 lọ/ngày).

p Bệnh não do gan : 4 đến 10 chai/24 giờ, cho đến 1 g/kg/ngày bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn hoặc liên tục. Hòa tan phần thuốc chứa trong lọ trong 20 ml dung dịch glucose, lévulose, hoặc muối nược trương, ưu trương hoặc đẳng trương.

## 387. OROPIVALONE BACITRACINE

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên ngậm : hộp 40 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tixocortol pivalate	1,5 mg
Bacitracine muối kẽm	200 UI
Menthol	

#### DƯỢC LỰC

- Corticoide tác dụng tại chỗ, không có tác dụng toàn thân khi dùng ở liều điều trị, tixocortol pivalate có tác dụng kháng viêm đường tai mũi họng.
- Phối hợp bacitracine và tixocortol pivalate có tác dụng điều trị tại chỗ các nhiễm trùng do mầm bệnh nhạy cảm với bacitracine.
- An toàn khi sử dụng : dùng đến 2 g tixocortol pivalate bằng đường uống ở người vẫn không gây thay đổi các thông số sinh học.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy tixocortol pivalate được chuyển hóa rất nhanh, do đó không gây tác dụng toàn thân.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị các chứng viêm và nhiễm trùng niêm mạc vùng khoang miệng - họng - hầu : viêm họng, viêm hầu, viêm amygdale, viêm thanh quản, viêm khí quản.

Trị liệu sau các phẫu thuật : cắt amygdale, rạch abcès.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Có tiền sử dị ứng với thuốc.

Trẻ em dưới 6 tuổi (do có nguy cơ thuốc đi sai đường)

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Các vận động viên thể thao cần lưu ý rằng thuốc này có chứa hoạt chất cho phản ứng dương tính khi làm xét nghiệm tìm doping.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Phản ứng không dung nạp tại chỗ (cảm giác kim châm) có thể xảy ra đến lúc đầu trị liệu.

Hiếm gặp phản ứng kiểu dị ứng (phù da - niêm mạc vùng mặt, phù niêm mạc có thể phối hợp với viêm lưỡi mất gai, ngoại lệ có thể gây phù Quincke). Các triệu chứng này sẽ hết khi ngưng

dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị tối đa trong 8 đến 15 ngày. Để thuốc tan trong miệng không nhai.

Ngậm từ 4 đến 10 viên / ngày

## **388. OTIPAX**

**BIOCODEX**

c/o **TEDIS**

**dung dịch nhỏ tai** : chai 15 ml chứa 16 g dung dịch, có kèm theo ống đếm giọt mềm.

### **THÀNH PHẦN**

cho 100 g	
Phénazone	4 g
Lidocaine chlorhydrate	1 g
Tá dược : sodium thiosulfate, éthanol, glycerol, nước tinh khiết.	

### **DƯỢC LỰC**

Giảm đau tại chỗ và kháng viêm sử dụng cho tai (S : cơ quan cảm giác).

Phénazone : dẫn xuất của pyrazole có đặc tính giảm đau và kháng viêm.

Lidocaine : thuốc gây tê tại chỗ thuộc nhóm amide.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc không vào máu trừ trường hợp màng nhĩ bị rách.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giảm đau tại chỗ, đặc biệt trong :

- Viêm tai giữa cấp trong giai đoạn sung huyết.
- Viêm tai chấn thương do khí áp.
- Viêm tai dạng phòng nước do siêu vi cúm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Màng nhĩ bị thủng do nhiễm trùng hay chấn thương.

Mẫn cảm đối với một trong những thành phần của thuốc, đặc biệt đối với lidocaine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**



**Chú ý đề phòng :**

Nên thận trọng kiểm tra màng nhĩ trước khi nhỏ thuốc.

Trong trường hợp màng nhĩ bị thủng, việc nhỏ thuốc vào trong tai dẫn đến sự tiếp xúc của thuốc với những cấu trúc của tai giữa, gây ra những tác dụng ngoại ý trên những mô này.

**Thận trọng lúc dùng :**

Thời gian điều trị nên được giới hạn trong vòng 10 ngày. Quá thời gian trên, nên xem xét lại việc điều trị.

Các vận động viên nên lưu ý rằng thuốc này có chứa một thành phần hoạt chất có thể cho kết quả dương tính khi làm xét nghiệm kiểm tra sử dụng chất kích thích (doping).

**LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Nếu màng nhĩ không bị thủng thì khả năng thuốc vào máu rất ít.

Do đó nếu cần, thuốc này vẫn được sử dụng bình thường ở phụ nữ có thai hay phụ nữ cho con bú.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra phản ứng tại chỗ như dị ứng, kích thích hay sung huyết ở ống tai ngoài.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng ống nhỏ giọt, nhỏ 4 giọt vào ống tai ngoài, 2 đến 3 lần mỗi ngày.

Thời gian điều trị tối đa 10 ngày.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

**389. OTRIVIN**

NOVARTIS

thuốc nhỏ mũi 0,05% : lọ 10 ml.

khí dung bơm mũi 0,1% : lọ 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml thuốc nhỏ mũi	
Xylometazoline hydrochloride	50 mg

cho 100 ml khí dung bơm mũi	
Xylometazoline hydrochloride	100 mg

## **DƯỢC LỰC**

Xylometazoline thuộc nhóm các arylalkyl imidazoline.

Otrivine khi được sử dụng trong mũi có tác dụng gây co mạch, chống sung huyết ở niêm mạc mũi và hầu họng.

Otrivin gây tác dụng nhanh trong vòng vài phút và duy trì trong nhiều giờ. Otrivin được dung nạp tốt, ngay cả khi các niêm mạc dễ nhạy cảm, thuốc vẫn không gây cản trở chức năng của biểu mô của niêm mạc.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi bơm hoặc nhỏ vào mũi, nồng độ của hoạt chất trong huyết tương rất thấp không thể kiểm tra được bằng các phương pháp phân tích thông thường hiện nay.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Sổ mũi, nghẹt mũi trong cảm lạnh, cúm và do các nguyên nhân khác.
- Trợ giúp tải các dịch tiết khi bị tổn thương vùng xoang.
- Hỗ trợ điều trị sung huyết niêm mạc mũi họng trong viêm tai giữa.
- Tạo điều kiện nội soi mũi dễ dàng.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Như các thuốc gây co mạch khác, không nên dùng Otrivin trong các trường hợp sau :

- Cắt tuyến yên qua đường xương bướm (hay sau các phẫu thuật bóc lột màng cứng qua đường miệng hoặc mũi).
- Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Như với tất cả các thuốc cùng nhóm trị liệu, Otrivin phải được sử dụng thận trọng trong trường hợp có phản ứng giao cảm quá mức, thể hiện qua việc mất ngủ, chóng mặt...

Như với các thuốc gây co mạch tại chỗ, việc điều trị liên tiếp và kéo dài bằng Otrivin, như trong bệnh viêm mũi mãn tính, là không nên.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sử dụng thận trọng cho phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú chỉ dùng Otrivin khi có chỉ định của bác sĩ.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ sau đây có thể được ghi nhận trong một vài trường hợp : cảm giác nóng rát ở

mũi và cổ họng, gây kích ứng tại chỗ, buồn nôn, nhức đầu, khô niêm mạc mũi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

nThuốc nhỏ mũi 0,05% :

**Dùng cho trẻ nhũ nhi và trẻ em dưới 6 tuổi :** thường nhỏ 1 đến 2 giọt vào mỗi bên mũi, 1 đến 2 lần/ngày ; không nên nhỏ quá 3 lần/ngày.

nKhí dung 0,1% :

**Dùng cho người lớn và trẻ em trên 7 tuổi :** mỗi lần xịt 1 liều vào trong mỗi bên mũi, thường khoảng 4 lần/ngày là đủ.

p Cách sử dụng bình xịt khí dung : Bình khí dung ở vị trí thẳng đứng, nắp ở phía trên. Lắc lọ thuốc vài lần. Cho ống tra mũi vào mũi và bấm nhanh và mạnh vào nút bấm ở phía trên của bình khí dung ; rút ống tra mũi ra trước khi thả tay bấm. Hít nhẹ qua mũi trong lúc bơm thuốc sẽ giúp thuốc được phân tán tối ưu. Đậy nút bảo vệ lại sau mỗi lần dùng.

### **QUÁ LIỀU**

Không có hiện tượng quá liều nào được ghi nhận đối với người lớn.

Trong một vài trường hợp bị ngộ độc ở trẻ em do vô ý, một số triệu chứng sau đây được ghi nhận : mạch đập nhanh và không đều, tăng huyết áp và một vài rối loạn nhận thức. Nếu có thể, điều trị triệu chứng dưới sự theo dõi y khoa.

### **BẢO QUẢN**

Tránh nóng (để thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C)

## **390. OXYTOCIN SYNTH. – RICHTER**

GEDEON RICHTER

dung dịch tiêm 5 UI/ml : ống 1 ml, hộp 100 ống - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml thuốc tiêm	
Oxytocine	5 UI

### **DƯỢC LỰC**

Oxytocine tổng hợp hoạt động như ở hormon tự nhiên được sản xuất bởi thùy sau của tuyến yên, nhưng oxytocine tổng hợp không có các tác dụng phụ như các chế phẩm tự nhiên. Nó có giá trị cao trong sản khoa, do đặc tính thúc đẻ và tăng hoạt động co thắt tử cung một cách nhịp

nhàng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thúc đẻ, đẻ khó, giai đoạn 1 và 2 của cuộc sinh đẻ. Phòng và kiểm soát sự xuất huyết nhau và xuất huyết do trơ tử cung. Bảo đảm sự co thắt tử cung trong trường hợp phẫu thuật lấy thai. Thời kỳ sinh đẻ, kìm chế sự thoái triển không hoàn toàn và sự xuất huyết. Trong trường hợp xảy thai không hoàn toàn và xảy thai kèm sốt. Khi xuất huyết phụ khoa xảy ra sau sinh thiết mô.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tỷ lệ giữa bào thai và xương chậu thiếu cân đối, ngôi ngang hoặc nghiêng, đe dọa vỡ tử cung. Hẹp khung chậu.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bơm tiêm để trong cồng nên rửa bằng nước cất tiệt khuẩn để sạch cồng trước khi dùng bơm tiêm để lấy oxytocine từ trong ống thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những phản ứng bất lợi sau đây có gặp ở các bà mẹ : sốc phản vệ, loạn nhịp tim, xuất huyết sau khi sinh, nôn mửa, buồn nôn. Ở những bệnh nhân hen, sự co thắt phế quản có thể phát triển. Dùng thuốc quá liều hoặc quá mẫn cảm thuốc có thể dẫn đến kết quả làm tăng trương lực tử cung, co thắt, co thắt kiểu uốn ván, hoặc vỡ tử cung.

Có thể gặp những phản ứng bất lợi sau đây ở bào thai và trẻ em : nhịp tim chậm, loạn nhịp tim, hư hại não hoặc thần kinh trung ương vĩnh viễn. Điểm Apgar thấp 5 phút sau khi dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thường dùng để tiêm bắp. Nếu tiêm bắp không hiệu quả hoặc cần có hiệu quả tức thì, thì nên tiêm tĩnh mạch một cách từ từ. Liều tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp là 1-3 UI. Trong trường hợp phẫu thuật lấy thai, nên tiêm 5 UI vào cơ tử cung. Trong những trường hợp phụ khoa tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 5-10 UI.

## **391. OZOTHINE WITH DIPROPHYLLIN**

LAPHAL

c/o HYPHENS

Viên bao : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Các sản phẩm oxy hóa của tinh dầu Terebenthine	20 mg
Diprophylline	150 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc có tác động làm loãng dịch tiết đường hô hấp.

Các sản phẩm oxy hóa của tinh dầu terebenthine : được sử dụng như chất làm loãng dịch tiết đường hô hấp.

Diprophylline : là một dẫn xuất của theophylline, làm giãn phế quản do làm giãn cơ trơn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Diprophylline không chuyển hóa thành theophylline trong thử nghiệm in vivo.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ trong các bệnh phế quản cấp tính.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Đã biết có dị ứng với tinh dầu terebenthine.
- Không dung nạp với diprophylline hay với theophylline.
- Suy thận.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần đánh giá lại việc điều trị trong những trường hợp :

- ho đàm mủ , sốt hoặc trong các bệnh phổi và phế quản mãn tính,
- các triệu chứng dai dẳng trên 5 ngày.

Thận trọng khi dùng trong những trường hợp :

- suy tim nặng,
- suy mạch vành,
- tăng huyết áp,
- loét dạ dày tá tràng,
- có tiền sử bị động kinh

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Hiện chưa có các thử nghiệm trên động vật về khả năng gây quái thai của tinh dầu terebenthine hay diprophylline.

Trên lâm sàng, thuốc được sử dụng tương đối rộng rãi, không thấy có trường hợp dị tật hay độc tính trên phôi nào được ghi nhận cho đến nay. Tuy nhiên, cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu dịch tễ học để khẳng định điều này. Tóm lại, do thận trọng, nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai.

**Lúc nuôi con bú :**

Diprophylline qua được sữa mẹ, tránh dùng thuốc này khi cho con bú.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi phối hợp :

- Probenicid : làm tăng nồng độ của diprophylline trong huyết tương với nguy cơ quá liều (do ức chế sự bài tiết qua ống thận). Giảm liều diprophylline trong thời gian điều trị với probenicid.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến các sản phẩm oxy hóa của tinh dầu terebenthine :

- Dị ứng.

Liên quan đến diprophylline :

- Buồn nôn, nôn, đau thượng vị.
- Chóng mặt, nhức đầu, kích động, mất ngủ.
- Nhịp tim nhanh.
- Run đầu chi.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dành cho người lớn.

4-6 viên/ngày.

**QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Trường hợp uống một lượng lớn, có thể xảy ra các triệu chứng :

Liên quan đến các sản phẩm oxy hóa của tinh dầu terebenthine :

- Đau thượng vị, buồn nôn.
- Ho, rối loạn hô hấp.

Liên quan đến diprophylline :

- Ở trẻ em : kích động, nhức đầu, nhịp tim nhanh, rung thất, co giật.
- Ở người lớn : buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu, nhức đầu, mất ngủ, kích động.

Xử lý :

Điều trị triệu chứng.

**THUỐC VẦN P**

GERDA

c/o KENI - OCA

viên bao : hộp 20 viên.

xirô : chai 150 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Codéine phosphate hémihydraté	19,5 mg
ứng với : Codéine	15,22 mg
Saccharose	70 mg

cho 1 muỗng canh	
Codéine phosphate hémihydraté	21,9 mg
ứng với : Codéine	16,12 mg
Alcool 2% (v/v)	240 mg
Saccharose	9,5 g

#### DƯỢC LỰC

Thuốc ho có opium (R : hệ hô hấp).

Codéine : alcaloïde của opium ; thuốc ho có tác động trung ương, ức chế các trung tâm hô hấp.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Codéine dùng đường uống :

- thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng 1 giờ ;
- thuốc được chuyển hóa ở gan ;
- khoảng 10% codéine được loại gốc méthyl và chuyển thành morphine trong cơ thể ;
- thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 3 giờ (ở người lớn) ;
- thuốc qua được nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng ho khan, ho do kích thích gây khó chịu.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- Suy hô hấp.
- Ho suyễn.
- Phụ nữ cho con bú (xem mục Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

Tương đối :

- Alcohol (xem mục Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

- Điều trị kéo dài ở liều cao có thể gây lệ thuộc thuốc.
- Vì ho có đàm là một yếu tố cơ bản bảo vệ phế quản-phổi, nên cần phải được tôn trọng.
- Phối hợp thuốc long đàm hoặc thuốc tan đàm với thuốc ho là không hợp lý.
- Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu.
- Nếu cơn ho không giảm với một loại thuốc ho dùng theo liều thông thường, không nên tăng liều mà cần khám lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
- Cần lưu ý rằng trong thành phần của dạng xirô có chứa alcohol.

**Thận trọng lúc dùng :**

- Cần thận trọng trường hợp tăng áp lực nội sọ.
- Không nên uống rượu hay các thức uống có chứa rượu trong thời gian điều trị.
- Bệnh nhân tiểu đường cần lưu ý đến hàm lượng saccharose có trong thuốc viên và xirô.
- Cần lưu ý các vận động viên thể thao do thuốc có thể cho kết quả xét nghiệm sử dụng chất kích thích dương tính.
- Người lái xe và vận hành máy móc cần phải lưu ý vì có nguy cơ bị buồn ngủ khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Các nghiên cứu thực hiện trên động vật cho thấy codéine có tác động gây quái thai.

Tuy nhiên trên lâm sàng, các số liệu dịch tễ học trên một số lượng giới hạn phụ nữ không cho thấy codéine có tác dụng gây dị dạng nào đặc biệt.

Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, nếu người mẹ dùng dài hạn codéine dù với liều lượng như thế nào cũng có thể là nguyên nhân gây hội chứng cai sữa ở trẻ sơ sinh.

Dùng liều cao codéine vào cuối thai kỳ ngay cả ngắn hạn cũng có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Có thể kết luận rằng chỉ nên dùng codéine ngắn hạn trong thời gian mang thai, khi thật cần thiết.

**Lúc nuôi con bú :**

Codéine được bài tiết qua sữa mẹ ; một vài trường hợp giảm huyết áp và ngưng thở đã được ghi nhận ở nhũ nhi sau khi mẹ dùng quá liều codéine. Không dùng thuốc này trong thời gian cho



con bú mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc ho tác động trung ương. Việc giảm tập trung và ý thức cảnh giác có thể gây nguy hiểm trong khi lái xe hay vận hành các máy móc đòi hỏi sự tập trung. Tránh uống rượu và các thuốc có chứa alcohol.

Lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc gây ức chế thần kinh trung ương : thuốc giảm đau morphine, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc an thần kinh : tăng ức chế thần kinh trung ương có thể gây hậu quả nguy hiểm trong khi lái xe hay vận hành các máy móc đòi hỏi sự tập trung.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở liều điều trị :

Các tác dụng ngoại ý tương tự như của nhóm opium, tuy nhiên hiếm xảy ra hơn và nhẹ hơn.

- Có thể gây táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, ói mửa.

- Hiếm hơn, có thể gây co thắt phế quản, dị ứng da, ức chế hô hấp (xem mục Chống chỉ định).

Quá liều điều trị :

Có thể gây lệ thuộc thuốc và hội chứng ngưng thuốc đột ngột ở người dùng thuốc và ở trẻ sơ sinh có mẹ bị nghiện codéine.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn.

Điều trị triệu chứng thường ngắn hạn (vài ngày) và nên uống thuốc vào những thời điểm thường xảy ra cơn ho.

Nếu không phối hợp với thuốc khác có chứa codéine hoặc với thuốc ho tác động trung ương, liều codéine hằng ngày không được vượt quá 120 mg ở người lớn.

Liều thông thường :

- Người lớn : mỗi lần uống 1-2 viên hay 1-2 muỗng canh xirô, lặp lại sau 6 giờ nếu cần, không uống quá 8 viên hay 8 muỗng canh xirô/ngày.

- Người già và người bị suy gan : liều khởi đầu nên giảm phân nửa so với liều khuyến cáo dùng cho người lớn, sau đó có thể tăng lên tùy theo mức độ dung nạp thuốc và nhu cầu.

Các lần uống thuốc phải cách nhau ít nhất 6 giờ.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

- Người lớn : ức chế các trung tâm hô hấp (tím tái, thở chậm), ngủ gật, phát ban, buồn nôn, ngứa, thất điều.

- Trẻ em (ngưỡng ngộ độc khoảng 2 mg codéine/kg, liều duy nhất) : thở chậm, ngưng thở, hẹp

đồng tử, co giật, đổ ỉng và sưng húp mắt, nổi mào đay, trụy mạch, bí tiểu.

Điều trị :

- Trợ hô hấp.
- Dùng naloxone trường hợp ngộ độc lượng nhiều.

### 393. PAM-A

CHOONG WAE PHARM

c/o CT TNHH DP HOÀNG KHANG

thuốc viên 500 mg : hộp 50 viên, 100 viên, 250 viên và 500 viên.

bột pha tiêm 500 mg : hộp 2 lọ + 2 ống dung môi 20 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pralidoxime chlorure (USP)	500 mg

cho 1 lọ	
Pralidoxime chlorhydrate	500 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	20 ml

#### TÍNH CHẤT

Tác dụng chủ yếu của Pralidoxime là khôi phục lại sự hoạt động của men cholinestérase, sau khi đã bị phosphoryl hóa bởi những tác nhân gây độc có phosphore hữu cơ.

Phá hủy việc tích lũy acétylcholine, phục hồi chức năng của những đầu mối thần kinh-cơ trở lại bình thường.

Làm chậm quá trình lão hóa của giai đoạn cholinestérase bị phosphoryl hóa thành dạng không thể tái phục hồi.

Giải độc tốt các tổ chức, cơ quan trong cơ thể khi bị nhiễm độc do các hóa chất có phosphore hữu cơ bằng phản ứng hóa học trực tiếp.

Làm giảm nhanh sự tê liệt của các cơ hô hấp, co giật, tim đập chậm và đổ mồ hôi.

#### DƯỢC LỰC

Các chất phosphore hữu cơ kháng cholinestérase là những độc chất trên hệ thần kinh thực vật, có tác động trực tiếp và vô hoạt hóa do phosphore hóa các enzyme điều hòa sự truyền thần kinh. Pralidoxime được cố định trên nhóm alkyl-phosphate của cholinestérase alkylphosphoryl và tách nhóm acétyl-cholinestérase ra và phục hồi lại chất này.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Phân tán kém qua hệ thống thần kinh trung ương, do đó tác động phục hồi các enzyme ở đầu mỗi thần kinh cơ bị giới hạn.

Chuyển hóa ở gan. Bài tiết nhanh ở ống thận (sau vài giờ).

### **CHỈ ĐỊNH**

Giải độc, chống hôn mê trong các trường hợp nhiễm độc từ hóa chất.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm độc bởi thuốc trừ sâu kháng cholinestérase không có phosphore hữu cơ.

Thuốc diệt côn trùng họ carbamate, ức chế tạm thời cholinestérase : trong trường hợp này không cần sử dụng pralidoxime để phục hồi enzyme ; chất này còn có thể làm nặng thêm một vài trường hợp ngộ độc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Pralidoxime càng sử dụng sớm sau khi nhiễm độc càng có hiệu quả (dưới 36 giờ).

Trong thực tế, nên thử nghiệm pralidoxime do ngộ độc với bất kỳ loại thuốc độc nào có phospho hữu cơ và thời gian đã bị ngộ độc là bao nhiêu. Phải ngưng điều trị nếu sau liều đầu tiên không thấy có dấu hiệu khả quan nào. Ngược lại, nếu thấy có hiệu quả, phải tiếp tục dùng cho đến khi chất giải độc này làm giảm các dấu hiệu tăng tiết cholin và/hoặc việc ngưng sử dụng thuốc làm bệnh nặng trở lại.

Trong mọi trường hợp, dùng pralidoxime phải được phối hợp với điều trị triệu chứng, giải độc cho nạn nhân và dùng atropine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân bị suy nhược cơ vì có thể dẫn đến các phản ứng khác với bệnh nhân bình thường.

Đối với các trường hợp nặng : nên dùng thuốc sau khi tiêm atropine hoặc dùng kết hợp với atropine nếu không tác dụng tấn công của thuốc có thể bị chậm lại.

### **LÚC CÓ THAI**

Khi sử dụng với liều cao ở thai phụ, thuốc có thể truyền qua bào thai. Do đó chỉ dùng cho phụ nữ có thai hay nghi ngờ có thai trong trường hợp lợi ích của việc điều trị lớn hơn nguy cơ gây độc trên thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Choáng váng, nhìn một hóa hai, suy yếu sự điều tiết màng, ngủ gà, nhức đầu, đắng miệng, nôn mửa, loạn nhịp, tăng huyết áp, tăng hô hấp và có thể suy nhược cơ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :**

Tiêm tĩnh mạch : 1 g (2 lọ)/1 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm bằng cách hòa 2 lọ bột với 2 ống nước pha tiêm.

Tiêm truyền tĩnh mạch : 1-2 g (2-4 lọ)/1 lần/ngày, tiêm truyền chậm trên 30 phút, pha trong 100 ml dung dịch muối 0,9%.

Dạng uống : 1-2 g, 1 lần/ngày.

**Trẻ em :**

Dạng tiêm : 20-40 mg/kg, 1 lần/ngày.

Dạng uống : 40-80 mg/kg, 1 lần/ngày.

Có thể dùng lặp lại nếu thấy cần thiết

## 394. PANANGIN

GEDEON RICHTER

viên bao 140 mg/158 mg : hộp 50 viên.

dung dịch tiêm 400 mg/452 mg : ống 10 ml, hộp 5 ống.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Magnesium aspartate	140 mg
Tương đương : Mg <sup>2+</sup>	11,8 mg
Potassium aspartate	158 mg
Tương đương : K <sup>+</sup>	36,2 mg

cho 10 ml thuốc tiêm	
Magnesium aspartate	400 mg
Tương đương : Mg <sup>2+</sup>	33,7 mg
Potassium aspartate	452 mg

Tương đương : K <sup>+</sup>	103,3 mg
pH	6,0-7,0

### **DƯỢC LỰC**

Mg<sup>2+</sup> và K<sup>+</sup> là những cation nội bào quan trọng. Chúng đóng một vai trò quan trọng trong chức năng của nhiều loại enzyme, liên kết đại phân tử với các yếu tố của tế bào, cơ chế phân tử của co thắt cơ. Sự co thắt cơ tim bị ảnh hưởng bởi tỷ số của nồng độ nội và ngoại bào K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>. Trong khi điều trị bằng glycoside tim, Panangin bù lại sự suy giảm hàm lượng K<sup>+</sup> và Mg<sup>2+</sup> của cơ cật sống, cơ tim, huyết tương, hồng cầu gây ra do thuốc.

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa và chấm dứt sự suy giảm Mg<sup>2+</sup>, tăng nhu cầu K<sup>+</sup> và Mg<sup>2+</sup>, tăng dùng các ion thiếu, mất chất điện giải đáng kể.

Phụ trị đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim cấp, loạn nhịp tim, cao huyết áp.

Tăng kích ứng thần kinh cơ, co thắt cơ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận cấp và mãn, bệnh Addison, trong khi điều trị lợi tiểu lợi kali.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc ức chế sự hấp thu tetracyclin uống, muối sắt và NaF. Khoảng cách an toàn giữa thời gian dùng Panangin và các thuốc trên là 3 giờ.

Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch hiệu quả các thuốc chống cao huyết áp tăng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khi tiêm tĩnh mạch, những triệu chứng tăng magné huyết có thể xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều hàng ngày là 1-2 viên x 3 hay 2 ống tiêm pha trong 50-100 ml dung dịch glucose 5% tiêm tĩnh mạch chậm hay truyền dịch nhỏ giọt chậm.

Panangin thích hợp cho điều trị kết hợp.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (từ 15-30°C)

## **395. PANCRÉLASE**

DB PHARMA

c/o GALIEN

Viên bao : hộp 60 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Pancréatine*	100 mg
Men cellulase từ nấm**	100 mg

\* 1 viên chứa tối thiểu 2.000 đơn vị hoạt lực tiêu mỡ (theo Dược điển Châu Âu) ; 2.400 đơn vị hoạt lực tiêu bột đường (theo Dược điển Châu Âu) ; 140 đơn vị hoạt lực tiêu đạm (theo Dược điển Châu Âu).

\*\* 1 viên chứa tối thiểu 130 đơn vị FIP (Fédération Internationale Pharmaceutique : Hiệp hội Dược Quốc tế).

#### DƯỢC LỰC

Liệu pháp men tiêu hóa.

#### CHỈ ĐỊNH

Chống rối loạn tiêu hóa do khó tiêu.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với thành phần của thuốc.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Để giữ cho pancréase còn tác dụng tốt, không được trộn với thức ăn nóng trên 60°C.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

##### Lúc có thai :

Không có dữ liệu xác đáng về tác động gây quái thai trên động vật. Trên lâm sàng, cho đến nay chưa có trường hợp nào được ghi nhận bị dị tật hay độc phôi thai do dùng thuốc, tuy nhiên không thể loại hẳn mọi nguy cơ. Do thận trọng, không nên dùng thuốc này trong thời gian mang thai.

##### Lúc nuôi con bú :

Do không có dữ liệu, tránh dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn.

Mỗi lần 1 viên vào đầu 2 bữa ăn chính, uống thuốc với 1 ly nước.

#### BẢO QUẢN

Bảo quản tránh ánh sáng và tránh ẩm, nhiệt độ dưới 25°C.

#### PANSIRON G

#### ROHTO

**Thuốc bột** : gói 1,452 g.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 gói	
Sodium bicarbonate	650 mg
Magnesium carbonate nặng	200 mg
Calcium carbonate tủa	100 mg
Sanalmin	133 mg
Dịch chiết Scopolia	10 mg
Diasmen SS	80 mg
Prozyme	17 mg
Vỏ quế	50 mg
Tinh dầu quế	2 mg
Sa nhân	30 mg
Chương nha thái	1 mg
L-Glutamine	135 mg

**DƯỢC LỰC**

Dùng trong bệnh thực, quá chén, ợ chua, đau dạ dày.

Pansiron G, thuốc tiêu hóa dùng để trung hòa acid, tăng nhu động ruột và tăng co bóp dạ dày với những đặc tính sau đây :

- Thành phần gồm những chất trung hòa acid có tác động nhanh và kéo dài, do vậy điều chỉnh độ acid trong dạ dày suốt thời gian, làm mất đi những khó chịu trong dạ dày.
- Gia tăng hàm lượng những Enzym tiêu hóa, giúp tiêu hóa, làm nhẹ nhàng bằng cách làm giảm lượng thức ăn trong dạ dày và trong ruột.
- Thuốc thảo mộc giúp hồi phục chức năng tiêu hóa đã bị suy yếu.
- Chứa L-Glutamine, chất làm hồi phục niêm mạc dạ dày.
- Dạng hạt nhỏ dễ uống và dễ hòa tan.

Từng thành phần hoạt chất của Pansiron G có các tác dụng như sau :

Chất trung hòa acid :

Sodium bicarbonate, Magnesium bicarbonate nặng, Calcium carbonate tủa : có tác dụng trung hòa acid nhanh, hiệu quả trong chứng dư acid, ợ chua ; nhanh chóng điều chỉnh độ acid của dạ dày, giúp các men tiêu hóa tác động được dễ dàng hơn.

Sanalmin : có tác động trung hòa acid kéo dài, do vậy điều chỉnh độ acid dạ dày trong thời gian dài, bảo vệ được thành dạ dày.

Dịch chiết Scopolia : có tác động trên thần kinh điều khiển sự tiết dịch vị.

Men tiêu hóa :

Diasmen SS, Prozyme : làm dễ dàng sự tiêu hóa cho riêng biệt từng chất : carbohydrate (gạo, bánh mì) và Protein (thịt, cá) làm giảm sự quá tải trong dạ dày.

Chất tăng co bóp (thảo mộc) :

Vỏ quế, Tinh dầu quế, Sa nhân, Chương nha thái : thảo mộc dùng trong sự tăng co bóp dạ dày với mùi thơm riêng biệt và vị đắng, gia tăng sự tiết dịch vị, tăng ăn ngon, đồng thời gia tăng chức năng co bóp dạ dày và ruột.

Chất phục hồi niêm mạc :

L-Glutamine : có tác động chống lại thành dạ dày bị đau và viêm ; sửa chữa và phục hồi niêm mạc dạ dày.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Ợ chua, đau dạ dày, dư acid, ợ hơi.
- Uống quá chén, buồn nôn, ói mửa, cảm giác khó chịu ở dạ dày.
- Bội thực, ăn không tiêu, ăn không ngon, rối loạn tiêu hóa.
- Đầy bụng, cảm giác tức bụng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi dùng trong những trường hợp sau :

- Có tiền căn dị ứng với thuốc.
- Rối loạn chức năng thận.
- Đang theo một liệu trình trị liệu.

Khi dùng thuốc, nên lưu ý những điểm sau :

- Không dùng quá liều, vì thuốc chứa vài hoạt chất có tác dụng mạnh.
- Trẻ em cần được sử dụng dưới sự hướng dẫn của người lớn.
- Không dùng chung với thuốc chống co thắt, thuốc giảm đau dạ dày.

Trong và sau khi dùng thuốc, cần chú ý những điểm sau :

- Nếu thuốc gây ra những triệu chứng dị ứng, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Trong một vài trường hợp (rất hiếm khi xảy ra), thuốc có thể gây khô miệng do tác dụng của dịch chiết Scopolia, ngưng dùng nếu thấy các tác dụng phụ này nặng.



- Nếu những triệu chứng không cải thiện sau 2 tuần, ngưng dùng và hỏi ý kiến của bác sĩ hoặc dược sĩ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Dùng 1 gói sau mỗi bữa ăn. Ngày 3 lần.

Giảm liều còn 2/3 ở trẻ 11 đến 15 tuổi.

Giảm liều còn 1/2 ở trẻ 8 đến 11 tuổi.

Giảm liều còn 1/3 ở trẻ 5 đến 8 tuổi.

Không dùng cho trẻ dưới 5 tuổi.

#### **Cách dùng :**

- Xé gói thuốc.

- Đổ gói thuốc vào miệng.

- Uống với một ít nước.

#### **BẢO QUẢN**

Để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em.

Bảo quản thuốc nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Không dùng thuốc quá hạn.

Nếu gói thuốc đã được dùng nhiều lần, đã chia nhiều liều nhỏ : cần dán kín và phải dùng hết sau 2 ngày.

## **396. PANTOLOC**

BYK GULDEN

c/o TRIDEM PHARMA

Viên nang tan trong ruột 40 mg : hộp 14 viên.

Bột pha tiêm tĩnh mạch 40 mg : hộp 1 lọ.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Pantoprazole	40 mg

cho 1 lọ	
Pantoprazole	40 mg

## **DƯỢC LỰC**

Chất ức chế chọn lọc bơm proton ; về cấu trúc hóa học là dẫn xuất của benzimidazol.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Loét tá tràng.
- Loét dạ dày.
- Viêm thực quản trào ngược trung bình và nặng.
- Ngoài ra, dạng viên còn được dùng phối hợp với hai kháng sinh thích hợp (xem phần Liều lượng và Cách dùng) để diệt *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân loét dạ dày, nhằm giảm tái phát chứng loét tá tràng và dạ dày do vi sinh vật này gây ra.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Không nên dùng Pantoloc trong điều trị phối hợp để diệt *Helicobacter pylori* ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và thận ở mức trung bình đến nặng, vì hiện thời chưa có dữ liệu về tính công hiệu và an toàn của Pantoloc trong điều trị phối hợp cho các bệnh nhân này.
- Nói chung, không nên dùng Pantoloc cho các trường hợp có tiền sử nhạy cảm với một trong các thành phần của Pantoloc hoặc với thuốc dùng phối hợp cùng Pantoloc.
- Kinh nghiệm lâm sàng về Pantoloc khi dùng trong thai kỳ hiện còn hạn chế. Trong nghiên cứu về sinh sản ở động vật, đã thấy độc tính nhẹ của Pantoloc đối với thai súc vật, ở liều dùng trên 5 mg/kg. Hiện không có thông tin về bài xuất của pantoprazole qua sữa mẹ. Chỉ dùng Pantoloc khi lợi ích cho người mẹ được xem là lớn hơn rủi ro đối với thai nhi và em bé.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Chỉ khuyến nghị dùng dạng tiêm khi dùng đường uống không thích hợp.
- Không chỉ định Pantoloc cho những ca rối loạn tiêu hóa nhẹ như chứng khó tiêu liên quan tới thần kinh.
- Trong liệu pháp phối hợp thuốc, cần phải quan tâm đến đặc tính của thuốc phối hợp.
- Trước khi điều trị với Pantoloc, phải loại trừ khả năng loét dạ dày ác tính hoặc viêm thực quản ác tính, vì điều trị với pantoprazole có thể nhất thời làm mất các triệu chứng của bệnh loét ác tính, do đó có thể làm chậm chẩn đoán ung thư.
- Chẩn đoán viêm thực quản trào ngược cần được khẳng định bằng nội soi.
- Không vượt quá liều 40 mg pantoprazole khi dùng cho bệnh nhân cao tuổi hoặc suy thận.
- Ở bệnh nhân suy gan nặng, liều dùng hàng ngày phải giảm xuống 20 mg pantoprazole. Ngoài ra ở các bệnh nhân này cần phải giám sát các enzyme gan trong liệu trình Pantoloc IV. Khi enzyme gan tăng, phải ngưng dùng Pantoloc IV.

- Hiện chưa có kinh nghiệm về việc điều trị với Pantoloc ở trẻ em.
- Hiện chưa rõ tác dụng của thuốc khi dùng cho người lái xe hay vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Pantoloc có thể làm giảm độ hấp thu của các thuốc khác dùng đồng thời mà độ hấp thu phụ thuộc vào pH (thí dụ : ketoconazole). Điều này cũng xảy ra với những thuốc dùng trước Pantoloc IV một thời gian ngắn.
- Hoạt chất của Pantoloc được chuyển hóa ở gan nhờ hệ enzyme cytochrome P450. Không loại trừ khả năng pantoprazole tương tác với những thuốc khác chuyển hóa cùng hệ enzyme cytochrome P450. Tuy nhiên, ở lâm sàng chưa thấy tương tác đáng kể trong những thử nghiệm đặc hiệu với một số thuốc hoặc hợp chất có tính chất nói trên, như carbamazepine, cafein, diazepam, diclofenac, digoxine, ethanol, glibenclamide, metoprolol, nifedipine, phenprocoumon, phenytoin, theophylline, warfarine và các thuốc tránh thai dùng bằng đường uống.
- Cũng không thấy Pantoloc tương tác với thuốc kháng acid (trị đau dạ dày) uống đồng thời.
- Không thấy có tương tác với các kháng sinh dùng phối hợp (clarithromycine, metronidazol, amoxicycline) trong điều trị diệt Helicobacter pylori.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Điều trị với Pantoloc có thể thỉnh thoảng dẫn đến nhức đầu hay tiêu chảy.
- Đã có báo cáo về những trường hợp hiếm gặp : buồn nôn, đau bụng trên, đầy hơi, ban da, ngứa và choáng váng.
- Trong những trường hợp cá biệt, đã xảy ra phù nề, sốt, viêm tĩnh mạch huyết khối, cơn trầm cảm và rối loạn thị giác (nhìn mờ).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Dạng viên :**

Liều khuyến cáo :

Ở những bệnh nhân loét dạ dày và tá tràng, nhiễm Helicobacter pylori (dương tính), cần thực hiện việc diệt vi khuẩn bằng trị liệu phối hợp. Tùy theo kiểu kháng thuốc, có thể theo các sơ đồ phối hợp sau để diệt Helicobacter pylori :

#### Phác đồ 1 :

Mỗi ngày 2 lần x (1 viên Pantoloc + 1000 mg amoxicycline + 500 mg clarithromycine).

#### Phác đồ 2 :

Mỗi ngày 2 lần x (1 viên Pantoloc + 500 mg metronidazol + 500 mg clarithromycine).

#### Phác đồ 3 :

Mỗi ngày 2 lần x (1 viên Pantoloc + 1000 mg amoxicycline + 500 mg metronidazol).

Nếu không cần dùng trị liệu phối hợp, nghĩa là bệnh nhân đã thử nghiệm âm tính về Helicobacter pylori, hướng dẫn sau đây về liều lượng được áp dụng cho đơn liệu pháp Pantoloc :

Loét tá tràng, loét dạ dày và viêm thực quản trào ngược :

- Trong phần lớn các trường hợp, dùng mỗi ngày 1 viên Pantoloc tan ở ruột. Trong trường hợp cá biệt, có thể tăng liều dùng gấp đôi (mỗi ngày tới 2 viên Pantoloc), đặc biệt khi mà trị liệu khác đã không cho đáp ứng.

- Đối với bệnh nhân suy gan nặng, liều dùng cần giảm xuống 1 viên (40 mg pantoprazole), hai ngày một lần. Ngoài ra, đối với các bệnh nhân này, cần theo dõi các enzyme gan trong liệu trình Pantoloc. Nếu giá trị enzyme gan tăng, nên ngưng dùng Pantoloc.

- Không được dùng qua 1 liều 40 mg pantoprazole một ngày ở người có tuổi hoặc suy thận. Ngoại lệ là trị liệu phối hợp diệt Helicobacter pylori, trong đó người có tuổi cũng phải dùng liều pantoprazole thông thường (2 x 40 mg/ngày) trong một tuần điều trị.

Cách dùng và thời gian điều trị :

- Không được nhai hoặc nghiền nhỏ viên Pantoloc mà phải uống nguyên viên với nước, một giờ trước bữa ăn sáng. Trong trị liệu phối hợp diệt Helicobacter pylori, cần uống viên Pantoloc thứ hai trước bữa tối.

- Nếu quên không dùng thuốc đúng giờ, không nên dùng liều bù vào lúc muộn trong ngày, nên tiếp tục dùng liều bình thường vào ngày hôm sau trong liệu trình.

- Nói chung, liệu pháp phối hợp thực hiện trong 7 ngày có thể kéo tối đa trong 2 tuần. Nếu cần điều trị thêm với pantoprazole để chữa lành bệnh loét, cần chú ý tới khuyến nghị về liều lượng dùng trong loét tá tràng và loét dạ dày. Nói chung, có thể chữa lành loét tá tràng trong vòng 2 tuần. Nếu thời gian điều trị 2 tuần chưa đủ, trong hầu hết các trường hợp có thể chữa lành loét tá tràng khi dùng Pantoloc thêm 2 tuần nữa. Thông thường, thời gian 4 tuần là cần thiết để điều trị loét dạ dày và loét thực quản trào ngược. Nếu thời gian này không đủ, thường có thể chữa khỏi bệnh nếu dùng Pantoloc thêm 4 tuần nữa.

- Vì hiện chưa đủ kinh nghiệm dùng dài hạn, điều trị với Pantoloc không được vượt quá 8 tuần.

### **Dạng tiêm tĩnh mạch :**

Chỉ khuyến nghị dùng Pantoloc IV khi dùng đường uống không thích hợp.

Liều Pantoloc tĩnh mạch là 1 lọ (40 mg pantoprazole) mỗi ngày.

Hướng dẫn cách dùng và pha chế :

- Để pha thuốc tiêm, bơm 10 ml dung dịch NaCl sinh lý vào lọ chứa chất đông khô (pantoprazole). Có thể dùng dung dịch này để tiêm trực tiếp sau khi pha loãng với 100 ml dung dịch NaCl, glucose 5% hoặc 10%.

- Không pha chế hay hỗn hợp Pantoloc IV với dung môi nào khác ngoài các dung môi nói trên.

Giá trị pH của dung dịch phải là 9.

- Thuốc Pantoloc IV được tiêm tĩnh mạch trong thời gian 2 đến 15 phút.

- Dung dịch tái tạo (đã pha chế) cần được dùng trong vòng 3 giờ sau khi pha chế.

### **QUÁ LIỀU**

Hiện chưa biết triệu chứng khi dùng quá liều ở người.

Trong trường hợp dùng quá liều và có triệu chứng nhiễm độc lâm sàng, áp dụng các quy tắc giải độc thông thường.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C

## **397.     PARIET**

EISAI

c/o DIETHELM

Viên nén 10 mg : vỉ 14 viên, hộp 1 vỉ.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Rabeprazole sodium	10 mg

### **DƯỢC LỰC**

Ức chế H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase (trong thực nghiệm) :

Rabeprazole sodium ức chế mạnh H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase điều chế từ niêm mạc dạ dày của lợn.

Ức chế tiết acid dạ dày :

- Rabeprazole sodium ức chế tiết acid dạ dày được kích thích bởi dibutyl cyclic AMP trong các tuyến dạ dày của thỏ được phân lập (trong thực nghiệm).

- Rabeprazole sodium ức chế mạnh sự tiết acid dạ dày được kích thích bởi histamine hoặc pentagastrin ở chó mắc bệnh rò dạ dày mãn tính cũng như sự tiết acid dạ dày trong điều kiện bình thường hoặc được kích thích bởi histamine ở chuột.

Sự đảo ngược hoạt động chống bài tiết của Rabeprazole sodium nhanh hơn và sự tăng mức gastrin trong máu của Rabeprazole sodium thấp hơn các chất ức chế bơm proton khác.

Hoạt động chống loét :

Ở chuột, Rabeprazole sodium đã chứng tỏ có tác dụng chống loét mạnh đối với nhiều loại vết loét và cải thiện các sang thương niêm mạc dạ dày thực nghiệm (stress do nhiễm lạnh, stress do bị nhúng trong nước, thắt môn vị, dùng cysteamine hoặc ethanol-HCl).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ trong máu : Giá trị trung bình của những thông số dược lực học đã được xác định cho từng cá thể riêng biệt khi dùng Pariet lúc đói và sau ăn được biểu thị trong Bảng 1. T<sub>max</sub> đạt

được khi dùng thuốc lúc đói lâu hơn 1,7 giờ so với khi dùng thuốc sau ăn và sự hấp thu khác nhau giữa các cá thể cũng được ghi nhận.

Bảng 1. Hiệu quả của thức ăn trên các thông số dược động học		
Thông số	Tình trạng khi dùng thuốc	
	Lúc đói	Sau ăn
C <sub>max</sub> (ng/ml)	437 +/- 237	453 +/- 138
t <sub>max</sub> (giờ)	3,6 +/- 0,9	5,3 +/- 1,4
AUC (ng.giờ/ml)	937 +/- 617	901 +/- 544
t <sub>1/2</sub> (giờ)	1,49 +/- 0,68	1,07 +/- 0,47
(Trung bình +/- S.D., n=12)		

Dùng đường uống lúc đói ở liều 10 mg hay 20 mg Rabeprazole sodium cho những người tình nguyện khỏe mạnh. Giá trị trung bình của các thông số dược động học được biểu thị trong Bảng 2.

Bảng 2. Thông số dược động học sau khi dùng Pariet ở liều đơn 10 mg và 20 mg cho những người tình nguyện khỏe mạnh				
Liều	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (giờ)	AUC (ng.giờ/ml)	t <sub>1/2</sub> (giờ)

10 mg	247 +/- 24	3,8 +/- 0,5	440 +/- 24	0,85 +/- 0,04
20 mg	406 +/- 64	3,1 +/- 0,2	809 +/- 186	1,02 +/- 0,16
(Trung bình +S.D., n=6)				

Độ khả dụng sinh học của liều uống 20 mg (so với đường tiêm tĩnh mạch) khoảng 51,8% phần lớn là do chuyển hóa trước hệ thống. Hơn nữa, độ khả dụng sinh học không tăng khi dùng liều lặp lại.

94,8 - 97,5% Rabeprazole kết hợp với protein huyết thanh người.

Sự thải trừ qua nước tiểu : Dạng không chuyển hóa của thuốc không được phát hiện trong nước tiểu của 6 người tình nguyện khỏe mạnh sau khi dùng Rabeprazole sodium ở liều 20 mg trong 72 giờ, và khoảng 30% liều trên được thải trừ qua nước tiểu ở dạng chuyển hóa carboxylate và dạng kết hợp với acid glucuronic.

Hiệu quả lâm sàng : Kết quả các thử nghiệm lâm sàng mở và mù đôi, khi dùng Pariet trong loét dạ dày, loét tá tràng, viêm thực quản do trào ngược và loét niêm mạc miệng đã được tóm tắt trong Bảng 3.

Bệnh	Tỷ lệ lành bệnh
Loét dạ dày	95,2% (401/421)
Loét tá tràng	98,1% (364/371)
Viêm thực quản do trào ngược	90,9% (50/55)
Loét niêm mạc miệng	83,3% (10/12)

Tỷ lệ cải thiện chung trên 2 bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison là 100%.

Các thử nghiệm dược lý lâm sàng cho thấy sự tăng pH dạ dày của liều 20 mg lớn hơn so với liều 10 mg. Ích lợi của Pariet trong việc điều trị các vết loét trầm trọng được xác định là ở liều 20 mg x 1 lần/ngày.

Hiệu quả lâm sàng của Pariet trong điều trị loét dạ dày - tá tràng được chứng minh trong các thử nghiệm mù đôi.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Loét dạ dày, tá tràng và niêm mạc miệng.
- Viêm thực quản do trào ngược.
- Hội chứng Zollinger-Ellison.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Pariet nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Dùng Pariet có thể che lấp các triệu chứng của ung thư dạ dày. Do đó cần phải xác định bệnh nhân không có ung thư trước khi dùng thuốc.

Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận trong suốt thời gian dùng thuốc, và liều tích lũy nên được duy trì ở mức tối thiểu tùy theo tình trạng bệnh.

Dược phẩm này cũng không nên dùng điều trị duy trì vì chưa có những thống kê đầy đủ về việc sử dụng trong thời gian dài.

Tăng trọng lượng tuyến giáp và nồng độ thyroxine trong máu cũng được ghi nhận trên các thực nghiệm động vật (cho chuột uống ở liều  $\geq 25$  mg/kg/ngày), do đó chức năng của tuyến giáp nên được theo dõi cẩn thận trong quá trình dùng thuốc.

Suy chức năng thận và gan : việc điều chỉnh liều là không cần thiết đối với bệnh nhân suy chức năng thận và gan.

**Ung thư niêm mạc :** đã có báo cáo ghi nhận ung thư niêm mạc xảy ra khi cho chuột uống liều 5 mg/kg/ngày Rabeprazole sodium trong thời gian 2 năm. Ung thư niêm mạc dạ dày cũng quan sát thấy ở chuột cái.

**Sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai :** Pariet chỉ nên dùng cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai khi lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn so với bất kỳ các nguy cơ nào có thể xảy ra. [Độc tính cho thai (như làm chậm quá trình hóa xương ở chuột, giảm cân và chậm hóa xương ở thỏ) đã được ghi nhận khi dùng Rabeprazole sodium trong các thực nghiệm trên động vật (ở liều uống 400 mg/kg cho chuột và tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg cho thỏ)].

**Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú :** Không nên dùng Pariet cho phụ nữ đang cho con bú. Tuy nhiên, trong trường hợp quá cần thiết nên ngưng cho bú khi dùng thuốc. Nghiên cứu trên động vật cho thấy Rabeprazole sodium được bài tiết qua sữa mẹ.

**Sử dụng ở trẻ em :** độ an toàn khi sử dụng Pariet cho trẻ em chưa được xác định (chưa có các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ).

**Sử dụng cho người lớn tuổi :** Pariet được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Do chức năng sinh lý gan của người lớn tuổi suy giảm nên họ dễ bị phản ứng phụ của thuốc. Vì vậy, nếu có phản ứng phụ xảy ra như các triệu chứng tiêu hóa (xem phần Tác dụng ngoại ý), nên áp dụng các phương pháp như có những khoảng thời gian không dùng thuốc, kèm theo dõi kỹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi dùng đồng thời Pariet với những thuốc sau :

Digoxin : nồng độ trong máu của digoxin có thể tăng. Cơ chế và những yếu tố nguy cơ : độ hấp thu của digoxin sẽ được tăng do pH dạ dày tăng.

Phenytoin : đã có báo cáo ghi nhận hợp chất đồng đẳng (omeprazole) đã kéo dài chuyển hóa và bài tiết của phenytoin.

Antacid chứa Aluminum Hydroxide Gel hoặc Magnesium Hydroxide : đã có báo cáo ghi nhận



nồng độ AUC trung bình trong huyết thanh giảm 8% sau khi dùng đồng thời Pariet-Antacid và 6% khi dùng Pariet 1 giờ sau khi dùng Antacid so với dùng Pariet đơn thuần.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở 22 trong số 1.244 bệnh nhân dùng thuốc (1,77%) và những trị số xét nghiệm bất thường là 82 bệnh nhân (6,59%).

Tác dụng không mong muốn đáng kể về mặt lâm sàng (ở các hợp chất đồng đẳng).

Shock :

Các phản ứng phản vệ hay shock hiếm khi xảy ra khi dùng các hợp chất đồng đẳng (omeprazole và lansoprazole). Ngưng dùng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp nếu có bất kỳ một bất thường nào.

Rối loạn thị lực khi dùng các hợp chất đồng đẳng (omeprazole) được ghi nhận ở các nước ngoài Nhật Bản.

Huyết học :

Các chứng giảm hai dòng tế bào máu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, và thiếu máu tán huyết hiếm khi xảy ra. Chứng giảm bạch cầu hạt và thiếu máu ít gặp khi dùng các hợp chất đồng đẳng (omeprazole và lansoprazole). Ngưng dùng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp nếu có bất kỳ một bất thường nào.

### **Tác dụng không mong muốn khác :**

Mẫn cảm (trong trường hợp xảy ra các triệu chứng như vậy, nên ngưng dùng Pariet) : 0,1 đến < 5% phát ban hay nổi mề đay ; < 0,1% ngứa.

Huyết học (nên thực hiện các xét nghiệm sinh hóa và huyết học định kỳ trong thời gian dùng Pariet. Nếu thấy bất kỳ dấu hiệu bất thường nào, nên có những biện pháp điều trị thích hợp hoặc ngưng dùng thuốc) : 0,1 đến < 5%: chứng giảm hồng cầu, chứng giảm bạch cầu, bệnh bạch cầu, tăng bạch cầu ưa acid, tăng bạch cầu trung tính hoặc giảm dòng lympho.

Gan (nên thực hiện các xét nghiệm sinh hóa định kỳ trong thời gian dùng Pariet. Nếu thấy bất kỳ dấu hiệu bất thường nào, nên có những biện pháp điều trị thích hợp hoặc ngưng dùng thuốc) : 0,1 đến < 5% gia tăng GOT, GPT, AL-P, g-GTP, LDH hoặc bilirubin toàn phần.

Tim mạch : < 0,1% hồi hộp.

Tiêu hóa : 0,1 đến < 5% táo bón, tiêu chảy hoặc cảm giác đầy bụng ; < 0,1% buồn nôn, đau vùng hạ vị và cảm giác khó tiêu.

Tâm thần kinh (yếu chi, giảm cảm giác, giảm sức cầm nắm, yếu cử động lưỡi và nhức đầu nhẹ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân xơ gan, và ở khu vực ngoài Nhật Bản có những báo cáo bệnh nhân xơ gan có tiền sử bệnh lý não do gan, bị lơ mơ, mất phương hướng và ngủ lịm) : 0,1 đến < 5% nhức đầu ; < 0,1% choáng váng, buồn ngủ, yếu chi, giảm cảm giác, giảm sức cầm nắm, yếu cử động lưỡi và nhức đầu nhẹ.

Những tác dụng không mong muốn khác : 0,1 đến < 5% phù nề, tăng nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerides và BUN, hoặc protein niệu ; < 0,1% khó chịu.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Liều thông thường đối với người lớn là 10 mg Rabeprazole sodium, uống 1 lần/ngày. Tuy nhiên, liều có thể tăng lên 20 mg Rabeprazole sodium, uống 1 lần/ngày tùy theo mức độ trầm trọng của triệu chứng.

Hầu hết các bệnh nhân loét tá tràng lành bệnh trong 4 tuần. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân có thể cần thêm 4 tuần điều trị để đạt đến giai đoạn lành bệnh.

Hầu hết bệnh nhân loét dạ dày, niêm mạc miệng, và viêm thực quản do trào ngược lành bệnh trong 6 tuần. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân có thể cần thêm 6 tuần điều trị để đạt đến giai đoạn lành bệnh.

Pariet nên được uống liều 20 mg mỗi ngày trong trường hợp bệnh nặng, loét tái phát và loét khó trị.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn không nhai hoặc bẻ viên thuốc ; nên uống nguyên viên thuốc.

## BẢO QUẢN

Pariet nên được sử dụng ngay sau khi mở bao bì.

Tồn trữ ở nhiệt độ phòng. Bảo quản tránh ẩm sau khi mở bao bì

## 398. PAXÉLADINE

BEAUFOUR IPSEN

Viên nang 40 mg : hộp 15 viên.

Sirô 0,2% : chai 125 ml + muỗng lường 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Oxéladine citrate	40 mg
Tá dược : bột talc, polyvidone, gomme laque, bột bắp, saccharose.	

cho 1 muỗng lường	
Oxéladine citrate	10 mg

Tá dược : phẩm màu vàng cam S (E 110), érythrosine (E 127), mùi thơm cacao, saccharose (4,25 g/muỗng lường), nước tinh khiết. Chất bảo quản : méthyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate	
--	--

## **DƯỢC LỰC**

Thuốc ho có tính chất làm dễ thở.

Paxéladine có hoạt chất là một chất tổng hợp, oxéladine citrate. Phân tử chống ho này không có liên hệ nào về hóa học với opium hay dẫn xuất của opium cũng như với các chất kháng histamine.

Paxéladine có tác dụng chọn lọc trên các trung tâm ho của hệ thống thần kinh trung ương. Ở liều chống ho, thuốc không ức chế trung tâm hô hấp và có tác dụng nhẹ làm dễ thở.

Paxéladine không gây buồn ngủ và có thể dùng cho người làm những công việc đòi hỏi chú ý cao.

Paxéladine không làm chậm nhu động ruột.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ trong máu đạt đỉnh cao vào khoảng 4 đến 6 giờ và vẫn còn tìm thấy 9 giờ sau khi uống thuốc.

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng ho do nhiều nguyên nhân khác nhau :

Ho do cảm cúm, viêm mũi họng, viêm khí quản, viêm thanh quản, bệnh phế quản phổi, ho gà và sởi ;

Ho triệu chứng và do phản xạ ;

Ho do kích thích.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không có.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không có.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc ho dùng để điều trị triệu chứng nên sử dụng ngắn hạn và uống thuốc vào các thời điểm thường xảy ra cơn ho.

Người lớn :

- Dạng viên phóng thích kéo dài (chỉ dành cho người lớn) : mỗi lần uống 1 viên nang, 2 đến 3 lần mỗi ngày.
  - Xirô : 2 đến 5 muỗng lường mỗi ngày.
- Trẻ em : 1 muỗng lường xirô cho 10 kg thể trọng trong 24 giờ.
- < 4 tuổi : 1 đến 2 muỗng lường mỗi ngày.
  - Từ 4 đến 15 tuổi : 2 đến 3 muỗng lường mỗi ngày

## 399. PEDIASURE

### ABBOTT

**Sữa bột dinh dưỡng** : hộp 400 g.

#### THÀNH PHẦN

Tinh bột thủy phân, sucrose, natri caseinat, dầu hướng dương giàu oleic, dầu đậu nành, dầu MTC, **khoáng chất** : (canxi phosphat tribasic, magiê chlorid, kali xitrat, kali phosphat dibasic, kali chlorid, natri xitrat, sắt sulfat, kẽm sulfat, mangan sulfat, đồng sulfat, chrom chlorid, kali iodid, natri molybdat, natri selenit), whey protein cô đặc, hương liệu, **sinh tố** : (cholin chlorid, ascorbic acid, niacinamid, a-tocopheryl acetat, canxi pantothenat, pyridoxin hydrochlorid, thiamin hydrochlorid, riboflavin, vitamin A palmitat, folic acid, biotin, vitamin D<sub>3</sub>, phylloquinon, cyanocobalamin), inositol, taurin, ascorbyl palmitat, L-carnitin và b-caroten.

Phân tích thành phần	Bột (100 g)	PediaSure pha chuẩn (100 ml)
Năng lượng		
kcal	496	100
KJ	2076	418
Phân bố năng lượng		
Chất đạm (%)	12	12
Chất béo (%)	44,2	44,2

Bột đường (%)	43,8	43,8
Thành phần dinh dưỡng		
Chất đạm (g)	14,9	3,0
Chất béo (g)	24,7	4,98
Linoleic Acid (g)	5,0	1,0
Bột đường (g)	54,3	10,95
Nước (g)	2,5	85,29
Inositol (mg)	40	8,0
Taurin (mg)	36	7,2
Carnitin (mg)	8,4	1,7
Khoáng chất (g)	3,6	0,72
Canxi (mg)	486	98
Phốt pho (mg)	397	80
Magiê (mg)	99,2	20
Natri (mg)	228	46
Kali (mg)	645	130
Clo (mg)	496	100
Kẽm (mg)	6	1,2
Sắt (mg)	7	1,4
Đồng (mg)	0,50	0,10
Mangan (mg)	1,2	0,25
Iốt (mg)	48	9,6

Selen (mg)	11,4	2,3
Chrom (mg)	15	3,0
Molybden (mg)	18	3,6
Sinh tố		
Vitamin A (I.U.)	1280	258
Vitamin D (I.U.)	253	51
Vitamin E (I.U.)	11,4	2,3
Vitamin K <sub>1</sub> (mg)	19,0	3,8
Vitamin C (mg)	50	10
Vitamin B <sub>1</sub> (mg)	1,3	0,27
Vitamin B <sub>2</sub> (mg)	1,0	0,21
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	1,3	0,26
Vitamin B <sub>12</sub> (mg)	3,0	0,6
Niacinamid (mg)	9,9	2,0
Pantothenic Acid (mg)	5,0	1,0
Folic Acid (mg)	184	37
Biotin (mg)	159	32
Cholin (mg)	149	30

### **CHỈ ĐỊNH**

Bột PediaSure - khi pha với nước, cung cấp nguồn dinh dưỡng đầy đủ và cân đối cho trẻ từ 1 đến 10 tuổi. Có thể dùng PediaSure như nguồn dinh dưỡng thay thế bữa ăn hay để bổ sung dưỡng chất giúp trẻ ăn đầy đủ hơn.

Thành phần ưu việt của PediaSure với ít lactose\* thích hợp cho :

- Trẻ hiếu động.
- Trẻ trong thời kỳ tăng trưởng.

- Giai đoạn phục hồi sau khi ốm.
  - Ăn dặm giữa các bữa ăn chính.
  - Trẻ không dung nạp lactose.
- \* Không nên dùng cho trẻ bị bệnh galactosemia.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Không dùng qua đường tĩnh mạch.

Không chứa gluten.

PediaSure chứa 100% hay hơn theo chuẩn RDA (Bản khuyến cáo nhu cầu dinh dưỡng của Viện Hàn Lâm Khoa Học Hoa Kỳ) về hàm lượng đạm, vitamin và khoáng chất trong 1.000 ml cho trẻ từ 1-6 tuổi và trong 1.300 ml cho trẻ từ 7-10 tuổi. Với trẻ dưới 1 tuổi, chỉ dùng theo hướng dẫn của bác sĩ.

#### **Hướng dẫn sử dụng :**

Để có 225 ml PediaSure : cho 190 ml nước chín để nguội vào ly. Vừa từ từ cho vào ly 5 muỗng gạt ngang (hay 45,4 g) bột PediaSure (muỗng có sẵn trong hộp), vừa khuấy cho tan đều. Khi pha đúng theo hướng dẫn, 1 ml PediaSure cung cấp khoảng 1 kcal. Một hộp PediaSure 400 g pha được khoảng 9 ly, mỗi ly 225 ml.

#### **PediaSure dùng qua ống thông :**

Theo hướng dẫn của bác sĩ / nhân viên dinh dưỡng. Khi bắt đầu nuôi ăn qua ống thông, lưu lượng, thể tích và độ pha loãng tùy thuộc vào tình trạng và sự dung nạp của người bệnh. Phải cẩn thận nhằm tránh sự nhiễm khuẩn trong quá trình chuẩn bị và nuôi ăn.

#### **BẢO QUẢN**

Hộp đã mở phải được đậy và bảo quản ở nơi khô mát (nhưng không cho vào tủ lạnh) và phải được dùng trong vòng 3 tuần. PediaSure vừa pha phải được dùng ngay hay đậy kín, cho vào tủ lạnh và dùng trong 24 giờ.

## **400. PEFLACINE**

RHÔNE-POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên bao phim 400 mg : hộp 2 viên, hộp 10 viên.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch dùng cho người lớn 400 mg/5 ml : hộp 5 ống thuốc 5 ml.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch dùng cho người lớn 400 mg/125 ml : túi nhựa 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên		
Péfloxacine mésilate dihydrate	558,5 mg	
ứng với : péfloxacine		400 mg

cho 1 ống thuốc		
Péfloxacine mésilate dihydrate	558,5 mg	
ứng với : péfloxacine		400 mg

cho 1 túi		
Péfloxacine mésilate dihydrate	558,5 mg	
ứng với : péfloxacine		400 mg

## DƯỢC LỰC

Péfloxacine là kháng sinh tổng hợp thuộc họ quinolone.

## PHỔ KHÁNG KHUẨN

Vi khuẩn nhạy cảm (CMI < 1 mg/ml) : *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Staphylococcus* nhạy cảm với meticillin, *Mycoplasma hominis*, *Legionella*, *P. acnes*, *Mobiluncus*.

Vi khuẩn nhạy cảm trung bình : kháng sinh có hoạt tính vừa phải in vitro, hiệu quả lâm sàng tốt có thể được ghi nhận nếu nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm cao hơn CMI : *Mycoplasma pneumoniae*.

Vi khuẩn đề kháng (CMI > 4 mg/ml) : *Staphylococcus* đề kháng với méticilline, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Acinetobacter baumannii*, *Ureaplasma urealyticum*, vi khuẩn kỵ khí ngoại trừ *Propionibacterium acnes*, *Mobiluncus*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Vi khuẩn không thường xuyên nhạy cảm : Vì tỉ lệ đề kháng thay đổi, nên độ nhạy cảm của vi khuẩn không thể xác định nếu không thực hiện kháng sinh đồ : *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas*



aeruginosa.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu :

Sau khi uống 400 mg péfloxacin :

Cường độ 90% tùy theo đối tượng.

Vận tốc : rất nhanh (khoảng 20 phút).

- Phân bố (nồng độ trong huyết thanh) :

Liều duy nhất : sau khi tiêm truyền (1 giờ) hoặc 1 giờ 30 sau khi uống liều duy nhất 400 mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 4 mg/ml. Thời gian bán hủy huyết thanh khoảng 12 giờ.

Liều lặp lại : sau khi dùng liều lặp lại mỗi 12 giờ bằng đường tiêm truyền hoặc uống, sau 9 liều, nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt khoảng 10 mg/ml. Thời gian bán hủy huyết thanh khoảng 12 giờ.

- Khuếch tán vào mô :

Thể tích phân bố khoảng 1,7 l/kg sau khi dùng 1 liều duy nhất 400 mg.

Nồng độ trong mô sau khi dùng nhiều liều liên tiếp như sau :

Dịch tiết phế quản : Đạt nồng độ tối đa > 5 mg/ml ở giờ thứ 4. Tỷ số giữa nồng độ trong chất nhầy phế quản và trong huyết thanh biểu hiện khả năng khuếch tán của thuốc vào chất nhầy phế quản, tỷ số này gần bằng 100%.

Dịch não tủy : Ở 11 bệnh nhân bị viêm màng não, sau khi tiêm truyền hoặc uống 3 liều 400 mg nồng độ đạt được ở dịch não tủy là 4,5 mg/ml. Đạt 9,8 mg/ml sau khi dùng 3 liều 800 mg.

Kiểm tra :

Trong lúc điều trị viêm màng não do vi khuẩn cho thấy, sau lần tiêm truyền thứ 5, nồng độ péfloxacin trong dịch não tủy đạt 89% nồng độ huyết tương.

Nồng độ trung bình trong nhiều mô khác nhau ở thời điểm 12 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc : - tuyến giáp trạng 11,4 mg/g - tuyến nước bọt 7,5 mg/g - mỡ 2,2 mg/g - da 7,6 mg/g - niêm mạc miệng - hầu 6 mg/g - amygdale 9 mg/g - cơ 5,6 mg/g.

Liên kết với protéine huyết thanh khoảng 30%.

- Chuyển hóa sinh học :

Sự biến dưỡng chủ yếu ở gan. Hai chất chuyển hóa chính là : déméthylpéfloxacin (hay norfloxacin) và péfloxacin N-oxide.

- Bài tiết :

### **Ở những người chức năng gan và thận bình thường :**

Thuốc được thải trừ chủ yếu dưới dạng các chất biến dưỡng và nhiều nhất qua thận. Sự thải trừ qua thận của péfloxacin dưới dạng không đổi và của hai chất biến dưỡng tương đương với 41,7% liều đã dùng, đối với déméthylpéfloxacin tương đương 20% và đối với péfloxacin N-oxide tương đương với 16,2% liều đã dùng.

Nồng độ péfloxacin dạng không đổi trong nước tiểu đạt khoảng 25 mg/ml giữa giờ thứ nhất và giờ thứ 2 ; nồng độ còn 15 mg/ml giữa giờ thứ 12 và giờ thứ 24.

Péfloxacin dạng không đổi và hai chất biến dưỡng vẫn được tìm thấy trong nước tiểu 84 giờ sau lần cuối cùng dùng thuốc.

Péfloxacin thải trừ qua mật chủ yếu dưới dạng không đổi, dạng liên hợp với acide glucuronic và dạng N-oxyde.

#### **Ở người suy giảm chức năng thận :**

Nồng độ huyết thanh và thời gian bán hủy của péfloxacin không thay đổi đáng kể, bất kể mức độ suy yếu của thận. Péfloxacin ít được thẩm tách (23%).

#### **Ở người suy giảm chức năng gan :**

Nghiên cứu dùng liều 8 mg/kg liều duy nhất ở bệnh nhân xơ gan cho thấy dược động học của péfloxacin có thay đổi, biểu hiện qua thanh thải huyết tương giảm nhiều, kéo theo sự gia tăng đáng kể thời gian bán hủy huyết tương (gấp 3-5 lần) và sự gia tăng dạng péfloxacin không thay đổi thải trừ trong nước tiểu (gấp 3-4 lần).

### **CHỈ ĐỊNH**

#### **Điều trị ngoại trú :**

- Viêm tuyến tiền liệt cấp và mãn tính, kể cả các thể nặng,
- Điều trị tiếp theo nhiễm khuẩn xương khớp.

#### **Ở bệnh viện :**

Nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn Gram - và tụ cầu, đặc biệt trong :

- Nhiễm trùng thận và tiết niệu ;
- Nhiễm trùng sinh dục ;
- Nhiễm trùng ổ bụng và gan mật ;
- Nhiễm trùng xương khớp ;
- Nhiễm trùng da ;
- Nhiễm trùng mắt ;
- Nhiễm trùng huyết và nội tâm mạc ;
- Nhiễm trùng màng não ;
- Nhiễm trùng hô hấp ;
- Nhiễm trùng tai mũi họng.

**Chú ý :** Vì liên cầu khuẩn và phế cầu khuẩn chỉ nhạy cảm trung gian với péfloxacin do đó không nên sử dụng tiên khởi Péfloxacin cho các trường hợp nghi ngờ nhiễm các chủng vi khuẩn này.

Trong lúc điều trị bệnh nhiễm do *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*, có ghi nhận chủng đề kháng, nên cần phối hợp với một kháng sinh khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Mẫn cảm với péfloxacin và các chất khác thuộc nhóm quinolone.
- Trẻ em trong thời kỳ tăng trưởng.

- Thiếu Glucose-6 phosphate déhydrogenase.
- Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.
- Tiền sử bệnh gân với một fluoroquinolone.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tránh ra nắng hay tiếp xúc với tia cực tím ít nhất 4 ngày sau khi dùng thuốc vì có nguy cơ nhạy cảm với ánh sáng. Nguy cơ này sẽ biến mất khi hết thời hạn trên.

Viêm gân :

- Viêm gân đôi khi được nhận thấy, có thể gây đứt gân, nhất là ở gân Achille và ở người lớn tuổi.
- Viêm gân có thể xảy ra trong 48 giờ đầu điều trị và lan ra hai bên. Sự đứt gân thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân dùng corticoide dài ngày.
- Để giới hạn nguy cơ bị viêm gân, tránh dùng thuốc ở những người già, những người có tiền sử viêm gân hoặc đang điều trị dài hạn bằng corticoide hay đang luyện tập nặng.
- Khi có triệu chứng viêm gân phải ngưng đi lại và hỏi ý kiến bác sĩ chuyên khoa.

Sử dụng péfloxacin thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bị co giật hoặc có những yếu tố thuận lợi để xảy ra cơn co giật.

Sử dụng péfloxacin thận trọng cho bệnh nhân bị nhược cơ, bị suy gan nặng.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu trên thú vật không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai.

Mặc khác người ta ghi nhận có tổn thương ở khớp phục hồi khi ngưng dùng thuốc ở loài vật non được điều trị bằng quinolone ngay sau khi sanh.

Trong bối cảnh chưa có đủ số liệu lâm sàng, khuyên không nên điều trị bằng quinolone trong suốt thời gian có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cần thận khi sử dụng péfloxacin chung với :

- Các muối Fe (dùng đường uống) : giảm khả dụng sinh học của péfloxacin, nên uống các muối Fe sau khi uống péfloxacin tối thiểu 2 giờ.
- Các muối Zn (uống với nồng độ > 30 mg/ngày) : giảm sự hấp thu péfloxacin qua đường tiêu hóa, nên uống sau péfloxacin tối thiểu 2 giờ.
- Các muối, oxyde và hydroxyde aluminium, magnésium, và calcium : giảm sự hấp thu của quinolone qua đường tiêu hóa. Nên uống thuốc kháng acide cách xa péfloxacin khoảng 4 giờ.
- Các thuốc kháng vitamine K : do có vài tương tác thuốc giữa thuốc kháng vitamine K và một số fluoroquinolone, cần theo dõi đặc biệt khi dùng phối hợp.
- Théophylline và aminophylline : tăng nồng độ théophylline trong máu gây nguy cơ quá liều (làm giảm sự biến dưỡng théophylline). Cần theo dõi về lâm sàng và theo dõi nồng độ théophylline trong máu nếu cần.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, nôn mửa, đau dạ dày.
  - Nhạy cảm đối với ánh sáng.
  - Phản ứng dị ứng, bao gồm mề đay và phù Quincke.
  - Đau cơ và/hoặc đau khớp, viêm gân, đứt gân Achille, có thể xảy ra trong 48 giờ đầu và trên cả hai bên.
  - Nhức đầu, rối loạn cảnh giác, mất ngủ.
  - Các tác dụng phụ khác như : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.
- Những rối loạn này sẽ phục hồi khi ngưng điều trị.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Ở người chức năng gan bình thường :

Trung bình 800 mg/ngày, chia làm 2 lần hoặc bằng cách tiêm truyền hoặc bằng cách uống 1 viên Péflacine sáng, 1 viên tối, giữa bữa ăn để tránh khó chịu đường tiêu hóa. Có thể dùng một liều đầu tiên 800 mg để đạt nhanh nồng độ huyết thanh hiệu nghiệm.

Ở người suy giảm chức năng gan : ở người suy gan hoặc người giảm tưới máu gan cần điều chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc.

- Ngày 2 lần nếu không có vàng da, cổ trướng.
- Ngày 1 lần nếu vàng da.
- Mỗi 36 giờ nếu cổ trướng.
- Mỗi 2 ngày nếu vàng da và cổ trướng.

Bệnh nhân lớn hơn 70 tuổi :

400 mg/ngày, chia làm hai lần 200 mg (2 lần 1/2 viên hoặc 2 lần truyền 200 mg), cách nhau 12 giờ.

Cách dùng : Tiêm truyền tĩnh mạch chậm (1 giờ) dung dịch Péflacine 400 mg chứa trong túi nhựa hoặc sau khi pha loãng 1 ống Péflacine 400 mg trong 125 ml hoặc 250 ml dung dịch glucose 5% (tiêm truyền 2 lần mỗi ngày, sáng và tối).

## **401. PEPSANE**

ROSA-PHYTOPHARMA

c/o TEDIS

gel uống : hộp 30 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Gaiazulène	4 mg
Diméticone	3 g

### **DƯỢC LỰC**

- Diméticone tạo một lớp màng trên niêm mạc đường tiêu hóa và có tác dụng chống tạo bọt.
- Pepsane không cản tia X.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khi dùng liều cao hơn nhiều so với liều điều trị, gaiazulène được tìm thấy trong máu dưới dạng vết.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị triệu chứng những cơn đau dạ dày.
- Bảo vệ niêm mạc dạ dày khi dùng thuốc kích thích dạ dày.
- Được sử dụng điều trị chứng trướng bụng đường ruột.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường được khuyến cáo là 1 đến 2 gói, 2 đến 3 lần/ngày, uống trước bữa ăn hoặc khi có cơn đau.

Pepsane không chứa đường do đó không chống chỉ định cho bệnh nhân tiểu đường.

## **402. PFIZER**

PFIZER

c/o ZUELLIG

bột pha tiêm 1 g : lọ có nắp xuyên kim được.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Cefoperazone sodium	1 g

## **MÔ TẢ**

Cefobis là tên thương mại của cefoperazone sodium. Đó là kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin, có phổ kháng khuẩn rộng và chỉ dùng đường tiêm. Là muối Na của 7-[-D(-)-a-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-a-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem- 4-carboxylic acid.

Mỗi gram Cefobis chứa 34 mg Na (1,5 mEq).

Cefobis có dạng bột tinh thể màu trắng, tan tự do trong nước.

pH của dung dịch hòa tan Cefobis trong nước tới nồng độ 25% là 5,0-6,5. Dung dịch không màu hoặc có màu vàng rơm tùy theo nồng độ.

Công thức hóa học là  $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ .

Cefobis được trình bày dưới dạng lọ bột hàm lượng 1 g cefoperazone Na.

## **DƯỢC LỰC**

### **Vi sinh học (khả năng nhạy trên thực nghiệm) :**

Cơ chế kháng khuẩn của Cefobis là do ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.

Cefobis có hoạt tính diệt khuẩn rộng trên thực nghiệm và kháng lại nhiều loại b-lactamase.

Những vi khuẩn nhạy cảm với thuốc gồm :

Vi khuẩn Gram dương :

Staphylococcus aureus, cả dòng kháng và không kháng penicillin.

Staphylococcus epidermidis.

Streptococcus pneumoniae (Diplococcus pneumoniae).

Streptococcus pyogenes (b-hemolytic streptococci nhóm A).

Streptococcus agalactiae (b-hemolytic streptococci nhóm B).

Nhiều dòng Streptococcus faecalis (enterococci).

Những dòng beta-hemolytic streptococci khác.

Vi khuẩn Gram âm :

Escherichia coli.

Klebsiella.

Enterobacter.

Citrobacter.

Haemophilus influenzae (cả những dòng có beta-lactamase và không có beta-lactamase).

Proteus mirabilis.

Proteus vulgaris.

Morganella morganii (Proteus morganii).

Providencia rettgeri (Proteus rettgeri).

Providencia.

Serratia (gồm cả S. marcescens).

Salmonella và Shigella.

*Pseudomonas aeruginosa* và một vài *Pseudomonas* khác.

Một số dòng *Acinetobacter calcoaceticus*.

*Neisseria gonorrhoeae* (cả những dòng có beta-lactamase và không có beta-lactamase).

*Neisseria meningitidis*.

*Bordetella pertussis*.

*Yersinia enterocolitica*.

Vi khuẩn yếm khí :

Vi khuẩn Gram dương và Gram âm (gồm cả *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Veillonella*).

Trực khuẩn Gram dương (gồm cả *Clostridium*, *Eubacterium* và *Lactobacillus*).

Trực khuẩn Gram âm (gồm cả *Fusobacterium*, nhiều dòng *Bacteroides fragilis* và những *Bacteroides* khác).

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Chỉ cần dùng liều duy nhất, nồng độ Cefobis đạt được trong huyết tương, dịch mật và nước tiểu rất cao. Bảng 1 biểu thị nồng độ Cefobis trong huyết thanh ở những người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng thuốc theo một trong hai cách sau :

- Cách thứ I : Truyền tĩnh mạch liều duy nhất trong 15 phút 1 g, 2 g, 3 g hoặc 4 g.

- Cách thứ II : Tiêm bắp liều duy nhất 1 g hoặc 2 g.

Probenecid không ảnh hưởng đến nồng độ Cefobis trong huyết thanh.

Bảng 1. Nồng độ cefoperazone trong huyết thanh

Liều/Đường tiêm	Nồng độ trung bình cefoperazone trong huyết thanh (mg/ml)						
	0*	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	12 giờ
1 g IV	153	114	73	38	16	4	0,5
2 g IV	252	153	114	70	32	8	2
3 g IV	340	210	142	89	41	9	2
4 g IV	506	325	251	161	71	19	6
1 g IM	32**	52	65	57	33	7	1

2 g IM	40**	69	93	97	58	14	4
--------	------	----	----	----	----	----	---

\* Số giờ sau khi tiêm, 0 là thời điểm chấm dứt truyền tĩnh mạch

\*\* Nồng độ huyết thanh sau khi tiêm 15 phút

Thời gian bán hủy trong huyết thanh trung bình khoảng 2 giờ, không phụ thuộc vào đường dùng thuốc.

Cefobis đạt nồng độ điều trị ở tất cả các mô và dịch của cơ thể bao gồm : dịch báng, dịch não tủy (ở bệnh nhân viêm màng não), nước tiểu, dịch mật và thành túi mật, đờm và phổi, hạch vòm họng và niêm mạc của xoang, tiểu nhĩ, thận, niệu quản, tuyến tiền liệt và tinh hoàn, tử cung và vòi trứng, xương, máu cuống rốn và nước ối.

Cefobis bài tiết qua nước tiểu và dịch mật. Nồng độ tối đa trong dịch mật đạt được sau khi tiêm thuốc từ 1 tới 3 giờ, đồng thời vượt cao hơn nồng độ trong huyết thanh tới 100 lần. Sau khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp 2 g cho những bệnh nhân không bị tắc mật, nồng độ Cefobis trong dịch mật khoảng đạt 66 mg/ml sau 30 phút và đạt tới 6000 mg/ml sau 3 giờ.

Sau khi dùng Cefobis (ở mọi liều, mọi đường tiêm) ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 20% tới 30% thuốc bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu trong khoảng thời gian 12 giờ.

Nồng độ trong nước tiểu đạt được cao hơn 2200 mg/ml sau khi truyền 2 g Cefobis trong 15 phút. Sau khi tiêm bắp 2 g, nồng độ tối đa đạt được trong nước tiểu khoảng 1000 mg/ml.

Ở người bình thường liều Cefobis lặp lại không làm tích lũy thuốc trong cơ thể. Nồng độ thuốc tối đa, độ biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian và thời gian bán hủy của thuốc ở người suy thận tương đương với người bình thường.

Trên những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan, thời gian bán hủy kéo dài và tăng bài tiết trong nước tiểu. Ở bệnh nhân bị suy chức năng thận và gan, Cefobis có thể tích lũy trong huyết thanh.

### **CHỈ ĐỊNH**

Cefobis chỉ định trong những trường hợp nhiễm trùng do những vi khuẩn nhạy với thuốc sau đây :- Nhiễm trùng đường hô hấp (trên và dưới).

- Nhiễm trùng đường tiểu (trên và dưới).
- Viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm đường mật, và những nhiễm trùng khác trong ổ bụng.
- Nhiễm trùng huyết.
- Viêm màng não.
- Nhiễm trùng da và mô mềm.
- Nhiễm trùng xương và khớp.
- Viêm vùng chậu, viêm nội mạc tử cung, lậu mủ và những nhiễm trùng khác ở đường sinh dục.

Dự phòng :

Chỉ định sử dụng dự phòng nhiễm trùng hậu phẫu cho những bệnh nhân phẫu thuật bụng, phụ khoa, tim mạch và chấn thương chỉnh hình.



Sử dụng kết hợp :

Do Cefobis có phổ kháng khuẩn rộng, nên chỉ cần sử dụng Cefobis đơn thuần cũng có thể điều trị hữu hiệu hầu hết các nhiễm trùng. Tuy nhiên, Cefobis có thể dùng kết hợp với những kháng sinh khác nếu cần. Khi kết hợp với aminoglycoside phải kiểm tra chức năng thận trong suốt đợt điều trị (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không sử dụng ở những bệnh nhân dị ứng với nhóm kháng sinh cephalosporin.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Trước khi điều trị bằng Cefobis, cần xác định xem bệnh nhân có tiền căn bị phản ứng quá mẫn với cephalosporin, penicillin hoặc những thuốc khác không. Thuốc sử dụng đề đặt ở những bệnh nhân hay bị dị ứng, đặc biệt là dị ứng với thuốc.

Nếu bị dị ứng, phải ngưng thuốc ngay và chuyển sang chế độ điều trị thích hợp hơn. Khi có choáng phản vệ phải cấp cứu ngay bằng adrenalin. Đồng thời hồi sức tích cực bằng oxy, tiêm tĩnh mạch steroid, làm thông đường thở kể cả đặt nội khí quản.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Tổng quát :

Cefobis thải trừ chủ yếu qua dịch mật. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan hoặc tắc mật, thời gian bán hủy trong huyết thanh của Cefobis kéo dài và tăng thải trừ qua nước tiểu. Ngay cả những bệnh nhân bị bệnh gan nặng, nồng độ điều trị của cefoperazone cũng đạt được trong dịch mật và thời gian bán hủy chỉ tăng 2 tới 4 lần.

Ở những bệnh nhân bị tắc mật nặng, bệnh gan nặng, hoặc đi kèm rối loạn chức năng thận phải điều chỉnh lại liều.

Ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan và suy thận cùng lúc, phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương và phải điều chỉnh liều. Trong những trường hợp này, khi dùng liều quá 2 g một ngày phải theo dõi sát nồng độ trong huyết tương.

Thời gian bán hủy trong huyết tương của Cefobis bị giảm nhẹ trong khi thẩm lọc máu. Do đó, liều lượng phải phù hợp trong suốt thời kỳ làm thẩm lọc máu.

Giống như những kháng sinh khác, một vài bệnh nhân bị thiếu vitamin K khi điều trị bằng Cefobis. Nguyên nhân thường là do giảm khuẩn ở đường ruột rất cần cho sự tổng hợp vitamin K. Những người có nguy cơ cao là những bệnh nhân ăn uống kém, giảm hấp thu (ví dụ túi mật xơ hóa) và bệnh nhân nuôi ăn đường tĩnh mạch lâu ngày. Ở những bệnh nhân này phải theo dõi thời gian prothrombin và dùng thêm vitamin K.

Khi bệnh nhân dùng rượu trong thời gian sử dụng thuốc và ngay cả sau khi ngưng thuốc 5 ngày, có một số người bị phản ứng đỏ mặt, đổ mồ hôi, nhức đầu và nhịp tim nhanh. Khi dùng những cephalosporin khác, đôi khi cũng bị phản ứng tương tự nếu bệnh nhân có uống bia rượu trong thời gian dùng thuốc. Đối với những bệnh nhân phải nuôi ăn bằng đường uống hoặc đường tĩnh

mạch, tránh dùng dung dịch có ethanol.

Nếu dùng thuốc lâu ngày, phải lưu ý tình trạng quá sản của những vi sinh vật không nhạy cảm với thuốc. Do đó, phải theo dõi sát bệnh nhân trong suốt đợt điều trị.

Tương tác giữa thuốc và xét nghiệm cận lâm sàng :

Xét nghiệm đường niệu có thể bị dương tính giả khi dùng dung dịch Benedict hoặc Fehling.

Sử dụng trong nhi khoa :

Cefobis có tác dụng ở tất cả mọi liều trên tinh hoàn của chuột tiền dậy thì. Tiêm dưới da 1000 mg/kg/ngày (cao hơn liều ở người 10 lần) gây giảm khối lượng tinh hoàn, ngưng sản xuất tinh trùng, giảm số lượng tế bào mầm và có hốc trong bào tương của tế bào Sertoli. Mức độ nghiêm trọng tùy thuộc vào liều dùng từ 100 tới 1000 mg/kg ngày ; Liều thấp gây giảm không đáng kể tế bào tinh trùng. Những ảnh hưởng này không thấy ở chuột trưởng thành. Trong tất cả các trường hợp, những tổn thương mô học đều trở về bình thường, ngoại trừ tổn thương khi dùng liều cao nhất. Tuy nhiên, những nghiên cứu này không đánh giá hậu quả về chức năng sinh sản ở chuột. Những ảnh hưởng này trên người cũng chưa được xác định rõ.

Sử dụng ở trẻ nữ nhi :

Cefobis sử dụng rất hiệu quả ở trẻ nữ nhi. Thuốc chưa được nghiên cứu rộng rãi ở trẻ nữ nhi và sơ sinh non tháng. Do đó, trước khi điều trị phải cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra. Cefobis không chiếm chỗ của bilirubin khi gắn kết với protein huyết tương.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Nghiên cứu trên chuột và khỉ, dùng liều cao hơn ở người 10 lần cho thấy không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản và không gây quái thai. Tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ có thai. Bởi vì nghiên cứu trên vật không thể tiên lượng chắc chắn trên người nên tránh dùng thuốc trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết.

**Lúc nuôi con bú :**

Cefobis được bài tiết qua sữa rất ít. Tuy nhiên phải lưu ý khi sử dụng ở người đang cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tăng mẫn cảm :

Giống như tất cả cephalosporin khác, triệu chứng của tăng mẫn cảm là nổi sẩn đỏ, mề đay, tăng bạch cầu ái toan và sốt. Phản ứng dễ xảy ra ở người có tiền căn dị ứng, đặc biệt là dị ứng với penicillin.

Huyết học :

Bạch cầu trung tính có thể giảm nhẹ. Giống như những kháng sinh họ beta-lactam khác, khi điều trị lâu dài có thể bị giảm bạch cầu trung tính. Một số bệnh nhân khi điều trị bằng cephalosporin, test Coombs dương tính. Trong y văn thường báo cáo giảm hemoglobin và hematocrit khi điều trị bằng cephalosporin. Tăng bạch cầu ái toan và giảm prothrombine máu thoáng qua cũng có thể xảy ra (xem phần Thận trọng lúc dùng về thiếu vitamin K).

Gan :

Tăng tạm thời SGOT, SGPT và phosphatase kiềm.

Đường tiêu hóa :

Có thể thay đổi chức năng ruột (phân lỏng hoặc tiêu chảy). Hầu hết chỉ ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Trong tất cả trường hợp, chỉ cần điều trị triệu chứng hoặc ngưng thuốc sẽ hồi phục.

Phản ứng tại chỗ :

Cefobis dung nạp tốt khi dùng đường tiêm bắp. Hiếm khi bị đau tại chỗ. Giống như những cephalosporin khác, khi Cefobis được truyền tĩnh mạch bằng catheter, một vài bệnh nhân bị viêm tĩnh mạch ở tại vị trí tiêm truyền.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường ở người lớn là 2 g tới 4 g một ngày chia làm hai lần. Trong những trường hợp nhiễm trùng nặng tăng liều tối đa đến 8 g một ngày chia hai lần. Cũng có thể dùng liều 12 g một ngày chia làm ba lần, có trường hợp dùng tới 16 g một ngày vẫn không có biến chứng. Có thể bắt đầu điều trị trước khi có kết quả xét nghiệm chính xác.

Liều điều trị cho viêm niệu đạo do lậu cầu không biến chứng là tiêm bắp liều duy nhất 500 mg.

Do thận không phải là đường thải trừ chính cho nên ở những bệnh nhân suy thận dùng liều như bình thường (2 g tới 4 g một ngày).

Ở bệnh nhân bị giảm tốc độ lọc cầu thận dưới 18 ml/phút hoặc creatinin trong huyết thanh cao hơn 3,5 mg/dl, liều tối đa của Cefobis là 4 g/ngày.

Dung dịch Cefobis không được pha chung với aminoglycoside bởi vì hai loại không tương hợp.

Khi sử dụng kết hợp (xem phần Chỉ định) phải truyền tĩnh mạch riêng làm hai lần. Lưu ý phải thay dây truyền dịch khi truyền dung dịch thứ hai hoặc phải rửa sạch dây truyền bằng một dung dịch thích hợp. Nên truyền Cefobis trước aminoglycoside.

Ở trẻ nữ nhi và trẻ em dùng liều từ 50-200 mg/kg/ngày Cefobis chia hai lần mỗi 12 giờ hoặc liều cao hơn nếu cần thiết. Đối với trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi, cho thuốc mỗi 12 giờ. Có thể cho liều tới 300 mg/kg/ngày ở trẻ nữ nhi và trẻ em nếu có nhiễm trùng nặng như viêm màng não do vi trùng không có biến chứng.

Dùng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật, 1 g hoặc 2 g đường tĩnh mạch trước khi bắt đầu cuộc mổ 30 phút tới 90 phút. Có thể lập lại liều mỗi 12 giờ và trong hầu hết các trường hợp không quá 24 giờ. Trong những cuộc mổ có nguy cơ nhiễm trùng cao (ví dụ : phẫu thuật trực tràng) hoặc khi có nhiễm trùng thì rất nguy hiểm (ví dụ : phẫu thuật tim hở và phẫu thuật tạo hình khớp), liều dự phòng Cefobis tiếp tục tới 72 giờ sau khi hoàn tất phẫu thuật.

Đường dùng tĩnh mạch :

Lọ bột vô trùng Cefobis có thể pha khởi đầu với bất cứ dung dịch truyền tĩnh mạch tương hợp nào như nêu ở Bảng 2, tỉ lệ pha ít nhất 2,8 ml cho 1 g cefoperazone. Để dễ nhớ, nên pha 5 ml dung dịch thích hợp cho 1 g Cefobis.

Bảng 2. Dung dịch để pha thuốc khởi đầu :

Dextrose 5%.

Dextrose 10%.

Dextrose 5% và Natri chlorua 0,9%.

Natri chlorua 0,9%.

Normosol M và Dextrose 5%.

Dextrose 5% và Natri chlorua 0,2%.

Normosol R.

Nước cất.

Toàn bộ số lượng đã pha khởi đầu tiếp tục được pha loãng hơn nữa bằng một trong những dung dịch truyền tĩnh mạch sau đây :

Bảng 3. Dung dịch để truyền tĩnh mạch :

Dextrose 5%.

Dextrose 10%.

Dextrose 5% và Lactated Ringer.

Lactated Ringer.

Natri Chlorua 0,9%.

Dextrose 5% và Natri Chlorua 0,9%.

Normosol M và Dextrose 5%.

Normosol R 5%.

Dextrose và 0,2% Natri Chlorua.

Khi truyền tĩnh mạch không liên tục, pha từ 20 ml tới 100 ml dung dịch thích hợp vào lọ 1 g hoặc 2 g Cefobis và truyền từ 15 phút tới 1 giờ. Nếu dùng với nước cất, không pha quá 20 ml cho một lọ.

Khi truyền tĩnh mạch liên tục, pha loãng mỗi gam Cefobis trong 5 ml nước cất, sau đó thêm dung dịch thích hợp để truyền tĩnh mạch.

Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp, mỗi lần tiêm Cefobis tối đa là 2 g ở người lớn và 50 mg/kg ở trẻ em, tiêm chậm tối thiểu từ 3 tới 5 phút.

Tiêm bắp :

Pha thuốc với nước cất để tiêm bắp. Khi nồng độ pha từ 250 mg/ml trở lên, có thể dùng dung dịch lidocain. Pha với nước cất và lidocaine hydrochloride 2% để thành dung dịch lidocaine hydrochloride 0,5%. Nên pha thuốc theo hai bước : đầu tiên pha thuốc với nước cất, rồi lắc đều để bột thuốc tan hết. Sau đó, thêm lidocaine 2% và lắc đều.

<b>Hàm lượng thuốc</b>		<b>Bước 1</b>	<b>Bước 2</b>	<b>Thể tích rút ra*</b>
Hàm lượng đóng gói	Nồng độ lidocaine	Thể tích nước cất	Thể tích lidocaine 2%	

lọ 1,0 g	250 mg/ml	2,6 ml	0,9 ml	4,0 ml
	333 mg/ml	1,8 ml	0,6 ml	3,0 ml

\* Thể tích đủ để rút và tiêm

Tiêm bắp sâu ở những khối cơ lớn như cơ mông to hoặc vùng đùi trước.

#### Tính ổn định :

Dưới đây liệt kê một số dung dịch pha loãng và nồng độ pha trong điều kiện nhất định và khoảng thời gian cho phép bảo đảm tính ổn định của thuốc (sau thời gian cho phép, những thuốc đã pha mà không dùng phải hủy bỏ) :

Nhiệt độ trong phòng có kiểm soát (15-25°C)	Nồng độ pha
24 giờ	
Nước tiệt khuẩn	300 mg/ml
Dextrose 5%	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 5% và Lactated Ringer's	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 5% và Natri chlorua 0,9%	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 5% và Natri chlorua 0,2%	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 10%	2 mg tới 50 mg/ml
Lactate Ringer's	2 mg/ml
Lidocaine hydrochlorua 0,5%	300 mg/ml
Natri chlorua 0,9%	2 mg tới 300 mg/ml
Normosol M và Dextrose 5%	2 mg tới 50 mg/ml
Normosol M	2 mg tới 50 mg/ml
Nước cất	300 mg/ml

Có thể giữ thuốc đã pha bằng ống tiêm thủy tinh hoặc nhựa, bằng chai thủy tinh hoặc chai nhựa.

Nhiệt độ trong tủ lạnh (2-8°C)	Nồng độ pha
5 ngày	
Nước cất	300 mg/ml
Dextrose 5%	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 5% và Natri Chlorua 0,9%	2 mg tới 50 mg/ml
Dextrose 5% và Natri chlorua 0,2%	2 mg tới 50 mg/ml
Lactate Ringer's	2 mg/ml
Lidocaine hydrochlorua 0,5%	300 mg/ml
Natri chlorua 0,9%	2 mg tới 300 mg/ml
Normosol M và Dextrose 5%	2 mg tới 50 mg/ml
Normosol R	2 mg tới 50 mg/ml
Nước tiệt khuẩn	300 mg/ml

Có thể giữ thuốc bằng ống tiêm thủy tinh hoặc nhựa, bằng chai thủy tinh hoặc chai nhựa.

Nhiệt độ đông lạnh (-20 tới -10°C)	Nồng độ pha
3 tuần	
Dextrose 5%	50 mg/ml
Dextrose 5% và Natri chlorua 0,9%	2 mg/ml
Dextrose 5% và Natri chlorua 0,2%	2 mg/ml
5 tuần	
Natri chlorua 0,9%	300 mg/ml
Nước cất	300 mg/ml

Giữ thuốc đã pha trong ống tiêm nhựa hoặc chai nhựa.

Thuốc đã đông lạnh phải để cho tan ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng. Sau khi để tan, phần thuốc không dùng phải bỏ, không được để đông lạnh lại.

### 403. PHARMATEX

INNOTECH

c/o ZUELLIG

viên đặt âm đạo : hộp 12 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Benzalkonium chlorure	20 mg

#### DƯỢC LỰC

Benzalkonium chlorure đồng thời vừa là thuốc diệt tinh trùng vừa là thuốc sát trùng.

Chất này phá vỡ màng của tinh trùng. Trên phương diện dược lý, tác dụng diệt tinh trùng chia làm hai giai đoạn : đầu tiên nó hủy phần đuôi của tinh trùng, sau đó làm vỡ phần đầu của tinh trùng. Do đặc điểm này, trứng không thể nào thụ tinh được với tinh trùng đã bị hỏng. Hiệu lực của thuốc trên lâm sàng đã được đánh giá bằng chỉ số Pearl dưới 1, nếu thuốc được sử dụng đúng với chỉ dẫn. Các trường hợp thất bại thường là do quên dùng thuốc hoặc dùng thuốc không đúng cách. Hiệu lực của thuốc được đánh giá về mặt lý thuyết là 100% do tinh trùng không thể tồn tại được khi có mặt hoạt chất, ngay cả chỉ một lượng rất nhỏ. Tuy nhiên, hiệu lực của phương pháp này còn tùy thuộc vào việc sử dụng thuốc có đúng với chỉ dẫn hay không. Thuốc không làm thay đổi các vi khuẩn hoại sinh : trực khuẩn Doderlein không bị ảnh hưởng bởi tác động của thuốc.

Benzalkonium chlorure cũng có tác dụng kháng khuẩn :

- in vitro, thuốc có tác động trên một số tác nhân gây các bệnh truyền qua đường sinh dục như : Gonocoque, Chlamydiae, Herpès virus type 2, VIH, Trichomonas vaginalis, Staphylococcus aureus. Ngược lại, thuốc không có tác động trên Mycoplasma và tác động yếu trên Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi và Treponema pallidum ;
- in vivo, thuốc có tác động ngăn ngừa một số bệnh truyền qua đường sinh dục mặc dù bằng chứng về tác dụng này chưa được tổng kết một cách đầy đủ.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Benzalkonium chlorure không hấp thu qua niêm mạc âm đạo mà chỉ hấp thu lên thành của âm đạo và được đào thải sau đó theo nước tiểu hoặc rửa bằng nước sạch.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngừa thai tại chỗ : phương pháp này làm giảm đáng kể khả năng thụ thai nhưng không bảo đảm tuyệt đối.

Thuốc càng có hiệu lực cao khi được sử dụng thật đúng với chỉ dẫn.

Phương pháp này có thể được dùng cho mọi phụ nữ trong giai đoạn sinh đẻ, đặc biệt là :

- khi có chống chỉ định tạm thời hoặc vĩnh viễn dùng thuốc uống ngừa thai hoặc đặt vòng tránh thai trong tử cung ;
- sau khi sanh, trong thời kỳ còn cho con bú, hoặc trong giai đoạn tiền mãn kinh ;
- nếu người phụ nữ muốn dùng thêm một biện pháp ngừa thai phụ ;
- khi người phụ nữ đang dùng thuốc uống ngừa thai nhưng lại uống trễ hay quên uống 1 viên : trong trường hợp này, nên dùng thêm Pharmatex trong những ngày còn lại của chu kỳ.

Hỗ trợ các biện pháp ngừa thai tại chỗ bằng màng chắn âm đạo hoặc vòng tránh thai đặt trong tử cung (nhất là khi phải điều trị bằng một số thuốc có thể làm giảm tác dụng ngừa thai của các biện pháp ngừa thai tại chỗ nêu trên, như khi dùng thuốc kháng viêm không stéroide).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không chỉ định thuốc này cho người mắc bệnh tâm thần hoặc không hiểu rõ hoặc không chấp nhận biện pháp ngừa thai này do những người này khó có thể dùng thuốc đúng qui cách.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hiệu quả ngừa thai phụ thuộc vào cách sử dụng và sự tuân thủ phương pháp. Cần chấp hành đúng các điều kiện sau đây :

- đặt viên thuốc vào sâu trong âm đạo trước mỗi lần giao hợp, dù ở giai đoạn nào của chu kỳ kinh nguyệt ;
- khi đặt thuốc phải ở tư thế nằm, điều này giúp cho việc đặt thuốc vào sâu trong âm đạo ;
- chờ đến khi viên thuốc tan hoàn toàn (8 đến 10 phút) để cho hoạt chất được giải phóng hoàn toàn ;
- đặt thêm một viên trước lần giao hợp thứ hai nếu có giao hợp nhiều lần ;
- không được bơm rửa âm đạo và sử dụng xà phòng trước khi đặt thuốc và sau khi giao hợp. Chỉ được phép rửa bên ngoài bằng nước sạch sau khi giao hợp.

- do có hoạt chất là benzalkonium chlorure, ngưng điều trị nếu có xuất hiện hay làm nặng thêm các tổn thương sinh dục.

Nếu cần phải điều trị hoặc dùng các thuốc khác qua đường âm đạo, phải chờ đến khi ngưng điều trị mới bắt đầu (hoặc dùng trở lại) sử dụng viên thuốc ngừa thai Pharmatex. Tránh chỉ định thuốc này cho bất kỳ ai không hiểu rõ hoặc không chấp nhận biện pháp ngừa thai này.

### **LÚC CÓ THAI**

Cho đến nay, chưa thấy có nguy cơ nào liên quan đến việc sử dụng thuốc diệt tinh trùng trong thời gian mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Được phép sử dụng thuốc diệt tinh trùng điều chế từ benzalkonium trong thời gian cho con bú, do hoạt chất không vào máu và không bài tiết qua sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc sử dụng đường âm đạo : có thể làm mất tác dụng ngừa thai tại chỗ diệt tinh trùng.
- Xà phòng : xà phòng làm mất tác dụng diệt tinh trùng của benzalkonium chlorure, do đó không được rửa bằng xà phòng trước hoặc sau khi giao hợp ngay cả khi chỉ dùng một lượng thật ít xà phòng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Làm ẩm viên thuốc. Đặt 1 viên thuốc vào sâu trong âm đạo, 10 phút trước khi giao hợp, ở tư thế nằm. Phương pháp này có hiệu quả trong ít nhất 3 giờ. Sau khi giao hợp, có thể làm vệ sinh ở bên ngoài, nhưng phải chờ đến ít nhất 2 giờ sau mới được thụt rửa âm đạo bằng nước sạch.

## **404. PHO-L**

AHN GOOK

c/o IC VIET NAM

Viên nang : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

	cho 1 viên	
DL-Phosphoserine	30 mg	
L-Glutamine	30 mg	



Cyanocobalamine	200 mg	
-----------------	--------	--

### **TÍNH CHẤT**

PHO-L là một phối hợp hoàn hảo giữa 3 hoạt chất :

- DL-Phosphoserine : tham gia vào thành phần cấu tạo mô não, có tác dụng tăng cường hoạt động của trí tuệ và dẫn truyền xung động thần kinh.
- L-Glutamine : tham gia vào quá trình tổng hợp protein của não, là tiền chất tạo GABA (acid g-aminobutyric), chất trung gian dẫn truyền thần kinh ức chế vỏ não, L-Glutamine - amide của acid glutamic, cần thiết cho hoạt động của chu trình Krebs (nguồn năng lượng tế bào). L-Glutamine là dạng vận chuyển -NH<sub>3</sub> quan trọng trong não, là con đường chủ yếu để loại -NH<sub>3</sub>, tránh nhiễm độc cho não. Do đó L-Glutamine có tác dụng phục hồi chức năng tế bào não, ức chế những kích thích quá mức và duy trì những chức năng bình thường khác của não bộ.
- Cyanocobalamine : cần thiết cho sự phát triển của mô thần kinh và tạo máu, nuôi dưỡng biểu mô (epithelium) và bao myeline của sợi thần kinh.

### **DƯỢC LỰC**

Tăng cường chức năng thần kinh và não bộ : trí nhớ, tư duy và sự tập trung.

Cung cấp phosphor-protein và các chất chuyển hóa cho não, duy trì đầy đủ năng lượng cho hoạt động của não.

Giảm các rối loạn cơ năng ở người suy nhược thần kinh : nặng đầu, nhức đầu, mất ngủ, ù tai, chóng mặt.

Kích thích chuyển hóa của tế bào não, tăng thải trừ amoniac bị tích tụ trong não do hoạt động trí óc quá mức.

Kích thích sự phát triển và hoàn thiện não bộ trẻ em.

Bổ sung các cơ chất cần thiết cho phát triển và hoạt động của não.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngăn ngừa và chữa trị các triệu chứng suy nhược thần kinh : mất ngủ, nhức đầu, ù tai, nặng đầu, chóng mặt... trong các tình trạng suy sụp thần kinh, mệt mỏi, suy nhược thể lực và tinh thần do làm việc quá độ, thời kỳ dưỡng bệnh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn** : mỗi lần uống 1 viên, ngày 3 lần.

**Trẻ em** : nửa liều người lớn.

Có thể tăng hay giảm liều tùy theo tuổi tác, mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng và đáp ứng của bệnh nhân.

## **405. PIASCLÉDINE 300**

PHARMASCIENCE

c/o GALIEN

Viên nang : hộp 15 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cao toàn phần không xà phòng hóa dầu quả bơ	100 mg
Cao toàn phần không xà phòng hóa dầu đậu nành	200 mg

### **DƯỢC LỰC**

- Bệnh hư khớp (M : hệ vận động).
- Bệnh cận răng (A : bộ máy tiêu hóa và chuyển hóa).

Thuốc có tác động dinh dưỡng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Khoa miệng :

- Điều trị bổ trợ trong các bệnh nha chu.

Khoa thấp khớp :

- Điều trị bổ trợ trong các chứng đau ở khớp.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Dữ liệu trên động vật :

Không có dữ liệu đáng tin cậy về khả năng gây quá thai khi thử nghiệm trên động vật.

Dữ liệu lâm sàng :

Trên lâm sàng, cho đến nay chưa có dữ liệu đầy đủ để đánh giá về khả năng gây dị dạng hay độc đối với bào thai của Piasclédine khi sử dụng thuốc này trong thời gian mang thai.

Do thận trọng, không nên dùng Piasclédine trong thời gian mang thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi gây ợ có mùi chất béo, có thể tránh bằng cách uống thuốc trong khi ăn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 viên/ngày, uống thuốc trong khi ăn.

Uống thuốc với nhiều nước.

## **406. PIVALONE - PIVALONE NÉOMYCINE**

**PFIZER**

**c/o ZUELLIG**

**huyền dịch tra mũi 1 %** : bình phun 10 ml (khoảng 100 nhát xịt).

**huyền dịch tra mũi** : bình phun 10 ml (khoảng 100 nhát xịt).

**THÀNH PHẦN**

cho 100 ml huyền dịch Pivalone	
Tixocortol pivalate	1 g

cho 100 ml huyền dịch Pivalone Néomycine	
Tixocortol pivalate	1 g
Néomycine sulfate tính theo dạng base	340.000 UI

**DƯỢC LỰC**

Corticoide dùng tại chỗ : kháng viêm phổi hợp với kháng sinh.

- Tixocortol pivalate là một corticoide không gây tác dụng toàn thân. Tác dụng của nó tương tự với các corticoide thông dụng khác, nhưng không gây tác dụng ở xa nơi sử dụng. Ở người, dùng đến 130 lần liều điều trị hàng ngày vẫn không gây một tác dụng toàn thân nào.

- Néomycine là một kháng sinh diệt khuẩn có tác dụng tại chỗ thuộc họ aminoside, có tác động trên các cầu khuẩn gram + và gram - cũng như các trực khuẩn gram + và gram -.

Huyền dịch tra mũi Pivalone và Pivalone Néomycine không cản trở sự dẫn lưu ở mũi thể hiện qua động tác phập phồng của các tiêm mao ở niêm mạc mũi.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy rằng tixocortol pivalate được chuyển hóa rất nhanh do đó không gây tác dụng toàn thân.

Tixocortol pivalate được hấp thu tốt qua đường uống ; tuy nhiên, ngay cả khi dùng đến liều rất cao (2 g), người ta vẫn chỉ tìm thấy trong máu những chất chuyển hóa không có hoạt tính do đó không có tác động của glucocorticoide. Điều này là do tixocortol pivalate được chuyển hóa rất nhanh, chủ yếu ở gan.

Néomycine là một kháng sinh có tác động tại chỗ, không được hấp thu qua đường tiêu hóa.

**CHỈ ĐỊNH**

Pivalone :

Các biểu hiện viêm và dị ứng vùng mũi hầu : viêm mũi dị ứng, viêm mũi sung huyết cấp tính và mạn tính, viêm mũi vện mạch.

Pivalone Néomycine :

Điều trị hỗ trợ các chứng viêm và nhiễm trùng mũi - hầu và viêm xoang.

Điều trị hỗ trợ viêm xoang mũi dị ứng có bội nhiễm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc, nhất là với các aminoside.

Mũi đang bị nhiễm siêu vi như zona, thủy đậu, herpes.

Chảy máu cam.

Tương đối :

Phụ nữ có thai và đang cho con bú (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Sự hiện diện của corticoide không ngăn được các biểu hiện dị ứng với néomycine nếu có, tuy nhiên nó có thể làm giảm các biểu hiện lâm sàng.

Trường hợp nhiễm trùng có biểu hiện toàn thân, cần sử dụng kháng sinh đường toàn thân.

Ngay sau lần sử dụng đầu, vi khuẩn có thể lây nhiễm qua phần đầu của bình thuốc. Để tránh điều này, nên dùng thuốc sau khi đã hỉ mũi và lau sạch mũi.

Không nên điều trị kéo dài.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Chưa khẳng định được tính vô hại của néomycine sulfate khi dùng trong thời gian mang thai (có thể có độc tính trên ốc - tiền đình của bào thai). Việc thuốc thấm qua niêm mạc mũi vào máu là có thể xảy ra.

Do đó không nên chỉ định thuốc này cho phụ nữ có thai.

**Lúc nuôi con bú :**

Các aminoside nói chung được bài tiết qua sữa mẹ, do đó không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng không dung nạp tại chỗ (cảm giác kim châm) có thể xảy ra lúc đầu trị liệu.

Hiếm gặp phản ứng dị ứng (phù da - niêm mạc vùng mặt, ngoại lệ có thể gây phù Quincke).

Trong trường hợp này, phải ngưng dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Lắc chai trước khi sử dụng.

Pivalone :

Mỗi lần xịt 1 đến 2 nhát xịt trong mỗi bên mũi, 2 đến 4 lần/ngày.

Pivalone Néomycine :

Người lớn :

Xịt mỗi lần 1 đến 2 nhát trong mỗi bên mũi, 4 lần/ngày.

Trẻ em và nhũ nhi :

Xịt mỗi lần 1 nhát trong mỗi bên mũi, 2 đến 4 lần/ngày.

## 407. PLENYL

**OBERLIN**

**c/o UPSA**

**viên nén nhai** : ống 15 viên, hộp 2 ống và hộp 1 ống.

**viên nén sủi bọt** : ống 15 viên, hộp 2 ống và hộp 1 ống.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Rétinol palmitate (vitamine A)	3000 UI
Tocophérol DL acétate (vitamine E)	20 UI
Cocarboxylase (vitamine B <sub>1</sub> )	1,6 mg
Riboflavine phosphate Na (vitamine B <sub>2</sub> )	2 mg
Panthénol muối Ca (vitamine B <sub>5</sub> )	6,87 mg
Pyridoxine chlohydrate (vitamine B <sub>6</sub> )	4,11 mg
Cyanocobalamine (vitamine B <sub>12</sub> )	4 mg
Acide ascorbique (vitamine C)	150 mg
Nicotinamide (vitamine PP)	30 mg
D-biotine (vitamine B <sub>8</sub> )	0,15 mg
Acide folique (vitamine B <sub>9</sub> )	0,4 mg
Zinc sulfate tính theo zinc	1,43 mg

Cuivre sulfate tính theo cuivre	0,42 mg
Sélénite Na tính theo sélénium	0,02 mg
(Na : 204 mg/viên sủi bọt)	
(Aspartam)	

### **DƯỢC LỰC**

Phối hợp vitamine và các nguyên tố vi lượng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngăn ngừa hoặc điều chỉnh những rối loạn liên quan đến chế độ ăn thiếu dinh dưỡng hoặc mất cân đối ở người lớn và thanh thiếu niên.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do có chứa vitamine A, phải chú ý liều dùng trong các trường hợp phối hợp những chế phẩm khác đã có vitamine này.

Mỗi viên sủi bọt chứa 204 mg Na.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Lượng vitamine A (tính luôn thực phẩm) đưa vào cơ thể phải giữ mức dưới 6.000 UI/ngày, trừ khi có lý do chính xác.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ở liều rất cao một số vitamine có thể làm giảm hiệu lực của phénytoine, phénobarbital, primidone, lévodopa.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 viên/ngày, một đợt điều trị 15 ngày đến 1 tháng.

Viên nén sủi bọt được hòa tan trong 1/2 ly nước.

### **QUÁ LIỀU**

Các biểu hiện quá liều vitamine A có thể xảy ra trong : trường hợp chỉ định dùng liều quan trọng kéo dài, hoặc cũng có thể xảy ra ở trường hợp hấp thu một liều rất lớn ở trẻ nhũ nhi.

## **408. POLARAMINE**

## SCHERING-PLOUGH

Viên nén dễ bẻ 2 mg : hộp 30 viên.

Viên bao 6 mg : hộp 30 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dexchlorpheniramine maleate	2 mg

cho 1 viên	
Dexchlorpheniramine maleate	6 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc kháng histamin đường uống, có cấu trúc propylamin, có các đặc tính như sau :

- tác dụng an thần ở liều thông thường do tác động kháng histamin và ức chế adrenalin ở thần kinh trung ương ;
- tác dụng kháng cholinergic là nguồn gốc gây ra tác dụng ngoại ý ở ngoại biên ;
- tác dụng ức chế adrenalin ở ngoại biên có thể ảnh hưởng đến động lực máu (có thể gây hạ huyết áp tư thế).

Các thuốc kháng histamin có đặc tính chung là đối kháng, do đối kháng tương tranh ít nhiều mang tính thuận nghịch, với tác dụng của histamin, chủ yếu trên da, mạch máu và niêm mạc ở kết mạc, mũi, phế quản và ruột.

Bản thân các kháng histamin có tác động chống ho nhẹ nhưng khi được dùng phối hợp sẽ làm tăng tác dụng của các thuốc ho nhóm morphin cũng như của các thuốc giãn phế quản khác như các amin giao cảm.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dexchlorpheniramine có sinh khả dụng vào khoảng 25-50% do bị chuyển hóa đáng kể khi qua gan lần đầu. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2-6 giờ. Hiệu lực tối đa đạt được sau khi uống thuốc 6 giờ. Thời gian tác động từ 4-8 giờ.

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 72%. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và tạo ra chất chuyển hóa được loại gốc methyl, chất này không có hoạt tính. Thuốc chủ yếu được đào thải qua thận và tùy thuộc vào pH nước tiểu, 34% dexchlorpheniramine được bài tiết dưới dạng không đổi và 22% dưới dạng chất chuyển hóa loại gốc methyl.

Thời gian bán hủy từ 14 -25 giờ.

Dược động học trong những trường hợp đặc biệt :

- Suy gan hay suy thận làm tăng thời gian bán hủy của dexchlorpheniramine.

- Dexchlorpheniramine qua được nhau thai và sữa mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các biểu hiện dị ứng khác nhau : viêm mũi (theo mùa hay quanh năm), viêm kết mạc, mề đay.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- Có nguy cơ bị bí tiểu liên quan đến rối loạn niệu đạo tuyến tiền liệt.
- Có nguy cơ bị glaucome góc đóng.
- Viên nén dễ bẻ hàm lượng 2 mg chống chỉ định cho trẻ em dưới 6 tuổi do đặc điểm của dạng bào chế.
- Viên 6 mg chống chỉ định cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Tương đối :

- Phụ nữ có thai (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Nếu sau một thời gian điều trị mà các triệu chứng dị ứng vẫn còn hoặc nặng lên (khó thở, phù, sang thương da...) hoặc có những dấu hiệu có liên quan đến nhiễm virus, cần phải đánh giá lại việc điều trị.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Thận trọng khi chỉ định dexchlorpheniramine cho :

- bệnh nhân lớn tuổi có khả năng cao bị hạ huyết áp tư thế, bị chóng mặt, buồn ngủ ; bị táo bón kinh niên (do có nguy cơ bị tắc ruột liệt) ; bị sưng tuyến tiền liệt ;
- bệnh nhân bị suy gan và/hay suy thận nặng, do có nguy cơ tích tụ thuốc.

Tuyệt đối tránh uống rượu hay các thuốc có chứa rượu trong thời gian điều trị.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Cần thông báo cho người phải lái xe hay vận hành máy móc về khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc, nhất là trong thời gian đầu. Hiện tượng này càng rõ hơn nếu dùng chung với các thức uống hay các thuốc khác có chứa rượu. Nên bắt đầu điều trị vào buổi tối.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Khảo sát về tác dụng gây dị dạng (trong 3 tháng đầu) :

Các nghiên cứu thực hiện trên động vật không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai. Trên lâm sàng, các nghiên cứu dịch tễ học đã dường như loại ra khả năng gây dị dạng của dexchlorpheniramine.

Khảo sát về độc tính trên phôi thai (trong 3 tháng thứ hai và 3 tháng cuối) :

Ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị dài hạn với liều cao các thuốc có đặc tính kháng cholinergic,



các dấu hiệu về tiêu hóa có liên quan đến tác dụng giống atropine (căng bụng, tắc ruột phân su, chậm đi tiêu phân su, nhịp tim nhanh, rối loạn thần kinh...) hiếm khi được ghi nhận.

Dựa trên các dữ liệu trên, thuốc này có thể được kê toa cho phụ nữ có thai ở 3 tháng đầu và 3 tháng thứ nhì của thai kỳ ; phải cân nhắc và chỉ kê toa khi cần thiết ở 3 tháng cuối và chỉ kê toa ngắn hạn. Nếu dùng thuốc vào cuối thai kỳ, phải theo dõi chức năng thần kinh và tiêu hóa của trẻ sơ sinh một thời gian.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Thuốc qua được sữa mẹ với một lượng nhỏ. Do có đặc tính gây an thần, không nên dùng thuốc này trong khi cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Rượu : làm tăng tác dụng an thần của thuốc kháng histamin H<sub>1</sub>. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc. Tránh uống rượu và các thức uống có chứa rượu trong thời gian dùng thuốc.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau và chống ho họ morphine, thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc ngủ nhóm benzodiazepines, nhóm barbiturat, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, methadone, thuốc an thần kinh, thuốc giải lo) : tăng ức chế thần kinh trung ương. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc.

- Atropine và các thuốc có tác động giống atropine (thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, thuốc chống liệt rung có tác động kháng cholinergic, thuốc chống co thắt có tác động giống atropine, disopyramide, thuốc an thần kinh nhóm phenothiazine) : tăng các tác dụng ngoại ý của nhóm atropine như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các đặc tính dược lý của dexchlorpheniramine cũng là nguyên nhân của một số tác dụng ngoại ý với nhiều mức độ khác nhau và có hay không có liên quan đến liều dùng (xem Dược lực) :

Tác dụng trên thần kinh thực vật :

- thiu thiu hoặc buồn ngủ, nhất là vào thời gian điều trị đầu ;
- tác động kháng cholinergic làm khô niêm mạc, rối loạn điều tiết, giãn đồng tử, tim đập nhanh, nguy cơ bí tiểu ;
- hạ huyết áp tư thế ;
- rối loạn cân bằng, chóng mặt, giảm trí nhớ hoặc khả năng tập trung ;
- mất điều hòa vận động, run rẩy, thường xảy ra hơn ở người lớn tuổi ;
- lẫn, ảo giác ;
- hiếm hơn, chủ yếu ở nữ nhi, có thể gây kích động, cáu gắt, mất ngủ.

Phản ứng quá mẫn cảm :

- nổi ban, eczema, ngứa, ban xuất huyết, mề đay ;
- phù, hiếm hơn có thể gây phù Quincke ;
- sốc phản vệ ;

Tác dụng trên máu : giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết giải.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên 2 mg :

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

- Trẻ em từ 6-12 tuổi : 1/2 viên, ngày 2-3 lần.
- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi : 1 viên, ngày 3-4 lần.

Các liều cách nhau ít nhất 4 giờ.

Viên 6 mg :

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

1 viên, ngày 2 lần vào buổi sáng và tối.

Thời gian điều trị phải ngắn, nên bắt đầu điều trị vào buổi tối do thuốc có thể gây buồn ngủ.

### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu quá liều của dexchlorpheniramine : co giật (nhất là ở nữ nhi và trẻ em) ; rối loạn nhận thức, hôn mê.

Điều trị triệu chứng ở bệnh viện.

## **409. POLERY**

VEYRON FROMENT

c/o MARKETING SANPROMEX

Sirô dành cho người lớn : chai 200 ml.

Sirô dành cho trẻ em : chai 125 ml với bơm định liều 0,5 ml và 5 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 muỗng canh sirô người lớn	
Codeine	11,8 mg
Erysimum, cao lỏng	443 mg

Tá dược : xirô polygala, sodium benzoate, methyl parahydroxybenzoate, acide citrique khan, mùi thơm (benzaldehyde, mùi dâu, ethanol, nước), saccharose (9 g/muỗng canh), nước tinh khiết.	
---	--

Chuẩn độ cồn : 2% thể tích/thể tích.

Lượng ethanol khan : 369 mg/muỗng canh.

cho 1 ml xirô trẻ em	
Pholcodine	1 mg
Erysimum, cao lỏng	29,6 mg
Tá dược : xirô polygala, sodium benzoate, methyl parahydroxybenzoate, acide citrique khan, mùi dâu (ethyl acetate, vanilline, isoamyle acetate, acetaldehyde, cis-3 hexenol, propylene glycol), saccharose (0,6 g/ml), nước tinh khiết.	

Chuẩn độ cồn : 1,2% thể tích/thể tích.

Lượng ethanol khan : 14,8 mg/muỗng canh.

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc ho opium (R : hệ hô hấp).

Codeine : alcaloid của opium ; thuốc ho tác động trung ương, có tác động ức chế các trung tâm hô hấp.

Pholcodine : dẫn xuất của morphine, thuốc ho tác động trung tâm, ít có tác động ức chế các trung tâm hô hấp hơn so với codeine.

Erysimum : thảo dược có tác động chống ho.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Xirô người lớn :

Thời gian để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 1 giờ.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan, tại đây xảy ra các phản ứng loại gốc methyl tại Oxy, loại gốc methyl tại Nitơ và phản ứng liên hợp glucuronide.

Codeine gắn kết yếu với protein huyết tương (khoảng 25%), qua được nhau thai và sữa mẹ.

Codeine được bài tiết qua thận, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa liên hợp glucuronide.

Các chất này ít có ái lực với các thụ thể của opium.

Thời gian bán hủy trong huyết tương là 3 giờ (ở người lớn).

Xirô trẻ em :

Pholcodine được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Thuốc chủ yếu được đào thải qua nước tiểu và có khoảng 30 đến 50% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các dạng ho khan gây khó chịu.

Dạng xirô người lớn được chỉ định cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Dạng xirô trẻ em được chỉ định cho trẻ em trên 30 tháng tuổi và nặng trên 15 kg.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

- Suy hô hấp.

- Ho do hen phế quản.

- Phụ nữ cho con bú.

Xirô người lớn :

- Trẻ em dưới 15 tuổi.

- Các chất chủ vận - đối kháng morphine (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine).

Xirô trẻ em :

- Trẻ dưới 30 tháng tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

- Thuốc có chứa cồn (xem Thành phần).

- Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là cơ chế cơ bản bảo vệ phổi-phế quản.

- Phối hợp thuốc long đàm hoặc thuốc tan đàm với thuốc chống ho là không hợp lý.

- Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu.

- Nếu cơn ho không được cải thiện với một loại thuốc ho dùng theo liều thông thường, không nên tăng liều mà cần đánh giá lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Xirô người lớn :

- Điều trị kéo dài ở liều cao có thể gây lệ thuộc thuốc.

- Cần lưu ý các vận động viên thể thao vì trong thuốc có chứa thành phần hoạt chất có thể cho kết quả dương tính xét nghiệm kiểm tra doping.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

- Cần thận trọng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ.

- Không được uống rượu trong khi dùng thuốc.

- Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hoặc ăn kiêng chất đường, nên lưu ý rằng thuốc có chứa đường (xem Thành phần).

- Cần lưu ý các vận động viên thể thao do thuốc có thể cho kết quả xét nghiệm sử dụng chất

kích thích dương tính.

- Cần lưu ý người lái xe và vận hành máy móc về khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Đối với codeine, các nghiên cứu thực hiện trên động vật cho thấy có tác động gây quái thai. Tuy nhiên trên lâm sàng, các số liệu dịch tễ học trên một số lượng giới hạn phụ nữ không cho thấy codeine có tác dụng gây dị dạng nào đặc biệt. Dùng liều cao codeine vào cuối thai kỳ ngay cả ngắn hạn cũng có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Đối với pholcodine, hiện chưa có các thử nghiệm về khả năng gây quái thai trên động vật. Trên lâm sàng, cho đến nay không có ghi nhận nào về tác dụng gây dị tật hay độc tính trên bào thai. Tuy nhiên chưa thể loại hẳn nguy cơ này vì số lượng nghiên cứu chưa đủ để kết luận.

Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, nếu người mẹ dùng dài hạn codeine hay pholcodine dù với liều lượng như thế nào cũng có thể là nguyên nhân gây hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh.

Do đó, chỉ nên dùng codeine hay pholcodine trong thời gian mang thai khi thật cần thiết.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Codeine và pholcodine được bài tiết qua sữa mẹ ; một vài trường hợp giảm huyết áp và ngưng thở đã được ghi nhận ở nhũ nhi sau khi mẹ dùng quá liều codeine. Do thận trọng, tránh dùng thuốc có codeine hay pholcodine trong thời gian cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của benzodiazépine. Tránh uống rượu và các thuốc có chứa alcohol. Việc giảm tập trung và ý thức cảnh giác có thể gây nguy hiểm cho người lái xe và đang điều khiển máy móc.

Lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc gây ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau morphine, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc an thần kinh) : tăng ức chế thần kinh trung ương có thể gây nguy hiểm cho người lái xe và đang điều khiển máy móc.

- Các dẫn xuất khác của morphine (giảm đau hay trị ho) : ức chế hô hấp (hiệp đồng tác dụng ức chế của morphine), nhất là ở người già.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến codeine :

- Ở liều điều trị, các tác dụng ngoại ý tương tự như của nhóm opium, tuy nhiên hiếm hơn và nhẹ hơn. Có thể gây táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, ói mửa ; hiếm hơn, có thể gây co thắt phế quản, dị ứng da, ức chế hô hấp.

- Quá liều điều trị, có thể gây lệ thuộc thuốc và hội chứng ngưng thuốc đột ngột ở người dùng thuốc và ở trẻ sơ sinh có mẹ bị nghiện codeine.

Liên quan đến pholcodine :

- Có thể gây táo bón, buồn ngủ ; hiếm hơn, có thể gây chóng mặt, buồn nôn, nôn, co thắt phế quản, dị ứng da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị triệu chứng phải ngắn hạn (vài ngày) và giới hạn ở thời điểm xảy ra ho.

#### **Xirô người lớn :**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Nếu không phối hợp với thuốc khác có chứa codeine hoặc với thuốc chống ho tác động trung ương, liều codeine hàng ngày không được vượt quá 120 mg ở người lớn.

Liều thông thường :

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi : mỗi lần 1 muỗng canh, lặp lại sau 6 giờ nếu cần, không quá 4 lần/ngày.

Người già và bệnh nhân bị suy gan : giảm liều khởi đầu còn phân nửa liều khuyến cáo cho người lớn, sau đó có thể tăng liều lên tùy theo dung nạp và nhu cầu. Các liều phải cách nhau ít nhất 6 giờ.

#### **Xirô trẻ em :**

Dùng cho trẻ em trên 30 tháng tuổi và nặng trên 15 kg.

Nếu không phối hợp với thuốc khác có chứa pholcodine hoặc với thuốc chống ho tác động trung ương, liều pholcodine hàng ngày không được vượt quá 1 mg/kg ở trẻ từ 6 đến 15 tuổi và 0,5 mg/kg ở trẻ từ 30 tháng đến 6 tuổi.

Trẻ từ 15 đến 20 kg (khoảng từ 30 tháng đến 6 tuổi) : mỗi lần 1 ml, lặp lại sau 4 giờ nếu cần, không quá 6 lần/ngày.

Trẻ từ 20 đến 35 kg (khoảng từ 6 đến 12 tuổi) : mỗi lần 2,5 ml, lặp lại sau 4 giờ nếu cần, không quá 6 lần/ngày.

Trẻ từ 35 đến 50 kg (khoảng từ 12 đến 15 tuổi) : mỗi lần 5 ml, lặp lại sau 4 giờ nếu cần, không quá 6 lần/ngày.

Trường hợp trẻ bị suy gan : giảm liều khởi đầu còn phân nửa liều khuyến cáo, sau đó có thể tăng liều lên tùy theo dung nạp và nhu cầu, các liều phải cách nhau ít nhất 4 giờ.

### **QUÁ LIỀU**

#### **Xirô người lớn :**

Dấu hiệu quá liều :

Người lớn : suy hô hấp (tím tái, thở chậm), ngủ gật, phát ban, buồn nôn, ngứa, thất điều, phù phổi (hiếm).

Trẻ em (ngưỡng ngộ độc khoảng 2 mg codeine/kg, liều duy nhất) : thở chậm, ngưng thở, hẹp đồng tử, co giật, đỏ bừng và sưng phù ở mặt, nổi mề đay, bí tiểu, trụy.

Điều trị : dùng naloxone, trợ hô hấp.

#### **Xirô trẻ em :**

Dấu hiệu quá liều : hôn mê, ức chế hô hấp, co giật.

Điều trị triệu chứng :

- trường hợp ức chế hô hấp : dùng naloxone, trợ hô hấp.
- trường hợp bị co giật : dùng benzodiazepines.

## 410. POLY-PRED

ALLERGAN

hỗn dịch nhỏ mắt : lọ 5 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Prednisolone acetate	5 mg
Neomycine sulfate	5 mg
tương đương : Neomycine base	3,5 mg
Polymyxine B sulfate	10.000 đơn vị
Tá dược không có hoạt tính : cồn polyvinyl, thimerosal, polysorbat 80, propylene glycol, natri acetate và nước tinh khiết.	

### CHỈ ĐỊNH

Poly-Pred được chỉ định để điều trị các rối loạn về mắt cần điều trị bằng liệu pháp kháng viêm, và những biến chứng ở mắt gây ra bởi tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm đối với Neomycine và/hoặc Polymyxine, hay do một nguy cơ bệnh tiềm ẩn như : viêm kết mạc không mưng mủ và viêm mi mắt, viêm củng mạc, viêm kết mạc không do herpes, viêm túi lệ và đối với điều trị dự phòng tiếp theo phẫu thuật mắt, lấy dị vật, bị bỏng nhiệt hay hóa học, trầy, rách da hoặc do chấn thương mắt.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh Herpes cấp tính, viêm giác mạc dạng đuôi gai, bệnh đậu bò, bệnh thủy đậu và hầu hết các

bệnh do virus khác của giác mạc và kết mạc, lao mắt, các bệnh nấm mắt và các bệnh nhân miễn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Trong các bệnh do vi khuẩn gây ra, hiện tượng nhiễm trùng có thể bị che lấp hoặc bùng phát do tác dụng của steroid. Kéo dài việc điều trị tại chỗ bằng steroid có thể đưa đến kết quả làm tăng nhãn áp, hậu quả là bệnh tăng nhãn áp làm tổn thương thần kinh thị giác, ảnh hưởng đến thị lực, thị trường và đục thủy tinh thể dưới bao sau. Nên kiểm tra thường xuyên nhãn áp. Đối với các bệnh mắt khác, việc dùng kéo dài các corticoid tại chỗ gây ra mỏng giác mạc và củng mạc. Dùng các corticoid tại chỗ trong các trường hợp mỏng giác mạc và củng mạc có thể dẫn đến thủng. Dùng kéo dài có thể đưa đến kết quả là các vi khuẩn không nhạy cảm phát triển nhanh. Nếu xảy ra bội nhiễm thì ngừng sử dụng thuốc này và thay thế liệu pháp thích hợp. Khi các triệu chứng của tình trạng viêm mắt vẫn tồn tại sau khi đã dùng liều corticoid kéo dài thì khả năng nhiễm trùng nấm của giác mạc phải được lưu ý xem xét. Vết thương có thể chậm lành do sử dụng corticoid tại chỗ.

Sử dụng thuốc corticoid trong việc điều trị cho các bệnh nhân có tiền sử bị herpes yêu cầu phải rất thận trọng. Trong các điều kiện bị mưng mủ cấp tính ở mắt, các corticoid có thể che lấp tình trạng nhiễm trùng hoặc làm bùng phát tình trạng nhiễm trùng hiện có.

Neomycine sulfate có khả năng gây mẫn cảm ở da. Ảnh hưởng chính xác của phản ứng này chưa được biết rõ.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

An toàn trong việc sử dụng các steroid tại chỗ trong thời kỳ có thai chưa được xác lập. An toàn và hiệu quả đối với trẻ em chưa được đánh giá.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị mắt : Mỗi 3-4 giờ nhỏ một giọt hoặc thường xuyên hơn theo yêu cầu.

Điều trị mi mắt : Mỗi 3-4 giờ, nhỏ một giọt vào mắt, nhắm mắt lại, chùi phần thừa trên mi và mép bờ mi.

Điều trị vùng da chung quanh : Khi mắt hoặc mi mắt đồng thời bị viêm gồm cả da chung quanh thì có thể nhỏ rộng ra trên bề mặt và để cho khô.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15°C-25°C, tránh bảo quản đông lạnh, lắc kỹ trước khi dùng.

## **411. POLYDEXA A LA PHÉNYLÉPHRINE**



BOUCHARA

c/o TEDIS

Thuốc nhỏ mũi : bình phun 15 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Phényléphrine chlorhydrate	0,250 g
Dexaméthasone métrasulfobenzoate sodique	0,025 g
Néomycine sulfate	1 g
tương ứng : Néomycine	650 000 UI
Polymyxine B sulfate	1 M UI

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc nhỏ mũi Polydexa phối hợp với các đặc tính chống dị ứng của dexaméthasone, khả năng kháng khuẩn của hai loại kháng sinh và tác động gây co mạch của phényléphrine chlorhydrate. Do có tính kháng viêm, dexaméthasone métrasulfobenzoate tác động lên các niêm mạc bị tổn thương.

Néomycine và polymyxine B có tác động in vitro và in vivo trên các mầm bệnh Gram + và Gram - là tác nhân gây các hiện tượng viêm nhiễm vùng xoang-mũi.

Phényléphrine chlorhydrate còn có tác động gây co mạch, làm giảm sự thuyên tắc ở mũi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tại chỗ gây co mạch, kháng khuẩn và kháng viêm trong các bệnh ở niêm mạc mũi, vùng mũi-hầu và các xoang.

Trường hợp có biểu hiện nhiễm trùng toàn thân cần sử dụng đến liệu pháp kháng sinh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Không sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ bị glaucome góc đóng.
- Trẻ em dưới 30 tháng tuổi do khả năng nhạy cảm của trẻ em với các thuốc giống giao cảm.
- Không dùng chung với các IMAO do nguy cơ làm tăng cao huyết áp.
- Thận trọng khi sử dụng nếu có bệnh do virus (do có hydrocortisone trong thành phần).
- Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc, đặc biệt với néomycine hoặc các aminoglycoside khác chủ yếu là streptomycine, kanamycine hoặc gentamicine (dị ứng chéo).
- Bệnh thận (albumine niệu).
- Phụ nữ mang thai và cho con bú (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Không dùng thuốc kéo dài do nguy cơ gây hiệu ứng nảy ngược và viêm mũi do dùng thuốc.
- Có thể bị dị ứng.
- Có thể gây chọn lọc chủng vi khuẩn đề kháng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không sử dụng phương pháp Proetz.
- Không dùng dạng khí dung cho người suy thận.
- Do có hiện diện của thuốc giống giao cảm, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân cao huyết áp, bệnh mạch vành, cường giáp và trẻ em dưới 30 tháng tuổi.

### **LÚC CÓ THAI**

Không dùng trong lúc mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không dùng khi cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do có phénylêphrine :

Không nên phối hợp :

- Guanéthidine và các hợp chất cùng họ : tăng tác dụng cao huyết áp của phénylêphrine, giãn đồng tử quan trọng và kéo dài (guanéthidine ngăn trương lực hệ giao cảm). Nếu sự phối hợp không thể tránh, cần theo dõi sát.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng néomycine bằng cách nhỏ mũi có thể gây dị ứng với kháng sinh nhóm aminoglycoside, ngoại lệ có thể gây các triệu chứng dị ứng ở da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị ngắn hạn. Khi xịt thuốc, bình xịt phải thẳng đứng.

**Người lớn :** 3 đến 5 lần/ngày, trong vòng 5 đến 10 ngày.

**Trẻ em 30 tháng đến 15 tuổi :** 3 lần/ngày trong vòng 5 đến 10 ngày.

Không điều trị trên 10 ngày ; nếu quá thời hạn này, cần đánh giá lại phương pháp điều trị.

## **412. POLYDEXA solution auriculaire**

BOUCHARA

c/o TEDIS

thuốc nhỏ tai : lọ đếm giọt 10,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Néomycine sulfate	1 g
Polymyxine B sulfate	1 M UI
Dexaméthasone métrasulfobenzoate sodique	0,100 g

#### DƯỢC LỰC

Thuốc kháng viêm và kháng sinh dùng trong khoa tai.

Thuốc nhỏ tai Polydexa có tác dụng như một trị liệu tại chỗ và đa năng do tính chất kháng viêm của dexaméthasone (ester tan trong nước), khả năng kháng khuẩn của phối hợp hai kháng sinh. Phối hợp néomycine và polymyxine B cho phép mở rộng phổ kháng khuẩn trên các mầm bệnh Gram + và Gram - là tác nhân gây các nhiễm trùng ở ống tai ngoài và ở tai giữa.

Néomycine đặc biệt có tác động trên các mầm bệnh sau : Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae.

Polymyxine đặc biệt có tác động trên các mầm bệnh Gram -, chủ yếu là Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc không đi vào máu trừ trường hợp màng nhĩ bị rách hay xây xước (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

#### CHỈ ĐỊNH

Viêm tai ngoài màng nhĩ còn nguyên, đặc biệt chàm bội nhiễm ở ống tai.

Viêm tai giữa cấp vừa rách màng nhĩ.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Thủng màng nhĩ do nhiễm trùng hoặc chấn thương (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Phải kiểm tra màng nhĩ trước khi kê toa và đảm bảo màng nhĩ còn nguyên vẹn.

Trường hợp thủng màng nhĩ, dùng thuốc trong tai có thể khiến thuốc tiếp xúc với các cấu trúc của tai trong có thể gây các tai biến nặng (điếc, rối loạn cân bằng).

Sự hiện diện của corticoide không ngăn chặn các biểu hiện dị ứng với kháng sinh, nhưng có thể điều chỉnh các biểu hiện lâm sàng này.

Nếu có các biểu hiện ngoài da do quá mẫn với néomycine hoặc polymyxine B, sau này nếu dùng các kháng sinh này đường tổng quát sẽ dễ gây dị ứng hơn.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Ngoại lệ, có thể gây dị ứng với aminoside với các biểu hiện ngoài da. Đối với néomycine, có thể xảy ra dị ứng chéo với các kháng sinh cùng họ aminoside.

Do có hiện diện của hai thành phần có khả năng gây độc tính trên tai, trường hợp màng nhĩ bị thủng : có nguy cơ bị độc tính ở ốc tai và tiền đình.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Làm ẩm lọ thuốc.

Người lớn : rửa tai (1-5 giọt), 2 lần/ngày, trong 6-10 ngày.

Trẻ em : rửa tai (1 hoặc 2 giọt), 2 lần/ngày tùy theo tuổi, trong 6-10 ngày.

Khi rửa tai, đầu nên giữ nghiêng trong vài phút.

Thời gian điều trị không nên quá 10 ngày. Quá thời hạn này, nên đánh giá lại phương pháp điều trị.

Theo nguyên tắc chung, không nên dùng dưới áp suất.

## 413. POLYGYNAX

INNOTECH

c/o ZUELLIG

viên nang mềm đặt âm đạo : hộp 12 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Néomycine sulfate	35.000 UI
Polymyxine sulfate	35.000 UI
Nystatine	100.000 UI
(Diméthylpolysiloxane)	

#### DƯỢC LỰC

Liệu pháp kháng sinh điều trị tại chỗ (phụ khoa).

Phối hợp ba tác động trong đó có phổ kháng khuẩn chủ yếu là của néomycine và polymyxine B, đây là các kháng sinh cùng có tác động trên đa số các mầm bệnh Gram + và Gram -.

Streptocoque và vi khuẩn kỵ khí đề kháng với hai kháng sinh trên.

Nystatine là một thuốc kháng nấm có tác động rất hiệu quả trên *Candida albicans*.

Diméthylpolysiloxane có tác động bao phủ, che chở niêm mạc âm đạo đồng thời giúp cho thuốc được dung nạp tốt tại chỗ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tại chỗ các nhiễm trùng ở âm đạo và cổ tử cung do vi trùng hay hỗn hợp (nhất là nhiễm *Candida albicans*).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tình trạng mẫn cảm với một kháng sinh khi dùng tại chỗ có thể ảnh hưởng xấu đến việc dùng kháng sinh đó hoặc một kháng sinh tương tự theo đường toàn thân sau này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không nên điều trị lâu dài do có nguy cơ gây chọn lọc chủng đề kháng và nguy cơ bị bội nhiễm gây bởi các mầm bệnh này.

- Do thiếu số liệu về mức độ hấp thu qua niêm mạc của néomycine và polymyxine B, nên không thể loại hẳn khả năng gây tác dụng toàn thân của thuốc.

Mặc dầu cho đến nay không có ghi nhận gì về tác dụng ngoại ý trên toàn thân của thuốc, cũng nên lưu ý đến điều này, nhất là ở bệnh nhân bị suy thận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể bị eczéma dị ứng do tiếp xúc, thường gặp trong trường hợp dùng thuốc dài hạn.

- Sang thương eczéma có thể lan ra ngoài vùng điều trị.

- Đối với néomycine, có thể gây dị ứng chéo với kháng sinh nhóm aminoside.

- Có thể gây độc tính trên thận, trên tai... : điều trị ngắn hạn sẽ giới hạn được nguy cơ này.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Điều trị ngắn hạn.

Đặt 1 viên vào buổi tối lúc đi ngủ, trong 12 ngày.

#### **Cách dùng :**

Đặt thuốc vào sâu trong âm đạo, tốt nhất ở tư thế nằm. Nên bôi thêm kem nếu nấm *Candida* lan ra âm hộ và quanh hậu môn.

Không dùng xà bông pH acide.

Không tiêm thuốc qua đường âm đạo, không đặt bông thấm bên trong khi đang điều trị.

## **414. POLYTONYL**

## UPSA

gói bột để pha thành dung dịch uống dùng cho người lớn : gói 3 g, hộp 18 gói, phân liều riêng lẻ.

gói bột để pha thành dung dịch uống dùng cho trẻ em : gói 1,5 g, hộp 18 gói, phân liều riêng lẻ.

### THÀNH PHẦN

cho 1 gói 3 g	
Fructoheptonate calcium	600 mg
tương ứng : Ca	49 mg
Aspartate magnesium	200 mg
tương ứng : Mg	29,65 mg
Aspartate kali	95,20 mg
tương ứng : K	20,66 mg
Acide ascorbique	500 mg
Pyridoxine chlorhydrate	25 mg
Nicotinamide	50 mg
Tá dược : vàng cam S (E 110) (C.I. 15985), hương vị cam, aspartam, saccharose, magnesium citrate khan vừa đủ 1,3 g/gói.	

cho 1 gói 1,5 g	
Fructoheptonate calcium	300 mg
tương ứng : Ca	24,5 mg
Aspartate magnesium	100 mg
tương ứng : Mg	14,82 mg

Aspartate kali	47,60 mg
tương ứng : K	10,33 mg
Acide ascorbique	250 mg
Pyridoxine chlorhydrate	12,5 mg
Nicotinamide	25 mg
Tá dược : vàng cam S (E 110) (C.I. 15985), hương vị cam, aspartam, saccharose, magnesium citrate khan vừa đủ 0,68 g/gói.	

## **DƯỢC LỰC**

Chống mệt mỏi cơ năng, suy nhược (A : hệ tiêu hóa và chuyển hóa).

## **CHỈ ĐỊNH**

Gói 3 g :

Điều trị phụ trợ các chứng mệt mỏi chức năng ở người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Gói 1,5 g :

Điều trị phụ trợ các chứng mệt mỏi chức năng ở trẻ em trên 6 tuổi.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Thuốc này không được dùng trong những trường hợp sau :

- Tăng cảm với một trong những thành phần của thuốc.
- Tăng calci huyết hoặc tăng calci niệu.
- Sỏi thận.
- Phối hợp với levodopa, vì trong thành phần có pyridoxine.
- Phénylcétone-niệu vì thuốc có chứa aspartam.
- Sỏi thận khi dùng liều vitamine C quá 1 g.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần phải tính đến lượng calci (49 mg và 24,5 mg), magnesium (29,6 mg và 14,8 mg) và kali (20,6 mg và 10,3 mg) trong mỗi gói.

Trong trường hợp người có chế độ ăn giảm glucide hoặc mắc bệnh tiểu đường, cần phải tính đến lượng saccharose (1,3 g và 0,68 g) có trong mỗi gói vào khẩu phần ăn hàng ngày.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên uống thuốc này trong thời kỳ mang thai.

Tránh dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Nói chung, trong thời kỳ mang thai hay cho con bú, nên thận trọng khi dùng bất kỳ thuốc gì.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Liên quan đến sự hiện diện của pyridoxine, chống chỉ định phối hợp với levodopa.
- Do có hiện diện của calcium, trong trường hợp có phối hợp với tetracycline đường uống, nên cách khoảng ít nhất 2 giờ giữa các lần dùng thuốc.
- Digitalis : Nguy cơ loạn nhịp.
- Phối hợp cần lưu ý khi dùng với thuốc lợi tiểu thiazide : nguy cơ tăng calci huyết do giảm đào thải calcium qua nước tiểu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở một số người, liều cao vitamin C (trên 1 g) có thể gây ra sỏi thận oxalat và urat và tăng khả năng tán huyết ở những người thiếu G6PD.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Gói 3 g :

Chỉ dành cho người lớn và trẻ em trên 15 tuổi.

Hai gói mỗi ngày, chia làm 2 lần, hòa tan thuốc vào một ít nước, tốt nhất là nên uống trong bữa ăn sáng hoặc ăn trưa.

Gói 1,5 g :

Chỉ dành cho trẻ em trên 6 tuổi.

1 đến 3 gói mỗi ngày, hòa tan vào một ít nước, tốt nhất là nên uống vào trước bữa ăn sáng hoặc ăn trưa.

Vì thuốc có chứa vitamin C, do đó không nên uống thuốc vào lúc chiều tối.

#### **Cách dùng :**

Đường uống.

Hòa tan bột trong gói vào một cốc nước trước khi uống.

#### **Thời gian điều trị :**

Không kéo dài quá 4 tuần.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

## **415. PONSTAN**



PFIZER

c/o ZUELLIG

Viên nang 250 mg : vỉ 10 viên, hộp 50 vỉ.

Viên nén bao phim 500 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide méfénamique	250 mg

cho 1 viên	
Acide méfénamique	500 mg

#### DƯỢC LỰC

Kháng viêm không stéroïde, giảm đau (M : hệ vận động, G : hệ tiết niệu - sinh dục).

Acide méfénamique là một thuốc kháng viêm không stéroïde, thuộc nhóm fénamate, có :

- Tác động giảm đau,
- Tác động kháng viêm,
- Tác động ức chế sự tổng hợp các prostaglandine.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu : sau khi uống thuốc, acide méfénamique được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương khoảng sau hơn 2 giờ. Các nồng độ trong huyết tương được ghi nhận là tỷ lệ với liều dùng ; không có hiện tượng tích lũy thuốc.

Phân phối : thời gian bán hủy trong huyết tương từ 2 đến 4 giờ ; thuốc được khuếch tán đều tiên đến gan và thận trước khi đến các mô khác ; acide méfénamique qua được hàng rào nhau thai và có thể được bài tiết qua sữa mẹ dưới dạng vết ; thuốc có khả năng liên kết cao với protéine huyết tương.

Chuyển hóa : acide méfénamique và hai chất chuyển hóa không có hoạt tính của nó (dẫn xuất hydroxyméthyl và dẫn xuất carboxyl) được chuyển hóa ở gan dưới dạng liên hợp với acide glucuronique.

Bài tiết : ở người, khoảng xấp xỉ 67% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa liên hợp và một tỷ lệ thấp (khoảng 6%) dưới dạng acide méfénamique liên hợp ; 10 đến 20% liều dùng được bài tiết qua phân trong 3 ngày, dưới dạng dẫn xuất carboxyl.

#### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị các triệu chứng đau từ nhẹ đến trung bình (nhức đầu, đau răng).
- Đau ở bộ máy vận động.

- Đau bụng kinh sau khi đã xác định bệnh căn.
- Rong kinh chức năng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Đã biết chắc chắn bị quá mẫn cảm với acide méfénamique và với các chất có tác động tương tự như các thuốc kháng viêm không stéroide khác, aspirine.
- Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển.
- Suy tế bào gan nặng.
- Suy thận nặng.
- Phụ nữ đang mang thai (từ tháng thứ 6 trở đi) : xem mục Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

Tương đối :

Chống chỉ định tương đối khi dùng chung với :

- Các thuốc kháng viêm không stéroide khác, kể cả các salicylate liều cao, thuốc chống đông dạng uống, héparine dạng tiêm, lithium, méthotrexate liều cao và ticlopidine (xem mục Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

- Do đôi khi có thể gây các biểu hiện nặng ở dạ dày-ruột khi dùng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông, nên đặc biệt theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng trên đường tiêu hóa.
- Trường hợp bị xuất huyết dạ dày-ruột, phải ngưng thuốc lập tức.
- Nếu xảy ra tiêu chảy có liên quan đến việc dùng thuốc, nên ngưng điều trị.
- Phải thận trọng khi sử dụng acide méfénamique trong các bệnh nhiễm khuẩn hoặc có nguy cơ bị nhiễm khuẩn ngay cả khi được kiểm soát tốt do acide méfénamique có thể làm giảm khả năng đề kháng tự nhiên của cơ thể chống lại nhiễm trùng và che lấp các dấu hiệu và triệu chứng thông thường của nhiễm trùng.
- Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 14 tuổi vẫn chưa được xác định.

**Thận trọng lúc dùng :**

- Nếu cần có thể giảm liều ở người lớn tuổi.
- Ở một số người có thể xảy ra cơn hen suyễn có thể do dị ứng với aspirine hay với các thuốc kháng viêm không stéroide. Chống chỉ định acide méfénamique trong trường hợp này.
- Khi bắt đầu điều trị, cần tăng cường theo dõi thể tích bài niệu và chức năng thận ở những bệnh nhân bị suy tim, suy gan hay suy thận mạn tính, ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, sau phẫu thuật lớn có làm giảm thể tích máu, và đặc biệt là ở bệnh nhân lớn tuổi.

Lái xe và vận hành máy móc :

Dùng thuốc này có thể gây chóng mặt và ngủ gật.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Ở người, không có tác dụng gây dị dạng đặc biệt nào được ghi nhận. Tuy nhiên cần phải làm thêm nhiều nghiên cứu dịch tễ học để kết luận chắc chắn là không có nguy cơ này.

Trong quý 3 của thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandine đều có thể gây :

- trên bào thai : độc tính trên tim phổi (tăng áp lực phổi với đóng sớm kênh động mạch), rối loạn chức năng thận có thể đi đến suy thận với ít nước ối ;
- ở mẹ và đứa trẻ : vào cuối thai kỳ, có thể kéo dài thời gian máu chảy.

Ngoài việc phải thật giới hạn khi sử dụng trong sản khoa và nếu sử dụng phải tăng cường theo dõi, chỉ nên kê toa thuốc kháng viêm không stéroide trong 5 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định bắt đầu từ tháng thứ sáu.

### **Lúc nuôi con bú :**

Thuốc kháng viêm không stéroide được bài tiết qua sữa mẹ, do đó nên thận trọng tránh kê toa cho phụ nữ đang trong giai đoạn nuôi con bằng sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đồng thời acide méfénamique với các thuốc được liệt kê dưới đây cần phải tăng cường theo dõi tình trạng lâm sàng và sinh học của bệnh nhân.

Không nên phối hợp :

- Thuốc chống đông dạng uống, héparine dạng tiêm : tăng nguy cơ xuất huyết do thuốc kháng viêm không stéroide ức chế chức năng của tiểu cầu, đồng thời tấn công lên niêm mạc dạ dày tá tràng. Nếu buộc phải phối hợp, cần theo dõi lâm sàng và sinh học chặt chẽ.
- Các thuốc kháng viêm không stéroide khác, kể cả các salicylate liều cao : tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết tiêu hóa do hiệp đồng tác dụng.
- Lithium (mô tả cho rất nhiều thuốc kháng viêm không stéroide) : tăng lithium huyết có thể đến các giá trị gây độc, do làm giảm sự bài tiết lithium ở thận. Nếu cần, theo dõi chặt chẽ lithium huyết và chỉnh liều lithium trong thời gian phối hợp và sau khi ngưng dùng thuốc kháng viêm không stéroide.
- Méthotrexate liều cao  $\geq 15$  mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate do làm giảm sự thanh thải chất này ở thận.
- Ticlopidine : tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết tiêu hóa do hiệp đồng tác dụng. Nếu buộc phải phối hợp, tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học, kể cả thời gian máu chảy.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu : có nguy cơ gây suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước, do giảm lọc ở cầu thận tiếp theo việc giảm tổng hợp prostaglandine ở thận. Cung cấp nước cho bệnh nhân và theo dõi chức năng thận trong thời gian đầu điều trị phối hợp.
- Méthotrexate liều thấp  $< 15$  mg/tuần : tăng độc tính trên máu của méthotrexate do các thuốc kháng viêm không stéroide nói chung làm giảm sự thanh thải của chất này ở thận. Kiểm tra

huyết đồ hàng tuần trong các tuần lễ đầu điều trị phối hợp. Tăng cường theo dõi nếu chức năng thận bị hỏng, kể cả ở mức độ nhẹ, cũng như ở người lớn tuổi.

- Pentoxifylline : tăng nguy cơ xuất huyết. Tăng cường theo dõi lâm sàng và kiểm tra thường xuyên thời gian máu chảy.

- Zidovudine : tăng độc tính trên dòng hồng cầu do tác động lên các hồng cầu lưới, với gây thiếu máu nặng xảy ra sau 8 ngày dùng thuốc kháng viêm không stéroide. Kiểm tra công thức máu và lượng hồng cầu lưới sau 8 đến 15 ngày dùng thuốc kháng viêm không stéroide.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc trị cao huyết áp như thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu (do suy luận từ indométacine) : làm giảm hiệu lực của thuốc trị cao huyết áp do thuốc kháng viêm không stéroide ức chế các prostaglandine gây giãn mạch.

- Dụng cụ đặt trong tử cung : còn đang tranh cãi về khả năng có thể làm giảm tác dụng của dụng cụ đặt trong tử cung.

- Thuốc làm tan huyết khối : tăng nguy cơ xuất huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng trên dạ dày ruột :

Thường gặp một số rối loạn trên dạ dày ruột như tiêu chảy, buồn nôn kèm theo ói hoặc không, đau dạ dày, một số trường hợp nặng cần phải ngưng thuốc ; chán ăn, ợ nóng, đầy hơi, táo bón, loét đường tiêu hóa có xuất huyết hoặc không. Trường hợp gây xuất huyết xảy ra thường hơn khi dùng liều cao.

Uống thuốc trong bữa ăn sẽ làm giảm khả năng xảy ra các tác dụng ngoại ý ; mức độ xảy ra tác dụng ngoại ý có liên quan đến liều lượng, và thường sẽ giảm khi giảm liều và có thể ngay sau khi ngưng thuốc.

Phản ứng quá mẫn :

- trên da : ban, mẩn, ngứa...

- đường hô hấp : có thể xảy ra cơn hen phế quản ở một số người, nhất là những người bị dị ứng với aspirine và các thuốc kháng viêm không stéroide khác.

Tác dụng trên thận : suy thận với hoại tử nhú thận đã được ghi nhận ở một số người lớn tuổi và bị mất nước. Hãn hữu có thể gặp : đái ra máu và khó tiểu tiện.

Tác dụng trên cơ quan tạo máu :

Những trường hợp thiếu máu huyết giải do tự miễn đã được ghi nhận sau khi dùng liên tục acide méfénamique trên 12 tháng, thường sẽ tự hồi phục khi ngưng thuốc.

Cũng ghi nhận thấy : giảm hématocrite trên 2 đến 5% bệnh nhân trường hợp dùng kéo dài ;

ngoại lệ : giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, ban xuất huyết tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu toàn thể, giảm sản tủy.

Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương : chóng mặt, ngủ gật, căng thẳng, nhức đầu, rối loạn thị giác.

Các tác dụng khác : ngứa mắt, đau tai, ra nhiều mồ hôi, bất thường chức năng gan nhẹ, tăng nhu cầu về insuline ở bệnh nhân bị tiểu đường, đánh trống ngực, khó thở và mất khả năng nhìn màu (hồi phục khi ngưng thuốc).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :

Điều trị đau : 0,75 đến 1,5 g/ngày, chia làm 3 lần.

Giảm liều cho người lớn tuổi.

Điều trị đau bụng kinh : 1,5 g/ngày, chia làm 3 lần.

Điều trị rong kinh chức năng : 1,5 g/ngày chia làm 3 lần uống ngay ngày đầu tiên của chu kỳ cho đến khi kinh nguyệt bình thường trở lại, không dùng quá 5 ngày.

Thuốc được uống với một ly nước, trong các bữa ăn.

### **QUÁ LIỀU**

Chuyển ngay lập tức đến bệnh viện.

Rửa dạ dày.

Dùng than hoạt tính để làm giảm sự hấp thu của acide méfénamique.

Điều trị triệu chứng.

## **416. POSTINOR**

GEDEON RICHTER

viên nén 0,75 mg : hộp 4 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Levonorgestrel	0,75 mg

### **DƯỢC LỰC**

Levonorgestrel là một progestogen ức chế sự bám của trứng vào nội mạc tử cung, kích thích sự chuyển động của vòi tử cung, và làm tăng độ nhớt của niêm mạc tử cung. Dùng vào giữa chu kỳ kinh Postinor ức chế rụng trứng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc ngừa thai uống đặc biệt cho phụ nữ giao hợp không thường xuyên, nên dùng thêm các thuốc ngừa thai kết hợp dùng liên tục.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mang thai hay nghi ngờ mang thai, xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân, bệnh gan và thận, vàng da khi mang thai, có tiền sử ung thư vú, buồng trứng và tử cung.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên cẩn thận khi dùng với bệnh nhân có tiền sử suyễn, suy tim, cao huyết áp, nhức nửa đầu, động kinh, suy thận, tiểu đường, tăng lipid huyết, trầm cảm và viêm tĩnh mạch huyết khối kéo dài, rối loạn nghẽn mạch huyết khối và xuất huyết não.

Trong trường hợp nôn hay tiêu chảy nên dùng thêm các phương pháp ngừa thai khác (không hormon).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đồng thời với ampicillin, rifampicin, tetracyclin, chloramphenicol, neomycin, sulphonamide, barbiturate, và phenylbutazone có thể làm giảm tác dụng ngừa thai, do đó nên dùng thêm các phương pháp ngừa thai khác (không hormon).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý thường xuyên nhất là buồn nôn, rong huyết xảy ra sau 2, 3 ngày dùng thuốc, rồi ngưng ngay. Trong trường hợp xuất huyết kéo dài, nên khám phụ khoa. Hiếm khi căng vú và nhức đầu xảy ra.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Một viên trong vòng 1 giờ sau khi giao hợp. Khi giao hợp nhiều lần, uống thêm 1 viên nữa sau 8 giờ uống viên thứ nhất. Thông thường dùng 1-2 viên nhưng không quá 4 viên/tháng.

Nếu cần dùng nhiều hơn, nên dùng thêm các phương pháp ngừa thai khác.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C).

## **417. PREDIAN**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Viên nén để bẻ 80 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Gliclazide	80 mg

### **DƯỢC LỰC**

Gliclazide là sulfamide hạ đường huyết, về phương diện dược lý có 2 tác dụng : tác dụng trên sự chuyển hóa và trên vi mạch.

Những tính chất trên sự chuyển hóa :

Predian là tác nhân kích thích bài tiết insuline và làm tăng tác dụng bài tiết insuline của glucose.

Predian làm tăng đáp ứng của tụy tạng và tái lập lại đỉnh bài tiết sớm insuline sau khi ăn.

Những tính chất trên vi mạch :

- Predian làm giảm sự kết dính và sự ngưng tập của tiểu cầu, làm bình thường hóa hoạt động phân hủy fibrine.

- Trong bệnh lý võng mạc do tiểu đường : Predian làm chậm sự tiến triển của bệnh lý võng mạc do tiểu đường ở giai đoạn không tăng sinh.

- Trong bệnh lý thận do tiểu đường : dùng dài lâu Predian không những không gây ra những biến đổi trên chức năng thận, mà còn làm giảm tiểu protéine song song với sự kiểm soát tốt huyết áp và đường huyết.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Predian nhanh chóng được hấp thu qua dạ dày-ruột và đạt nồng độ tối đa trong máu trong khoảng giờ thứ 2 và thứ 6. Gắn 94,2% trên protéine huyết tương.

Thời gian bán hủy sinh học trung bình là 12 giờ.

Chuyển hóa : chất chuyển hóa chính chiếm 2-3% liều dùng và không có hoạt tính hạ đường huyết nhưng lại có những tính chất sinh hóa-máu.

Thải trừ chủ yếu qua thận : dưới 1% liều uống vào được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Predian được dùng trong các trường hợp tiểu đường thực sự cần đến các thuốc điều trị tiểu đường đường uống : tiểu đường không nhiễm cétone-acide, tiểu đường không phụ thuộc insuline ở người lớn và người già, khi chỉ bằng chế độ ăn không đủ để thiết lập sự cân bằng đường huyết.

Có thể kết hợp Predian với insuline trong điều trị tiểu đường lệ thuộc insuline, nhưng cần phải theo dõi kỹ bệnh nhân trong trường hợp này.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tiểu đường ở trẻ em, tiểu đường ở người trẻ.

- Nhiễm cétone nặng, nhiễm toan.

- Tiền hôn mê và hôn mê do tiểu đường.

- Suy thận nặng.

- Suy gan nặng.

- Tiền sử dị ứng với sulfamide.

- Kết hợp với miconazole.

- Phụ nữ mang thai.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Có thể dùng kết hợp Predian với các thuốc chống đông máu, nhưng phải tăng cường kiểm tra

sinh học.

Trường hợp suy thận, giảm liều dùng hoặc ngưng sử dụng mọi thuốc uống.

Hạ đường huyết có thể xảy ra, do :

- cho thuốc không đúng, khi tiểu đường đã được kiểm soát chỉ bằng chế độ ăn ;
- dùng quá liều, nhất là trên những bệnh nhân lớn tuổi ;
- ăn uống không đầy đủ hay chế độ ăn bị mất cân bằng carbone hydrate ;
- suy thận và/hay suy gan nặng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Chống chỉ định kết hợp với các sulfamide hạ đường huyết khác, với dạng uống của miconazole do làm hạ đường huyết nặng (hôn mê).
- Giảm hoạt tính của các thuốc barbiturate.
- Một số thuốc làm tăng đường huyết : corticoide, thuốc lợi tiểu...

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Xáo trộn tiêu hóa : nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy.
- Các phản ứng dị ứng da-niêm, đặc biệt là ngứa sần, phát ban, mề đay, giảm khi ngưng điều trị.
- Rối loạn về huyết học : nhìn chung có hồi phục như giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt hay giảm bạch cầu, thiếu máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong tất cả các thể tiểu đường không kiểm soát được chỉ bằng chế độ ăn.

Tiểu đường mập phì :

Trong phần lớn các trường hợp : 2 viên/ngày, chia làm 2 lần.

Nhưng liều lượng của Predian rất linh động và có thể điều chỉnh trong tất cả các trường hợp :

- 1 viên trong những thể tiểu đường nhẹ ;
- 3 viên trong những thể tiểu đường nặng hơn.

Khi cần điều trị thay thế : ngưng điều trị thuốc cần thay thế trước, sau đó mới kê toa Predian.

Chất lượng điều trị liên quan chặt chẽ với giảm thể trọng.

Tiểu đường với thể trọng bình thường, không thiếu insuline :

Theo đuổi chế độ ăn, sau đó mới dùng Predian. Trong đa số trường hợp : 2 viên/ngày, chia làm 2 lần.

Liều lượng của Predian rất mềm dẻo và có thể điều chỉnh trong tất cả các trường hợp (xin xem tiểu đường mập phì).

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều do tai biến hay do tự ý chủ yếu biểu hiện bằng hiện tượng hạ đường huyết.

Trong trường hợp nặng, nếu như đã có rối loạn ý thức : tiêm tĩnh mạch ngay tức thì glucose ưu trương 10 hay 30%, sau đó đưa bệnh nhân nhanh chóng đến bệnh viện.

### **BẢO QUẢN**

Giữ nơi khô mát, nhiệt độ không quá 25°C.



## 418. PREVACID

TAKEDA

c/o MEGA PRODUCTS

viên nang tan trong ruột 30 mg : vỉ 10 viên, hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lansoprazole	30 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc chống loét.

Lansoprazole là một chất ức chế chuyên biệt bơm proton ( $H^+ K^+$ ) ATPase của tế bào thành dạ dày.

Nhờ vào cơ chế tác động trên pha cuối cùng của sự bài tiết, lansoprazole làm giảm sự bài tiết acide cho dù nguồn gốc của sự kích thích bài tiết acide là thể nào đi chăng nữa. Uống liều duy nhất mỗi ngày 30 mg, lansoprazole gây ức chế nhanh và hữu hiệu trên sự bài tiết acide ở dạ dày.

Mức độ lành sẹo nội soi của loét tá tràng là 75% trong 2 tuần lễ và 95% trong 4 tuần lễ ; mức độ này đối với viêm thực quản đường tiêu hóa là 80% sau 4 tuần lễ điều trị và 95% sau 8 tuần lễ.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu và phân phối :

Lansoprazole bị phân hủy trong môi trường acide, do đó thuốc được bào chế dưới dạng vi nang tan trong ruột.

Hấp thu nhanh, nồng độ tối đa đạt đến sau khoảng 1 giờ 30.

Dùng đồng thời với thức ăn sẽ làm giảm độ khả dụng sinh học của thuốc, tuy nhiên không làm thay đổi tác dụng của thuốc trên sự ức chế bài tiết acide.

97% lansoprazole liên kết với protéine huyết tương.

Chuyển hóa và đào thải :

Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 1,4 giờ. Thời gian này không bị biến đổi trong thời gian điều trị.

Lansoprazole được đào thải hoàn toàn sau khi được biến đổi sinh học chủ yếu ở gan.

Các sản phẩm chuyển hóa của lansoprazole không có hoạt tính cũng như không có độc tính, được đào thải chủ yếu ở mật. Tác động dược lý của thuốc không thay đổi ở người lớn tuổi, tuy

nhiên có thay đổi ở người bị suy gan (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Loét tá tràng tiến triển.
- Viêm thực quản do trào ngược dạ dày-thực quản (được xác định qua nội soi với những vết sưng và loét).
- Loét dạ dày tiến triển.
- Hội chứng Zollinger-Ellison.
- Loét dạ dày - tá tràng do nhiễm *Helicobacter pylori*.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Cũng như các thuốc chống tiết dạ dày khác, lansoprazole có thể thuận lợi cho sự phát triển vi khuẩn trong dạ dày bởi vì giảm thể tích và tính acide của dịch vị.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Ở bệnh nhân suy gan : sau khi dùng liều duy nhất ở bệnh nhân bị xơ gan, phần diện tích dưới đường cong được tăng lên, sự đào thải chậm ; cần phải điều chỉnh liều.
- Ở trẻ em : hiệu lực và mức độ dung nạp thuốc chưa được khảo sát.
- Ở người già : không cần thiết phải điều chỉnh liều do không ghi nhận thấy có tăng các tác dụng ngoại ý khi dùng lansoprazole.

### **LÚC CÓ THAI**

Tính vô hại chưa được xác định khi dùng cho phụ nữ có thai, tuy nhiên, các khảo sát trên động vật cho thấy thuốc không gây quái thai và độc tính trên phôi thai. Do thận trọng, không nên dùng thuốc trong thời kỳ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định do thiếu khảo sát việc thuốc có đi qua sữa mẹ hay không. Trong trường hợp bắt buộc phải sử dụng thì phải ngưng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

+ Các thuốc hấp dạ dày-ruột : Thận trọng khi phối hợp vì có thể làm giảm hấp thu. Nếu sử dụng cách khoảng 1 giờ thì không ảnh hưởng đến độ hấp thu của thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Lansoprazole thường được dung nạp tốt.

Hiếm gặp rối loạn nhu động ruột (tiêu chảy, bón) buồn nôn, nhức đầu. Các rối loạn này thường là tạm thời, không nặng và không cần phải ngưng dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Loét tá tràng tiến triển : 1 viên/ngày trong 4 tuần.

n Viêm thực quản do trào ngược dạ dày-thực quản : 1 viên/ngày trong 4 tuần, có thể dùng tiếp trong 4 tuần nếu cần thiết.

n Loét dạ dày tiến triển : 1 viên/ngày trong 4 tuần, có thể dùng tiếp trong 2 đến 4 tuần nếu cần thiết.

n Hội chứng Zollinger-Ellison : 1-2 viên/ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng bệnh lý.  
n Loét dạ dày - tá tràng do nhiễm Helicobacter pylori : 1 viên x 2/ngày phối hợp với 2 kháng sinh khác như amoxicilline 1 g x 2/ngày + clarithromycine 500 mg x 2/ngày hoặc metronidazole.

### QUÁ LIỀU

Không có trị liệu chuyên biệt, chỉ giới hạn điều trị triệu chứng

## 419. PRIMOLUT-NOR

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

Viên nén 5 mg : hộp 20 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Norethisterone acetate	5 mg

### CHỈ ĐỊNH

Xuất huyết do rối loạn chức năng, vô kinh nguyên phát hoặc thứ phát, hội chứng tiền kinh nguyệt, bệnh tuyến vú, điều kinh, lạc nội mạc tử cung, carcinoma vú tiến triển.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Có thai, rối loạn chức năng gan, hội chứng Dubin-Johnson, hội chứng Rotor, đã hoặc đang có u gan (trong ung thư vú tiến triển, u gan là chống chỉ định khi đó là ung thư nguyên phát), tiền sử vàng da hoặc ngứa nhiều khi mang thai, tiền sử herpes khi có thai, bệnh tắc mạch do huyết khối.

### CHÚ Ý DÙNG

Các lý do cần phải ngưng dùng thuốc ngay lập tức : Cơ nhức đầu migraine xảy ra lần đầu tiên hoặc nhức đầu dữ dội bất thường xảy ra nhiều lần, rối loạn giác quan đột phát (như rối loạn thị giác hoặc thính giác), dấu hiệu đầu tiên của viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc có triệu chứng thuyên tắc do huyết khối (như đau hoặc sưng chân, đau nhói không rõ nguyên nhân khi thở hay ho) cảm giác đau hoặc tức ngực, tiền phẫu (trong vòng 6 tuần tới) và nằm bất động (chẳng hạn như sau tai nạn), mới bị vàng da, khởi phát viêm gan, ngứa toàn thân, tăng huyết áp, có thai, tăng calci-huyết (ở phụ nữ bị ung thư vú).

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trước khi bắt đầu điều trị với Primolut-Nor, nên khám tổng quát thể trạng và phụ khoa (bao gồm khám vú và phết tế bào cổ tử cung) và phải không có thai. Nên khám kiểm tra định kỳ khoảng 6 tháng khi dùng thuốc dài ngày.

Phải thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân bị đái tháo đường vì bệnh này cần được theo dõi cẩn thận. Thuốc có thể làm thay đổi nhu cầu thuốc uống chống đái tháo đường hoặc insulin.

Kết quả nguyên cứu dịch tễ học đã kết luận rằng cần chú ý khi sử dụng estrogen uống và/hoặc thuốc ức chế rụng trứng chứa progestogen do tỷ lệ gia tăng chứng thuyên tắc do huyết khối.

Mặc dù Primolut-Nor không chứa estrogen, nên đề phòng khả năng nguy cơ thuyên tắc do huyết khối, đặc biệt khi có tiền sử bệnh thuyên tắc do huyết khối hay đái tháo đường nặng có tổn thương mạch máu hoặc bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Trong một số hiếm trường hợp u gan lành tính và hiếm hơn là u gan ác tính, đã thấy vài trường hợp có thể dẫn đến xuất huyết nặng trong ổ bụng sau khi dùng các nội tiết tố như norethisterone. Do đó, phải báo cho bác sĩ khi bị đau vùng bụng trên kéo dài.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nhu cầu thuốc tiểu đường uống và insulin có thể thay đổi.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong một số hiếm trường hợp có thể xảy ra buồn nôn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nuốt trọn viên thuốc với nước.

Ngoại trừ có chỉ định khác của bác sĩ, nên dùng thuốc theo phác đồ sau :

#### **Xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng :**

Uống mỗi lần một viên 5 mg, ngày 2 lần trong 10 ngày sẽ ngưng xuất huyết không kèm theo sang thương thực thể trong vòng 1-4 ngày. Trong một số trường hợp cá biệt, xuất huyết sẽ giảm bớt vài ngày đầu sau khi dùng thuốc và ngưng vào khoảng 5-7 ngày sau. Để điều trị hoàn toàn, nên uống Primolut-Nor đều đặn ngay cả khi đã ngưng xuất huyết (cho đến khi dùng tổng cộng 20 viên nén 5 mg). Xuất huyết giống như kinh nguyệt về mức độ cũng như thời gian kéo dài sẽ xảy ra khoảng 2-4 ngày sau khi ngưng thuốc.

Xuất huyết nhẹ trong quá trình uống thuốc : Đôi khi, có thể có xuất huyết nhẹ sau khi đợt xuất huyết đã hết. Không được ngưng thuốc trong trường hợp này.

Không ngưng xuất huyết, xuất huyết ồ ạt : Nếu xuất huyết không ngưng được mặc dù đã uống thuốc đều đặn, nên xem xét đến một nguyên nhân thực thể. Phải thông báo ngay cho bác sĩ điều trị biết sự kiện này vì trong hầu hết các trường hợp, cần áp dụng thêm các biện pháp trị liệu ngay sau đó. Điều này cũng nên thực hiện trong trường hợp trong đợt dùng thuốc mà vẫn còn xuất huyết khá nhiều sau đợt ngưng xuất huyết.

Dự phòng tái phát : Để ngăn ngừa tái phát xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng, nên dùng Primolut-Nor dự phòng trong 3 chu kỳ tiếp theo, nghĩa là một viên 5 mg hai lần mỗi ngày từ ngày thứ 19-26 của chu kỳ (ngày thứ nhất của chu kỳ là ngày đầu của đợt xuất huyết vừa qua). Xuất huyết do ngưng thuốc sẽ xảy ra vài ngày sau khi uống viên thuốc cuối cùng.

Chỉ có bác sĩ mới có thể quyết định khi nào cần áp dụng điều trị này. Quyết định điều trị dựa trên quá trình theo dõi thân nhiệt cơ bản đo hàng ngày.

### **Vô kinh nguyên phát và thứ phát :**

Trong trường hợp vô kinh thứ phát, nên sớm điều trị nội tiết trong vòng tám tuần sau kỳ kinh nguyệt cuối cùng.

Để gây xuất huyết giống kinh nguyệt, dùng một estrogen (chẳng hạn như Progynon Depot 10 mg) trước khi uống Primolut-Nor.

Tuy nhiên, trước khi bắt đầu điều trị, nên loại bỏ khả năng có khối u tuyến yên bài tiết prolactin do theo hiểu biết hiện nay, không thể loại trừ khả năng u tuyến lớn (macroadenomas) gia tăng kích thước với liều cao estrogen dùng kéo dài.

Bắt đầu điều trị : tiêm bắp hai ống Progynon Depot 10 mg vào ngày thứ nhất của điều trị và 1 ống Progynon Depot 10 mg vào ngày thứ 14, tiếp theo uống 1 viên Primolut-Nor 5 mg hai lần mỗi ngày từ ngày điều trị thứ 19 đến ngày thứ 26.

Xuất huyết sẽ bắt đầu vào khoảng ngày thứ 28.

Tiếp tục điều trị (trong ít nhất 2-3 chu kỳ) như sau : tiêm bắp 1 ống Progynon Depot 10 mg vào ngày thứ 6 và 16 của kỳ kinh nhân tạo, tiếp theo đó là 1 viên Primolut-Nor 5 mg mỗi ngày từ ngày thứ 19-26 của chu kỳ (ngày đầu xuất huyết là ngày đầu của chu kỳ).

Nên thử ngưng dùng estrogen và gây xuất huyết theo chu kỳ bằng cách uống mỗi ngày một viên Primolut-Nor 5 mg từ ngày thứ 19-26 của chu kỳ.

Ngoại lệ : Bệnh nhân đã xác định được là bị thiếu hụt sản xuất estrogen nội sinh (vô kinh nguyên phát do loạn tuyến sinh dục).

Ghi chú : Nên áp dụng ngừa thai với phương pháp không dùng nội tiết tố (với ngoại lệ là không dùng phương pháp tính theo chu kỳ kinh nguyệt và phương pháp theo dõi thân nhiệt). Nếu không thấy xuất huyết theo những khoảng thời gian đều đặn khoảng 28 ngày trong quá trình điều trị, nên xem xét đến khả năng có thai, kể cả khi đã áp dụng những biện pháp phòng ngừa. Nên ngưng điều trị cho đến khi có kết quả chẩn đoán phân biệt rõ ràng.

### **Hội chứng tiền kinh nguyệt, bệnh tuyến vú :**

Có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng tiền kinh nguyệt như nhức đầu, trầm cảm, ứ nước, căng vú bằng cách uống 1 viên Primolut-Nor mỗi ngày 1-2 lần, từ ngày 19-26 của chu kỳ.

Các nhận xét ở phần Ghi chú về chỉ định của vô kinh nguyên phát và thứ phát cũng áp dụng được cho chỉ định này.

### **Ấn định ngày hành kinh :**

Có thể dời kỳ kinh gần hơn hay hoãn đi một thời gian trong những trường hợp cần thiết đặc biệt. Tuy nhiên, việc dời kỳ kinh gần hơn với kết hợp progestogen-estrogen thường được lựa chọn nhiều hơn do khả năng có thai hầu như bị loại bỏ bởi sự ức chế rụng trứng.

Ngược lại, hoãn kỳ kinh cần sử dụng Primolut-Nor tại thời điểm khó ngăn ngừa khả năng có thai, do Primolut-Nor phải được sử dụng tại thời điểm không thể ngăn cản việc có thai, vậy việc có thai phải được loại trừ bằng các phương pháp hiện hành. Do đó, phương pháp này còn giới hạn trong những trường hợp không có khả năng có thai sớm trong chu kỳ kinh đang được điều

trị.

Liều lượng : Một viên nén 5 mg hai lần mỗi ngày trong khoảng thời gian không quá 10-14 ngày, bắt đầu 3 ngày trước kỳ kinh dự tính. Xuất huyết sẽ xuất hiện 2-3 ngày sau khi ngưng thuốc.

Nếu không có xuất huyết, phải đi khám bác sĩ.

**Lạc nội mạc tử cung :**

Điều trị bắt đầu vào ngày thứ 5 của kỳ kinh với một viên 5 mg hai lần mỗi ngày, gia tăng đến hai viên 5 mg hai lần mỗi ngày nếu thấy có vết xuất huyết. Khi ngưng xuất huyết, có thể dùng lại liều ban đầu. Thời gian điều trị ít nhất là 4-6 tháng. Trong quá trình điều trị sẽ không có kinh và không rụng trứng. Sau khi ngưng điều trị nội tiết, sẽ xảy ra xuất huyết do ngưng thuốc.

**Ung thư vú tiến triển :**

Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng Primolut-Nor có thể ảnh hưởng lên ung thư vú tiến triển.

Liều lượng do bác sĩ chỉ định có thể thay đổi khác nhau tùy từng trường hợp và phải được triệt để chấp hành.

## 420. PRIMPÉРАН

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén dễ bẻ 10 mg : hộp 40 viên - Bảng B.

dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch 10 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 12 ống - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Métoclopramide chlorhydrate khan	10 mg

cho 1 ống	
Métoclopramide chlorhydrate khan	10 mg

**DƯỢC LỰC**

Kích thích sự vận động đường tiêu hóa.

Métoclopramide : thuốc an thần kinh có tác động đối kháng với dopamine, ngăn ngừa triệu chứng buồn nôn do ức chế các thụ thể dopaminergic.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu : trường hợp dùng bằng đường uống, métoclopramide được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 50% đối với dạng viên.

Chuyển hóa : métoclopramide ít được chuyển hóa.

Phân phối : métoclopramide được phân phối rộng đến các mô. Thể tích phân phối từ 2,2 đến 3,4 l/kg. Thuốc ít gắn với protéine huyết tương. Thuốc qua được nhau thai và sữa mẹ.

Bài tiết : métoclopramide chủ yếu được đào thải qua nước tiểu dưới dạng tự do hay sulfonyl-liên hợp. Thời gian bán hủy đào thải từ 5 đến 6 giờ và tăng trong trường hợp bệnh nhân bị suy gan hay suy thận.

## **CHỈ ĐỊNH**

Các biểu hiện khó tiêu do rối loạn nhu động ruột.

Điều trị triệu chứng buồn nôn và ói mửa.

Chuẩn bị cho một vài xét nghiệm đường tiêu hóa (dạng tiêm).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Trong trường hợp mà sự kích thích vận động dạ dày - ruột có khả năng gây nguy hiểm : xuất huyết dạ dày - ruột, tắc ruột cơ năng hay thủng đường tiêu hóa.

Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn vận động muện do thuốc an thần kinh hay do métoclopramide. Đối tượng được biết rõ hoặc nghi ngờ bị u tế bào ưa crôm (nguy cơ gây cơn kịch phát cao huyết áp).

Tiền căn viêm hoặc chảy máu trực tràng.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Chú ý đề phòng :**

Các tác dụng ngoại ý trên thần kinh (hội chứng ngoại tháp) có thể xảy ra, đặc biệt là ở trẻ em và thanh niên (xem phần Tác dụng ngoại ý).

Trường hợp bị nôn thuốc một phần hoặc toàn bộ, vẫn giữ khoảng cách liều trước khi dùng trở lại.

Trường hợp nôn mửa nhiều, phải ngừa nguy cơ mất nước. Bù nước thường bằng đường uống với dung dịch "đường-muối" và cho uống nhiều lần, mỗi lần một ít.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Không nên chỉ định thuốc này cho bệnh nhân động kinh (có thể gia tăng tần số và cường độ của cơn động kinh).

Nên giảm liều ở người suy gan, suy thận.

Lưu ý các đối tượng điều khiển phương tiện giao thông và máy móc về khả năng bị ngủ gật khi dùng thuốc.

## **LÚC CÓ THAI**

Ở loài vật : không có tác dụng sinh quái thai.

Ở người : cho đến nay không thấy có tác dụng sinh quái thai ở liều thông thường.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Vẫn có thể cho con bú nếu chỉ dùng thuốc có tính tạm thời (ví dụ như để chống nôn sau phẫu thuật César) với điều kiện là trẻ phải sinh đủ tháng và có sức khỏe tốt. Trường hợp trẻ sinh thiếu tháng hay dùng thuốc liều cao hay kéo dài thì không nên cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Lévodopa : do có đối kháng tương tranh giữa lévodopa và thuốc an thần kinh.

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc an thần kinh. Việc giảm sự tập trung có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay điều khiển máy móc. Tránh uống rượu và các thuốc có chứa rượu.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc cao huyết áp : tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp tư thế (do hiệp đồng tác dụng).

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác : thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> có tác dụng an thần, barbiturate, thuốc an thần giải lo âu, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, méthadone : tăng ức chế thần kinh trung ương, có thể gây hậu quả xấu, nhất là khi phải lái xe hay điều khiển máy móc.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ngủ gật, mệt mỏi, chóng mặt, hiếm khi nhức đầu, mất ngủ, tiêu chảy, hạ huyết áp, chảy mồ hôi vữa.

Các triệu chứng ngoại tháp thường hết khi ngưng điều trị.

Rối loạn vận động muộn khi điều trị kéo dài.

Tác dụng nội tiết : tăng prolactine máu, vô kinh, tăng tiết sữa, vú to ở đàn ông.

Vài trường hợp gây methémoglobine huyết ở trẻ sơ sinh.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Đường uống : 1/2-1 viên 10 mg, 3 lần/ngày trước các bữa ăn, cách khoảng ít nhất 6 giờ giữa các lần uống.

Đường tiêm : 1 mũi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, có thể lặp lại nếu cần thiết, 2-10 mg/kg/24 giờ.

Trẻ em :

Đường uống : trẻ em với cân nặng > 20 kg, 4 mg/kg/ngày (1 viên 10 mg/20 kg/ngày) chia làm 4 lần.

Suy thận nặng : giảm liều.

## **QUÁ LIỀU**

Không gây tử vong trong các trường hợp sử dụng liều quá cao hay với mục đích tự tử. Một số rối loạn nhận thức trung bình và hội chứng ngoại tháp được ghi nhận.

Cấp cứu :



Trường hợp hội chứng ngoại tháp có liên quan hoặc không có liên quan đến quá liều, việc điều trị chỉ giới hạn ở điều trị triệu chứng. Ở trẻ em, khuyến cáo dùng benzodiazepine.

Trường hợp bị methemoglobine, truyền chậm dung dịch xanh methylene liều 1 mg/kg được ghi nhận là có hiệu quả.

## 421. PRO-DAFALGAN 1 g UPSA

UPSA

bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 1 g : hộp 2 lọ bột + 2 ống dung môi 5 ml.

bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch và tiêm truyền tĩnh mạch 1 g : hộp 5 lọ bột + 5 ống dung môi 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 đơn vị	
Propacétamol chlorhydrate	1 g
Ống dung môi : Citrate trisodique 100 mg, nước cất pha tiêm vừa đủ 5 ml	

### DƯỢC LỰC

Giảm đau, hạ sốt.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Propacétamol là một tiền chất sinh học của paracétamol. Chất này được thủy phân nhanh chóng bởi các estérase trong huyết tương và giải phóng paracétamol ngay sau khi chấm dứt thao tác tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sự chuyển hóa của propacétamol cũng chính là sự chuyển hóa của paracétamol.

Chuyển hóa ở gan : paracétamol được chuyển hóa theo 2 đường và được đào thải trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic (60-80%) và liên hợp sulfonic (20-30%), và dưới 5% dưới dạng không đổi. Một phần nhỏ (< 4%) được chuyển hóa dưới tác dụng của cytochrome P450 thành chất chuyển hóa, chất này sau đó được khử độc nhanh chóng bởi glutathion. Trường hợp ngộ độc do dùng liều cao, lượng chất chuyển hóa này tăng lên.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng cơn đau :

- trong phẫu thuật, đặc biệt giai đoạn hậu phẫu,

- trong khoa ung thư.

Điều trị triệu chứng sốt trong các bệnh nhiễm trùng, bệnh ác tính, khi các đường dùng khác (nhất là đường uống) không thích hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Tăng cảm với propacétamol.
- Nghi ngờ có dị ứng với propacétamol ở những người thao tác propacétamol, nhất là ở những nhân viên y tế tiếp xúc với thuốc này mà lại có chàm do tiếp xúc.
- Dị ứng với paracétamol hoặc một trong những thành phần của thuốc.
- Suy tế bào gan.
- Đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (nguy cơ gây bục máu như đối với tất cả các thuốc tiêm bắp).

Tương đối :

- Có thai 3 tháng đầu.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Điều trị bằng thuốc tiêm này cần được thay thế ngay khi có thể dùng paracétamol bằng đường uống.

- Đã có báo cáo về chàm do dị ứng ở các nhân viên y tế sau khi pha chế thuốc này.

Đó là do khi hòa tan bột thuốc propacétamol bằng dung môi thì có những giọt nhỏ dung dịch thuốc có thể bị phóng ra khỏi lọ do tăng áp lực khi rút kim tiêm.

Như vậy :

#### **Phải đeo găng tay khi pha thuốc.**

- Nếu thiếu hệ thống bơm hút thuốc thì không để nhân viên thao tác pha thuốc nếu người đó đã có tiền sử eczema khi tiếp xúc với propacétamol.

Hơn nữa, dùng thuốc ở người mẫn cảm với thuốc sẽ có nguy cơ tai biến dị ứng (chàm lan tỏa, ngứa nhiều nơi, thậm chí phù Quincke).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thuốc này có thể gây một số tác dụng ít nhiều khó chịu ngoại ý từ nặng đến nhẹ đối với một số người.

- Phát ban và/hoặc phản ứng dị ứng có thể xảy ra ở một số hiếm các trường hợp.
- Đặc biệt có thể có những thay đổi sinh học như tỷ lệ thấp bất thường của tiểu cầu (phản ảnh ở chảy máu cam, chảy máu lợi).
- Có thể gặp những tác dụng ngoại ý do đường dùng thuốc : chóng mặt, khó ở, giảm huyết áp nhẹ sau khi tiêm tĩnh mạch, hoặc đau tại chỗ tiêm.
- Trường hợp chàm do tiếp xúc (ở tay, cánh tay, cổ, mặt) do mẫn cảm với propacétamol đã được ghi nhận trên nhân viên y tế sau khi thao tác pha chế thuốc đặc biệt khi thuốc có thể bị phóng ra khỏi lọ.

- Những trường hợp phản ứng dị ứng nặng đã được ghi nhận khi sử dụng propacétamol trên những nhân viên y tế trước đó đã miễn cảm trong thời gian thao tác propacétamol.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 g propacétamol phóng thích 0,5 g paracétamol. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp (1 đến 2 phút) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch (125 ml dung dịch đẳng trương, hoặc glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, trong 15 phút). Các lần dùng phải được cách khoảng ít nhất 4 giờ.

Dành cho người lớn và trẻ em  $\geq 17$  kg.

Trẻ em : 30 mg/kg cho mỗi lần tiêm. Không vượt quá liều tối đa là 120 mg/ngày propacétamol, nghĩa là 60 mg/kg paracetamol.

Người lớn : 1-2 g, 2 đến 4 lần/ngày, không dùng quá 6 g/ngày, ngoại lệ có khi đến 8 g/ngày.

Suy thận nặng (thanh thải creatinine dưới 10 ml/phút) : khoảng cách giữa 2 lần dùng tối thiểu phải là 8 giờ.

### **QUÁ LIỀU**

- Triệu chứng : buồn nôn, ói mửa, chán ăn, xanh xao, đau bụng trong vòng 24 giờ đầu.

Dùng liều quá cao, trên 10 g paracétamol ở người lớn (liều thấp hơn ở người nghiện rượu) và trên 150 mg/kg ở trẻ em, dùng một liều, có thể gây phân hủy tế bào gan đưa đến hoại tử hoàn toàn và không hồi phục, nhiễm toan chuyển hóa, bệnh lý não dẫn đến hôn mê hoặc tử vong.

- Xử trí cấp cứu :

Chuyển ngay đến bệnh viện.

Dùng càng sớm càng tốt chất giải độc N- acetylcystéine uống hoặc tiêm tĩnh mạch : 140 mg/kg lần đầu, sau đó là 70 mg/kg/4 giờ trong 3 ngày.

## **422. PROCTOLOG**

PFIZER

c/o ZUELLIG

kem bôi trực tràng : tube 20 g.

tọa dược : hộp 10 tọa dược.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Trimébutine	5,8 g
Ruscogénines	0,5 g

cho 1 tọa dược	
Trimébutine	120 mg
Ruscogénines	10 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc dùng tại chỗ có tác dụng trị trĩ.

Trimébutine : chống co thắt.

Ruscogénines : trợ tĩnh mạch và có tác dụng bảo vệ mạch máu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các triệu chứng đau và ngứa hậu môn, đặc biệt trong cơn trĩ và trong hội chứng nứt (hậu môn).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc, đặc biệt là với propylène glycol có trong thành phần tá dược của dạng kem bôi trực tràng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc điều trị này không thể thay thế được việc điều trị chuyên biệt các bệnh khác ở hậu môn.

Chỉ điều trị ngắn hạn. Nếu những triệu chứng vẫn dai dẳng, cần thăm khám lại trực tràng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị ngắn hạn.

Kem bôi trực tràng : thoa từ 1 đến 2 lần/ngày.

Tọa dược : đặt từ 1 đến 2 tọa dược/ngày

## **423. PROFENID gélule 50 mg**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

viên nang 50 mg : hộp 24 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Kétoprofène	50 mg

## **DƯỢC LỰC**

Kétoprofène là thuốc kháng viêm không stéroïde thuộc nhóm propionique, dẫn xuất của acide arylcarboxylique. Có tác dụng kháng viêm, chống đau, hạ sốt. Ức chế tổng hợp prostaglandine, ức chế sự kết tập tiểu cầu.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Hấp thu nhanh, nồng độ huyết thanh tối đa đạt sau 60 - 90 phút.

Phân phối :

Thời gian bán hủy huyết thanh trung bình là 1,5-2 giờ. Liên kết 99% với protéine huyết tương. Khuếch tán vào hoạt dịch và tồn tại kéo dài tại đó với nồng độ cao hơn nồng độ huyết thanh sau giờ thứ tư. Thuốc qua được hàng rào nhau thai.

Chuyển hóa :

Biến đổi sinh học của kétoprofène xảy ra theo 2 cơ chế : một phần nhỏ được hydroxyl hóa, phần lớn liên hợp với acide glucuronique. Dưới 1% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, trong lúc 65-75% dưới dạng liên hợp glucuronique.

Thải trừ :

5 ngày sau khi dùng thuốc, 75-90% liều dùng thải trừ bởi thận và 1-8% qua phân.

Bài tiết rất nhanh, chủ yếu qua đường niệu (50% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu trong vòng 6 giờ, bất kể đường dùng thuốc).

Ở người lớn tuổi :

Sự hấp thu không thay đổi, nhưng thời gian bán hủy thải trừ kéo dài và giảm sự thanh thải toàn phần phản ánh sự chuyển hóa bị chậm lại.

Ở người suy thận :

Có sự giảm độ thanh lọc huyết tương và gia tăng thời gian bán hủy thải trừ.

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị dài hạn các triệu chứng trong :

- Viêm thấp khớp mãn tính, chủ yếu viêm đa khớp dạng thấp, viêm cứng khớp cột sống, hoặc các hội chứng tương tự như hội chứng Fiessinger-Leroy- Reiter và thấp khớp trong bệnh vẩy nến.

- Bệnh cứng khớp gây đau và tàn phế.

Điều trị ngắn hạn các triệu chứng trong các cơn cấp tính của các bệnh :

- Bệnh thấp khớp ngoài khớp (đau vai cấp tính , viêm gân ...).

- Viêm khớp vi tinh thể.

- Thoái khớp.

- Đau lưng, đau rễ thần kinh trầm trọng.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Dị ứng đối với kétoprofène và các chất có tác dụng tương tự : có ghi nhận một vài bệnh nhân bị lên cơn suyễn, nhất là những người dị ứng với aspirine.
- Loét dạ dày-tá tràng tiến triển.
- Suy thận nặng, suy gan nặng.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Phụ nữ có thai (3 tháng cuối thai kỳ) và cho con bú : xem phần "Lúc có thai và Lúc nuôi con bú".

Tương đối :

- Thuốc chống đông đường uống, các kháng viêm không stéroide khác, kể cả salicylate liều cao, héparine (đường ngoài tiêu hóa), lithium, methotrexate liều cao > 15 mg/tuần, ticlopidine : xem phần Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Bệnh nhân bị suyễn kèm theo viêm mũi mãn tính, viêm xoang mãn và/hoặc polyp mũi, khi dùng aspirine và/hoặc thuốc kháng viêm không stéroide, có nguy cơ dị ứng cao hơn những người khác. Việc dùng thuốc cho những người này có thể dẫn tới cơn suyễn.
- Do các biểu hiện ở dạ dày-ruột có thể mang tính trầm trọng, nhất là ở các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu, cần đặc biệt theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng đường tiêu hóa ; trường hợp xuất huyết tiêu hóa, ngưng điều trị ngay.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Tiền sử loét dạ dày-tá tràng.
- Khi bắt đầu điều trị, phải theo dõi kỹ thể tích bài niệu và chức năng thận ở những bệnh nhân suy tim, xơ gan, thận hư, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, suy thận mãn và đặc biệt ở người lớn tuổi.
- Cần thận nên giảm liều ở người lớn tuổi.
- Lưu ý người lái xe và vận hành máy móc : vì có thể bị choáng váng
- Trong trường hợp điều trị dài ngày, cần theo dõi công thức máu, chức năng gan và thận.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Ở người, chưa ghi nhận trường hợp dị dạng nào do dùng thuốc. Tuy nhiên, cũng cần phải làm thêm nhiều khảo sát dịch tễ học để xác nhận hoặc phủ nhận điều này.

Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandine đều có thể gây độc hại trên tim, phổi và thận đối với bào thai, nguy cơ kéo dài thời gian chảy máu ở mẹ và con vào cuối thai kỳ ; do đó chống chỉ định dùng các thuốc kháng viêm không stéroide ở 3 tháng cuối thai kỳ.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Các kháng viêm không stéroide qua được sữa mẹ ; nên thận trọng không dùng ở phụ nữ cho con bú.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Không nên phối hợp :

- Thuốc chống đông máu đường uống : tăng nguy cơ xuất huyết do ức chế sự kết tập tiểu cầu và tấn công niêm mạc dạ dày của các thuốc kháng viêm không stéroide.

Nếu cần thiết kết hợp, phải theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng và sinh học.

- Các kháng viêm không stéroide khác (kể cả các salicylate ở liều cao) : tăng nguy cơ loét và xuất huyết đường tiêu hóa do tác dụng hiệp lực.

- Heparin (đường ngoài tiêu hóa) : tăng nguy cơ xuất huyết (ức chế sự kết tập tiểu cầu và tấn công niêm mạc dạ dày-tá tràng bởi các kháng viêm không stéroide).

Nếu cần thiết phải kết hợp, phải theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng (và sinh học đối với heparin không phân đoạn).

- Lithium (đối với diclofenac, kétoprofène, indomethacine, phenylbutazone, piroxicam) : tăng lithium huyết, có thể đạt đến các giá trị gây độc, do giảm bài tiết lithium qua thận.

Nếu cần phải dùng chung, cần theo dõi chặt chẽ lithium huyết và điều chỉnh liều trong và sau khi ngưng điều trị với thuốc kháng viêm không stéroide.

- Méthotrexate (dùng liều cao > 15 mg/tuần) : tăng độc tính trên máu của méthotrexate, do giảm thanh thải thận và bị các kháng viêm không stéroide thay thế trong liên kết với protein huyết tương.

Chỉ định cho dùng kétoprofène trước và sau khi dùng méthotrexate, đều phải giữ khoảng cách ít nhất 12 giờ.

- Ticlopidin : gia tăng nguy cơ xuất huyết do hiệp lực tác dụng kết tập tiểu cầu.

Nếu cần thiết phải kết hợp, phải theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng và sinh học (bao gồm cả thời gian chảy máu).

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế angiotensine II : nguy cơ suy thận cấp ở bệnh nhân bị mất nước (giảm thanh lọc vi cầu thận do giảm tổng hợp prostaglandine thận).

Hơn nữa, làm giảm hiệu quả của thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế angiotensine II. Cho bệnh nhân uống nhiều nước, theo dõi chức năng thận trong thời gian đầu điều trị.

- Méthotrexate sử dụng liều thấp (< 15 mg/tuần) : tăng độc tính trên máu của méthotrexate, do giảm thanh thải ở thận và bị các kháng viêm không stéroide thay thế trong liên kết với protein huyết tương.

Kiểm tra huyết đồ hàng tuần trong các tuần lễ đầu điều trị phối hợp. Tăng cường theo dõi trong trường hợp suy giảm chức năng thận (dù nhẹ), và người lớn tuổi.

- Pentoxifylline : tăng nguy cơ xuất huyết. Theo dõi chặt chẽ về lâm sàng và kiểm tra thường xuyên hơn thời gian chảy máu.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc chẹn beta do ngoại suy từ indomethacine : giảm hiệu lực chống cao huyết áp do kháng

viêm không stéroide ức chế prostaglandine giãn mạch.

- Ciclosporine : nguy cơ thêm tính độc với thần kinh, nhất là ở người lớn tuổi.
- Dụng cụ tử cung : có thể làm giảm hiệu quả.
- Thuốc làm tan cục máu đông : tăng nguy cơ xuất huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Ở đường tiêu hóa : khó chịu vùng dạ dày-ruột, đau dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, táo bón, tiêu chảy (khi bắt đầu điều trị). Các tác dụng phụ nặng nhất là : loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột (sau khi điều trị kéo dài).
- Nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ.
- Phản ứng quá mẫn ở da (nổi ban, mề đay, ngứa) và đường hô hấp (suyễn, nhất là những người dị ứng với aspirine và các kháng viêm không stéroide khác), rất hiếm trường hợp phù Quincke và sốc phản vệ..
- Giảm nhẹ hồng cầu ở người bị thiếu máu, một vài trường hợp giảm bạch cầu nhẹ đã được ghi nhận.
- Một vài trường hợp làm nặng thêm bệnh thận đã bị trước.
- Rất hiếm trường hợp gây bệnh da bong nước.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều tấn công : 300 mg (6 viên nang)/ngày, chia làm 2-3 lần.

Liều duy trì : 150 mg (3 viên nang)/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Uống Profénid trong bữa ăn. Trong trường hợp bị đau dạ dày, nên dùng thêm thuốc băng dạ dày. Không thấy sự hấp thu của kétoprofène giảm đi khi dùng chung với gel aluminium.

## **424.      PROGESTOGEL**

BESINS-ISCOVESCO

c/o TEDIS

Gel bôi ngoài da 1% : ống 80 g + 1 thước định chuẩn.

THÀNH PHẦN

cho 100 gel	
Progesterone	1 g

### **DƯỢC LỰC**

Progesterone bôi ngoài da (G : hệ tiết niệu - sinh dục và nội tiết tố sinh dục).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Thẩm qua da : khoảng 10% liều sử dụng.



- Chuyển hóa tại chỗ (da, vú : tuyến và mô mỡ).

- Progesterone không hoặc vào máu rất ít.

### CHỈ ĐỊNH

Bệnh vú lành tính. Đau vú do mất cân bằng giữa estrogene và progesterone.

### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Có thể dùng được vì thuốc có tác dụng tại chỗ.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Một liều thoa trên một thước định chuẩn trên mỗi vú. Ngày 1 lần, sau khi tắm, bôi lên mỗi vú cho đến khi thuốc thấm, rửa tay sau khi bôi thuốc. Mỗi thước định chuẩn chứa 2,5 g gel tức 0,025 g progesterone.

Thời gian điều trị : dùng mỗi ngày kể cả lúc hành kinh và liên tục trong 3 tháng.

## 425. PROGYLUTON

### SCHERING AG

#### c/o ZUELLIG

**viên nén** : vỉ thuốc có lịch hướng dẫn ghi trực tiếp ở mặt sau, gồm 21 viên nén, trong đó 11 viên, mỗi viên chứa 2 mg estradiol valerate và 10 viên, mỗi viên chứa hỗn hợp : 2 mg estradiol valerate và 0,5 mg norgestrel.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên (trong 11 viên đầu)	
Estradiol valerate	2 mg

cho 1 viên (trong 10 viên sau)	
Estradiol valerate	2 mg
Norgestrel	0,5 mg

### DƯỢC LỰC

Thành phần và hiệu quả của Progyluton được điều chỉnh theo một cách thức mà nếu uống thuốc đều đặn, sẽ tạo được một chu kỳ kinh nguyệt tương ứng với những điều kiện sinh lý của cơ thể. Hơn nữa, thuốc cũng làm mất những than phiền chủ quan do thiếu hormone, xảy ra lúc bắt đầu của thời kỳ mãn kinh hoặc đôi khi sớm hơn. Những than phiền này gồm có bốc hỏa, hay

vã mờ hôi, rối loạn giấc ngủ, trạng thái trầm cảm, dễ cáu giận, nhức đầu, chóng mặt. Progyluton cũng có tác dụng đối với bàng quang dễ kích thích - một triệu chứng thường xảy ra ở hội chứng mãn kinh, những dấu hiệu của thoái triển cơ và thần kinh (đặc biệt ở vùng sinh dục) thường xảy ra ở tuổi già, và những than phiền do loãng xương.

### **CHỈ ĐỊNH**

Triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh (hội chứng quanh mãn kinh) ; vô kinh nguyên phát, thứ phát ; kinh nguyệt không đều ; triệu chứng sau cắt bỏ buồng trứng hoặc cắt bỏ buồng trứng bằng xạ trị đối với những bệnh nhân không phải ung thư.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có thai, rối loạn chức năng gan nặng, tiền sử vàng da hoặc ngứa nhiều trong lần có thai trước, hội chứng Dubin-Johnson, hội chứng Rotor, tiền sử hoặc đang có bứu gan, tiền sử hoặc đang bị bệnh huyết khối tắc mạch (như đột quy, nhồi máu cơ tim), thiếu máu hồng cầu hình liềm, đã có hoặc nghi ngờ có bứu phụ thuộc nội tiết tố ở tử cung hoặc tuyến vú, lạc nội mạc tử cung, sỏi thận nặng kèm những biến đổi ở mạch máu, rối loạn chuyển hóa lipid, tiền sử Herpes khi có thai, chứng xơ cứng tai nặng khi có thai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Lưu ý đặc biệt :**

Progyluton không phải là thuốc ngừa thai.

Khi dùng thuốc, nên ngừa thai bằng các phương pháp không dùng nội tiết (ngoại lệ : không dùng phương pháp tính theo chu kỳ Ogino-Knauss và theo dõi thân nhiệt). Nếu xuất huyết không xảy ra theo chu kỳ 28 ngày, nên nghĩ đến khả năng có thai dù đang áp dụng các phương pháp ngừa thai. Trường hợp này, phải ngưng điều trị cho đến khi có chẩn đoán rõ ràng. Nếu xuất huyết "không theo lịch" xảy ra trong vòng 3 tuần từ khi uống thuốc, phải hỏi ý kiến bác sĩ nhưng lúc này không được ngưng thuốc.

Trước khi điều trị vô kinh thứ phát bằng Progyluton phải chắc chắn rằng không có thai. Nên kiểm tra loại trừ bứu tuyến yên sản xuất prolactin, vì ngày nay người ta vẫn chưa loại trừ khả năng các macroadenoma gia tăng kích thước khi estrogen liều cao được sử dụng trong một thời gian dài.

Lợi ích của việc sử dụng các chế phẩm có chứa estrogen đã được công nhận và đã được chứng minh một cách khoa học. Tuy vậy, gần đây có ý kiến cho rằng sử dụng lâu dài estrogen đơn thuần trong giai đoạn mãn kinh có thể làm gia tăng tần xuất ung thư nội mạc tử cung. Vì không thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ này, nên phải ngăn sự tăng sản nội mạc tử cung khi điều trị bằng estrogen đơn thuần. Điều này có thể đạt được tốt nhất bằng cách dùng thêm progestogen, như trong trường hợp điều trị bằng Progyluton. Ở pha thứ hai của chu kỳ kinh nguyệt, progestogen làm biến đổi nội mạc tử cung ở giai đoạn chế tiết và sau đó là sự xuất huyết khi ngưng thuốc - như trong chu kỳ kinh nguyệt tự nhiên.

Phải báo cho bác sĩ biết nếu bệnh nhân đang có các bệnh sau đây : sỏi thận nặng, cao huyết

áp, dẫn tĩnh mạch, xơ cứng tai, xơ cứng rải rác, động kinh, rối loạn chuyển hóa porphyrin, co cứng cơ, múa vờn nhẹ. Những trường hợp này, và cũng như khi có tiền sử viêm tĩnh mạch cần phải được theo dõi chặt chẽ.

Trong một số hiếm trường hợp đã có bướu gan lành tính và hiếm hơn nữa ngay cả khi có bướu gan ác tính, trong một vài trường hợp có thể xảy ra xuất huyết nặng trong ổ bụng đe dọa tính mạng bệnh nhân sau khi dùng các hormone như những chất có trong Progyluton. Do đó phải báo cho bác sĩ nếu có than phiền đau bất thường phần bụng trên không tự biến mất sau một thời gian ngắn.

#### **Lý do ngưng thuốc ngay :**

Cơn đau đầu Migrain xảy ra lần đầu hoặc những cơn đau đầu dữ dội xảy ra thường xuyên hơn, rối loạn đột ngột về giác quan (thị giác hoặc thính giác), những triệu chứng đầu tiên của viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc bệnh huyết khối tắc mạch (thí dụ, đau bất thường ở chân hoặc sưng chân, cơn đau nhói lúc thở hoặc ho không có nguyên nhân rõ ràng), cảm giác căng đau ở ngực, chờ phẫu thuật (ngưng thuốc trước 6 tuần), bất động (như sau tai nạn), khởi phát vàng da, đợt viêm gan, ngứa toàn thân, tăng cơn động kinh, tăng huyết áp, có thai.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Phải báo cho bác sĩ biết những loại thuốc đang dùng hàng ngày (như barbiturates, phenylbutazone, hydantoins, rifampicin, ampicillin) vì có thể làm giảm tác dụng của Progyluton. Nhu cầu thuốc uống chống đái tháo đường và insulin có thể thay đổi.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong những trường hợp hiếm, có thể có cảm giác căng vú, khó chịu ở dạ dày, buồn nôn, nhức đầu, ảnh hưởng đối với thể trọng và ham muốn tình dục, và xuất huyết "không theo lịch".

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Progyluton, nên khám tổng quát và khám phụ khoa (gồm cả khám vú và phết tế bào tử cung) và phải chắc chắn rằng không có thai.

Thận trọng : nên khám định kỳ mỗi 6 tháng khi điều trị lâu dài bằng Progyluton.

Vỉ thuốc có kèm một miếng dán có ghi các ngày trong tuần. Sau khi bóc nhãn bảo vệ, phải dán miếng này lên mặt trắng của vỉ thuốc sao cho ngày (trong tuần) bắt đầu dùng thuốc phải ở ngay dưới phần màu đỏ có chữ "Bắt đầu" ; thí dụ, nếu viên thuốc đầu tiên được uống vào ngày Thứ tư, phần "Bắt đầu" phải được đặt khớp với ngày có ghi "Thứ tư". Vì vậy mỗi viên thuốc tương ứng với một ngày trong tuần và chỉ cần nhìn thoáng qua ta có thể thấy viên thuốc của ngày đó có được uống hay chưa.

Luôn luôn bắt đầu uống thuốc từ chỗ vỉ thuốc có đánh dấu "Bắt đầu" và uống thuốc hàng ngày theo mũi tên hướng dẫn cho đến hết 21 viên. Nên nuốt nguyên viên thuốc với một ít nước.

Bắt đầu uống Progyluton từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt (ngày đầu tiên của đợt kinh vừa qua = ngày đầu tiên của chu kỳ)

Bệnh nhân vô kinh hoặc có kinh không đều có thể bắt đầu dùng Progyluton ngay sau khi được

bác sĩ ghi toa.

Sau 21 ngày uống thuốc sẽ có một thời gian không uống thuốc 7 ngày mà trong khoảng thời gian này - khoảng 2-4 ngày sau khi uống viên thuốc cuối cùng. - xuất huyết giống như có kinh sẽ xảy ra. Nếu không được bác sĩ thay đổi liều, hãy bắt đầu vi thuốc Progyluton kế tiếp sau 7 ngày ngưng thuốc, cũng bắt đầu vào ngày trong tuần giống như ngày đầu tiên uống thuốc của vi thuốc trước. Uống thuốc vào giờ nào trong ngày không phải là vấn đề quan trọng, nhưng khi đã chọn được thời điểm thích hợp - tốt hơn nên uống thuốc sau ăn sáng hay sau ăn tối - thì nên giữ luôn giờ giấc đó. Nếu quên uống thuốc vào giờ giấc thông thường, nên uống viên thuốc này trong vòng 12 giờ sau đó.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc đúng cách và để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

## **426. PROPOFOL ABBOTT**

### **ABBOTT**

**nhũ tương tiêm tĩnh mạch 10 mg/1 ml** : ống 20 ml, chai 20 ml, chai 50 ml, chai 100 ml - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml	
Propofol	10 mg

### **MÔ TẢ**

Propofol Abbott dạng nhũ tương vô trùng, không có chứa nhiệt tố, chứa 10 mg/ml dùng tiêm tĩnh mạch ; công thức hóa học : 2,6-diisopropylphenol và có trọng lượng phân tử 178,27.

Propofol ít tan trong nước, nên được trình bày dưới dạng nhũ tương trắng đục. pKa 11,03. Ở pH sinh lý hệ số Octanol/nước của Propofol là 6761:1. Dạng nhũ tương đẳng trương có độ pH từ 6,0 đến 6,5. Các thành phần khác là dầu đậu nành (100 mg/ml), glycerol (22,5 mg/ml), phosphatide trứng (12 mg/ml) ; với nước lượng vừa đủ và sodium hydroxide cho độ pH từ 6,0 đến 8,5.

### **DƯỢC LỰC**

Propofol là thuốc ngủ, an thần, gây mê tĩnh mạch tác dụng nhanh được dùng khởi mê, duy trì hay an thần liên tục cho người bệnh thở máy. Khi tiêm tĩnh mạch với liều điều trị, Propofol gây ngủ nhanh và êm dịu, thường khoảng 40 giây từ lúc bắt đầu tiêm (thời gian tuần hoàn từ cánh tay lên não). Cũng như những thuốc gây mê tĩnh mạch tác dụng nhanh khác, Propofol có thời gian bán cân bằng trong máu não khoảng từ 1 đến 3 phút nên cho tác dụng nhanh.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tính chất dược động học của Propofol tùy thuộc vào nồng độ Propofol trong máu. Với một

người bệnh, tình trạng ổn định của nồng độ thuốc trong máu tùy thuộc tốc độ thuốc truyền vào.

Hiệu quả huyết động học của Propofol trong thời gian khởi mê thay đổi. Nếu người bệnh tự thở, hiệu quả huyết động học chính yếu là gây tụt huyết áp (đôi khi giảm hơn 30%) kèm theo thay đổi một ít nhịp tim và ít có thay đổi cung lượng tim. Nếu người bệnh được hô hấp hỗ trợ hay điều khiển (hô hấp với áp lực dương), mức độ giảm cung lượng tim càng trầm trọng hơn. Những hậu quả này có lẽ do hiệu quả cường phế vị hay ức chế giao cảm trung ương. Nếu dùng thuốc opioids mạnh (ví dụ : Fentanyl) trong tiền mê, sự ức chế hô hấp và tuần hoàn càng nặng hơn. Nếu duy trì mê với Propofol truyền tĩnh mạch, sự kích thích của ống nội khí quản hay động tác phẫu thuật có thể làm tăng huyết áp về mức bình thường nhưng cung lượng tim vẫn còn giảm.

Những dữ kiện chưa đầy đủ về việc dùng Propofol để khởi mê, duy trì mê hay dùng cho người bệnh phải thở máy có tổng trạng suy kiệt hay già yếu, bệnh tim mạch (sức phun < 50%) hay người bệnh thuộc ASA III, IV ; nhưng có nhận xét rằng những người bệnh này sẽ có những rối loạn huyết động học nặng nề hơn và người ta khuyên nên dùng liều lượng Propofol ít hơn (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Khi khởi mê với Propofol người bệnh thường ngưng thở dù người lớn hay trẻ em.

Trong khi duy trì mê, Propofol gây suy giảm hô hấp thường kết hợp với ứ đọng thán khí tùy mức độ tiêm truyền và kết hợp với những thuốc khác (ví dụ : thuốc an thần, opioids.v.v.).

Những người bệnh có áp lực nội nhãn bình thường, Propofol sẽ làm giảm áp lực nội nhãn kết hợp với sự giảm sức cản mạch máu toàn thân. Những nghiên cứu mới đây chứng minh rằng khi dùng Propofol trong tình trạng giảm thán khí sẽ tăng sức cản mạch máu não và giảm lượng máu qua não, giảm nhu cầu tiêu thụ dưỡng khí và giảm áp lực nội sọ. Propofol không ảnh hưởng đến sự đáp ứng của mạch máu não đối với sự thay đổi áp lực thán khí trong máu động mạch.

Những nghiên cứu trên súc vật và những kinh nghiệm còn hạn chế trên người bệnh không thấy bằng chứng nào Propofol gây ra chứng sốt ác tính.

Những nghiên cứu tiền lâm sàng nhận thấy rằng Propofol ít gây tăng lượng histamine trong huyết tương.

Những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm chứng tỏ rằng Propofol với nồng độ lâm sàng không ảnh hưởng đến sự tổng hợp các kích thích tố tuyến thượng thận.

Cần hiểu rõ những đặc tính, sự phân phối, thải trừ của Propofol để sử dụng cho chính xác.

Propofol có ái lực cao với chất mỡ, và kết hợp với protein khoảng từ 97- 98%.

Được động học của Propofol được phân đều ở ba ngăn hiện diện trong huyết tương, cân bằng nhanh chóng trong mô và thải trừ chậm. Theo sau một liều tiêm tĩnh mạch, lượng Propofol trong huyết thanh giảm nhanh do thuốc phân tán vào mô nhanh (nửa thời gian : 2-4 phút) và thải trừ nhanh (nửa thời gian : 30-60 phút). Lượng phân tán một nửa cho sự giảm này cho một lần tiêm. Sau một thời gian truyền thuốc lâu dài, nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm xuống

chậm hơn do lượng thuốc tích tụ trong mô thải ra. Nồng độ thuốc trong huyết thanh còn 50% đỉnh cao sau ngưng khi truyền 5 phút nếu thời gian truyền một giờ và sau khi ngưng truyền 7 phút nếu thời gian truyền là 10 giờ. Truyền ngắt quãng để người bệnh ở sẵn sóc đặc biệt có những đáp ứng lâm sàng tương ứng với nồng độ Propofol trong huyết thanh khoảng 1 mg/ml. Nồng độ giảm 50% lượng này (0,5 mg/ml) thường người bệnh sẽ tỉnh dậy.

Propofol phân tán mạnh và thải trừ nhanh khỏi cơ thể (thanh thải toàn cơ thể 1,5 - 2 l/phút), sự biến dưỡng chính ở gan thành chất glucoronide không hoạt tính kết hợp với quinol thải ra nước tiểu.

Dược động học của thuốc tùy thuộc lượng thuốc truyền và không có sự tích lũy với tốc độ thuốc truyền bình thường.

Ở người già :

Lượng Propofol dùng để gây mê giảm dần theo tuổi của người bệnh, sự giảm liều này không tùy thuộc vào dược động học hay sự nhạy cảm của tế bào não được kiểm chứng bằng điện não đồ. Khi tiêm tĩnh mạch, Propofol đạt đến nồng độ cao trong máu nhanh hơn ở người già, điều này giải thích tính chất dược lực học của thuốc và cần giảm liều lượng thuốc. Nồng độ thuốc trong máu cao gây rối loạn hô hấp - tuần hoàn như : tụt huyết áp, ngưng thở, tắc đường thở gây thiếu dưỡng khí. Nồng độ thuốc trong máu cao phản ánh sự giảm thể tích phân phối và độ thanh thải của thuốc ở người già giữa các khoang của cơ thể ; vì vậy được khuyến cáo dùng liều thấp trong khởi mê hay duy trì mê ở người già (xem phần Liều lượng và Cách dùng).

Ở trẻ em :

Dược động học của Propofol ở trẻ từ 3 đến 12 tuổi đã được mô tả rõ ràng như kiểu ba ngăn của cơ thể. Một nghiên cứu ở trẻ em phải mổ khoảng 1 tới 2 giờ và mẫu máu được lấy trong vòng 8 giờ sau đó cho thấy nửa thời gian thải trừ từ 250-400 phút ; thể tích phân phối tới 10 l/kg và độ thanh thải vào khoảng 35 ml/kg/phút. Sự ước tính này cho thấy tính tan trong mỡ và độ thanh thải cao của Propofol. Những sự khác nhau về thời gian thải trừ và thể tích phân phối ở người bệnh trưởng thành và trẻ em cho thấy thuốc tác dụng kéo dài hơn ở người lớn. Độ thanh thải ở trẻ em cao hơn 50% so với người lớn.

Suy nhược cơ quan :

Dược động học của Propofol không thay đổi ở những người xơ gan hay suy thận mãn tính.

Dược động học của Propofol trên người bệnh suy gan, suy thận cấp tính chưa được nghiên cứu.

## **CHỈ ĐỊNH**

Propofol là thuốc mê tĩnh mạch có thể dùng để khởi mê hay duy trì mê trong phương pháp gây mê cân bằng cho người bệnh mổ chương trình hay ngoại trú, người lớn và trẻ em lớn hơn 3 tuổi.

Propofol chỉ được dùng để đặt nội khí quản cho người bệnh trưởng thành thở máy ở sẵn sóc đặc biệt mục đích an thần hay ngăn chặn những xung kích ; trong những trường hợp này, chỉ được những chuyên viên có khả năng và kinh nghiệm về hồi sức hô hấp tuần hoàn đối với

những người bệnh nặng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Propofol không được dùng cho những người có tiền căn dị ứng với nó hoặc dị ứng với các chất chứa trong dung dịch thuốc hoặc người bệnh có chống chỉ định về an thần, gây mê toàn diện. Propofol cũng không được dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi, phụ nữ có thai, gây mê sản khoa và dùng gây an thần cho những trẻ em dưới 16 tuổi (xem phần Chú ý đề phòng).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Propofol có thể gây ra những rung cơ, co giật ; những dạng phản ứng quá mẫn như nổi mẩn đỏ, co thắt khí phế quản cũng có thể xảy ra.

Sự ngưng thở thường xảy ra khi tiêm khởi mê có thể kéo dài quá 60 giây cần hô hấp hỗ trợ. Đã có một vài báo cáo về tình trạng phù phổi cấp hay ngưng tim khi dùng Propofol, nhưng nguyên nhân chưa được xác định.

Không nên dùng Propofol cho những người bệnh động kinh vì có thể gây cơn khi tỉnh dậy. Propofol không có tính ly giải đối giao cảm nên có thể gây chậm nhịp tim từ trung bình cho tới nặng. Những trường hợp nhịp tim chậm hay dùng những dược chất gây chậm nhịp tim nên dùng chất chống cholinergic trước hay trong khi duy trì mê với Propofol. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện tụt huyết áp hay nhịp tim chậm. Propofol không nên sử dụng cho những trường hợp điều trị bằng điện.

An thần trong sản sóc đặc biệt (xem phần Chú ý, Liều lượng và Cách dùng).

Propofol được bắt đầu dùng với liều nhỏ và thay đổi chậm (ít nhất là 5 phút mới tăng liều) để hạn chế tụt huyết áp và tránh quá liều. Cũng như những thuốc an thần khác, Propofol thay đổi theo từng người bệnh và từng thời gian.

Cần theo dõi sát người bệnh để phát hiện sớm những biến đổi về tim mạch như tụt huyết áp trầm trọng, có thể cải thiện nếu ngưng thuốc, truyền dịch hay dùng thuốc vận mạch.

Nếu ngưng Propofol đột ngột, người bệnh sẽ tỉnh nhanh kết hợp với sự lo âu, vật vã chống thở máy và sự cai thở máy sẽ gặp khó khăn vì vậy người ta khuyên nên duy trì một lượng Propofol đủ để duy trì một độ mê nhẹ trong suốt thời gian cai thở máy cho tới khi từ 10 tới 15 phút trước khi rút ống nội khí quản.

Bởi vì Propofol được pha trong nhũ tương nên nếu truyền nhiều, lâu sẽ gây tăng lượng triglycerides ; người bệnh có nguy cơ tăng lipide máu cần theo dõi tình trạng này. Khi dùng Propofol cần chú ý đến lượng mỡ có trong dung dịch ; 1 ml Propofol chứa khoảng 0,1 g mỡ.

### **Thông báo cho người bệnh :**

Người bệnh cần được khuyến cáo về những hoạt động cần sự điều khiển của trí tuệ như điều khiển máy móc, xe cộ... có thể thay đổi sau khi gây mê một thời gian ngắn với Propofol. Nên tránh uống rượu.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tôn trọng nguyên tắc vô trùng tuyệt đối trong khi sử dụng. Sản phẩm Propofol dùng duy nhất

để tiêm tĩnh mạch nó không chứa một chất chống vi trùng nào vì vậy vi trùng sẽ sinh sản nhanh. Bỏ phần dư không dùng trong thời gian ngắn (xem phần Liều lượng, Cách dùng và Bảo quản). Đã có những báo cáo do không tôn trọng nguyên tắc vô trùng khi dùng Propofol đã gây nhiễm vi trùng kết quả gây sốt, nhiễm trùng hoặc đe dọa sự sống hay tử vong cho người bệnh. Không được dùng Propofol khi nghi ngờ không được sạch.

Trong gây mê toàn diện hay an thần trong sẵn sóc đặc biệt, Propofol chỉ được sử dụng bởi những người có kinh nghiệm về gây mê hồi sức để xử trí với những rối loạn hô hấp - tuần hoàn ; cần phải có những monitors để theo dõi người bệnh.

Những người bệnh già, suy kiệt (người bệnh ASA III, IV) không được dùng Propofol tiêm nhanh hay liều lượng nhiều nếu không sẽ gây những tai biến như suy hô hấp - tuần hoàn, tụt huyết áp, ngưng thở, nghẹt đường thở hay thiếu dưỡng khí.

#### **Nhi khoa :**

Để đảm bảo độ an toàn cao, Propofol không dùng để gây mê cho trẻ em dưới 3 tuổi và không dùng với mục đích an thần cho tất cả trẻ em ở sẵn sóc đặc biệt.

#### **Suy chức năng gan, thận :**

Propofol không nên dùng lâu dài cho người bệnh có chức năng, gan thận suy kém.

#### **Gây mê thần kinh sọ não :**

Khi dùng Propofol cho người bệnh tăng áp lực nội sọ hay rối loạn tuần hoàn não sẽ gây giảm áp lực tưới máu não nên làm giảm ít áp lực trung bình ; nên tiêm thuốc chậm và không nên dùng liều cao cho những người này.

Khi nghi ngờ có tăng áp lực nội sọ, nên tăng thông khí để giảm nồng độ thán khí khi dùng Propofol.

#### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

##### **Khả năng sinh ung thư, đột biến gen, thay đổi tính sinh sản :**

Propofol không gây sinh ung thư ở loài vật thí nghiệm.

Propofol không gây đột biến gen ở loài vật trong thí nghiệm hay trong lâm sàng.

Nghiên cứu trên những con chuột cái với liều tiêm tĩnh mạch tới 15 mg/kg/ngày (gấp 6 lần lớn hơn liều dẫn đầu ở người) trong 2 tuần trước khi thụ thai tới ngày thứ 7 cho bú và ở chuột đực dùng liều tĩnh mạch tới 15 mg/kg/ngày trong 5 ngày đều không thấy sự thay đổi tính sinh sản.

##### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Propofol không gây quái thai trên chuột và con bọ. Chưa có nghiên cứu trên con người.

##### **Chuyển dạ và sinh nở :**

Không dùng Propofol vì nó qua nhau thai.

##### **Lúc nuôi con bú :**

Propofol không dùng cho người mẹ đang cho con bú vì một lượng nhỏ Propofol tiêm hay uống đều qua sữa mẹ.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**



Khởi mê với Propofol phải giảm liều khi đã dùng thuốc tiền mê, đặc biệt với thuốc giảm đau gây nghiện (ví dụ : morphine, meperidine, fentanyl.v.v...). và kết hợp opioids với thuốc an thần (ví dụ : thuốc ngủ, benzodiazepines, droperidol.v.v...). Những thuốc này làm tăng tác dụng an thần, gây mê của Propofol và có thể gây giảm huyết áp tâm thu, tâm trương hay huyết áp trung bình và giảm cung lượng tim.

Trong thời gian duy trì mê hay an thần, liều lượng Propofol cần điều chỉnh theo mức độ mê yêu cầu và phải giảm liều lượng Propofol khi kết hợp với thuốc giảm đau (ví dụ : N<sub>2</sub>O, opioids). Khi dùng đồng thời Propofol với các thuốc mê hô hấp mạnh (ví dụ : isoflurane, enflurane, sevoflurane và halothane) độ mê khó xác định. Những thuốc mê hô hấp này sẽ làm tăng hiệu quả an thần, gây mê và hô hấp tuần hoàn của Propofol.

Những thuốc mê chế ngự thần kinh trung ương khác (thuốc ngủ, an thần, thuốc mê hô hấp, opioids) có thể làm tăng tính chế ngự thần kinh của Propofol. Tiền mê bằng morphine (0,15 mg/kg) dùng N<sub>2</sub>O nồng độ 67% với dưỡng khí cho thấy giảm được liều lượng Propofol cần thiết để duy trì độ mê hơn là dùng Propofol với thuốc không gây nghiện (lorazepam) làm thuốc tiền mê.

Propofol không làm thay đổi tiềm thời, thời gian tác dụng, độ mạnh của các thuốc dẫn cơ thông thường (ví dụ : succinylcholine và các thuốc dẫn cơ không khử cực).

Propofol dung nạp với gây tê dưới, ngoài màng cứng, thuốc tiền mê, thuốc dẫn cơ, thuốc mê hô hấp và thuốc giảm đau.

Chậm nhịp tim gây ra do suxamethonium, neostigmine nếu dùng Propofol có thể nguy hiểm.

Ở người bệnh dùng cyclosporine nếu dùng mỡ nhũ tương có thể gây ra leucoencephalopathy.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những kết quả nghiên cứu sâu rộng cho thấy hầu hết những phản ứng không mong muốn chỉ nhẹ và thoáng qua.

Để giảm đau tại nơi tiêm thuốc, có thể dùng đồng thời với lidocain hay chọn tĩnh mạch lớn ở cánh tay. Viêm hay thuyên tắc tĩnh mạch ít khi xảy ra. Tiêm thuốc ra ngoài mạch trên người bệnh hay ở vật thí nghiệm chỉ thấy phản ứng mô nhẹ tại chỗ nơi tiêm. Tiêm thuốc vào động mạch ở vật thí nghiệm không thấy gây biến chứng tại chỗ hay ở vùng xa.

Propofol dùng khởi mê thường êm dịu, đôi khi có những cử động hay kích thích, kích động nhỏ như nấc cụt, ho ở một vài người bệnh.

Cũng như những thuốc mê tĩnh mạch khác, Propofol có thể gây tụt huyết áp hay ngưng thở trong khi khởi mê tùy vào liều lượng nhịp độ thuốc tiêm vào và phối hợp với thuốc tiền mê, đôi lúc sự tụt huyết áp cần phải tăng lượng dịch truyền hay dùng thuốc vận mạch hay giảm lượng Propofol.

Đường thở phải luôn luôn được quan sát chắc chắn vì trào ngược, ho hay ói mửa cũng đã xảy ra ở vài người bệnh trong khi thử nghiệm.

Những phản ứng dị ứng như nổi mẩn đỏ, co thắt khí phế quản và tụt huyết áp ít khi xảy ra.

Rối loạn nhịp tim như nhịp chậm, nhịp nhanh, ngoại tâm thu cũng ít khi xảy ra.

Phù phổi, co cứng cơ hay co giật cũng ít gặp sau khi dùng Propofol.

Rất ít trường hợp nhận thấy thay đổi màu sắc nước tiểu sau một thời gian dài dùng Propofol.

Một số ít người bệnh cảm thấy buồn nôn, ói, đau đầu hoặc sốt sau khi tỉnh mê.

#### **Những phản ứng khác cũng được ghi nhận sau khởi mê hoặc duy trì :**

Toàn thân : mỏi mệt, đau khắp người hay tứ chi, đau ngực, tăng tác dụng của thuốc, cứng cổ.

Tim mạch : rung nhĩ, phân ly nhĩ thất, bloc nhánh, nhịp đôi, rối loạn nhịp tim các loại, chảy máu... kể cả tim ngưng đập.

Hệ thần kinh trung ương : mệt mỏi, lo, lảng, kích động, ảo giác, có những giấc mơ bất thường, lú lẫn, mất ngủ, buồn ngủ...

Tiêu hóa : khô miệng, tiêu chảy, tăng bài tiết nước bọt, phì đại tuyến mang tai...

Huyết học : tăng bạch cầu, rối loạn đông máu...

Nơi tiêm : ngứa đỏ, thay đổi màu sắc...

Biến dưỡng : tăng kali huyết, tăng lipide huyết...

Cơ xương: đau cơ...

Hô hấp : cảm giác nóng, thở khó, thở nhanh, thiếu dưỡng khí, viêm thanh quản...

Da niêm : mắt đỏ, chảy nước mắt, da nổi mẩn, ngứa...

Niệu sinh dục : tiểu ít, bí tiểu...

Giác quan : cận viễn thị, nhìn đôi, đau tai, đau mắt, co giật nhãn cầu.

#### **Những phản ứng khác cũng được ghi nhận sau khi dùng Propofol ở sẵn sóc đặc biệt :**

Toàn thân : mỏi mệt, nhiễm trùng.

Tim mạch : giảm cung lượng tim, suy tim phải, nhanh thất.

Hệ thần kinh trung ương : tăng áp lực nội sọ, suy nghĩ bất thường.

Tiêu hóa : liệt ruột, rối loạn chức năng gan.

Biến dưỡng : BUN, creatinine tăng; thiếu nước, tăng đường huyết, tăng lipide huyết, tăng áp lực thẩm thấu.

Niệu sinh dục : suy chức năng thận.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

##### **Người bệnh trưởng thành :**

Khởi mê :

Hầu hết những người bệnh dưới 55 tuổi ; có ASA I, II cần khoảng từ 2 đến 2,5 mg/kg Propofol để khởi mê khi không có tiền mê hay được dùng benzodiazepines uống hay dùng thuốc giảm đau tiêm bắp. Khi khởi mê, nên tiêm Propofol ngắt quãng (khoảng 40 mg mỗi 10 giây), theo dõi sự đáp ứng của người bệnh cho đến khi đạt yêu cầu độ mê. Khi kết hợp với những thuốc ngủ, thuốc an thần, thuốc giảm đau tiêm tĩnh mạch hay tiền mê với benzodiazepine đều ảnh hưởng đến liều lượng Propofol dùng để khởi mê.

Duy trì :

Ở người lớn, có thể duy trì mê bằng cách tiêm tĩnh mạch ngắt quãng Propofol. Liều lượng thuốc tiêm hay truyền tùy thuộc vào sự đáp ứng của người bệnh.

Truyền liên tục :

Liều lượng thuốc Propofol truyền nên bắt đầu ngay khi vừa khởi mê để duy trì độ mê ổn định.

Liều lượng Propofol truyền cho người lớn thường từ 4 đến 12 mg/kg/giờ. Trong thời gian 10 tới 15 phút đầu sau khi khởi mê nên duy trì liều lượng thuốc cao để duy trì độ mê, nhưng khoảng 30 phút sau đó thường giảm bớt liều lượng xuống từ 30 đến 50%.

Tiêm ngắt quãng :

Duy trì độ mê ở người lớn, thường dùng liều 25 mg (2,5 ml) tới 50 mg (5 ml) mỗi lần tùy theo dấu hiệu lâm sàng mà thay đổi liều lượng thuốc dùng cho thích hợp.

An thần ở sẵn sóc đặc biệt :

Liều lượng Propofol dùng tùy theo tình trạng lâm sàng, sự đáp ứng của người bệnh cũng như lượng lipide máu. Đối với người lớn, được đặt nội khí quản thở máy, dùng Propofol với mục đích an thần nên bắt đầu với liều nhỏ truyền chậm để đạt hiệu quả mong muốn và tránh tai biến tụt huyết áp, cần duy trì liều nhỏ đạt hiệu quả để có thể theo dõi những dấu hiệu về thần kinh. Khi chấm dứt sử dụng Propofol nên thực hiện từ từ để tránh những tai biến do cai thuốc đột ngột hay cai thở máy (xem phần Thận trọng).

Propofol bắt đầu với liều 0,3 mg/kg/giờ (5 mg/kg/phút) ; vận tốc truyền sau đó duy trì từ 0,3 tới 0,6 mg/kg/phút cho tới khi đạt độ an toàn thích hợp. Tối thiểu phải sau 5 phút mới điều chỉnh liều lượng thuốc ; hầu hết người lớn liều lượng thuốc duy trì khoảng 0,3 tới 4 mg/kg/phút.

**Người già, suy nhược hay người bệnh thuộc ASA III, IV :**

Không được tiêm tĩnh mạch Propofol nhanh ở những người bệnh này; mà nên theo cách làm sau : (xem phần Chú ý).

Khởi mê :

Hầu hết người già yếu, nồng độ thuốc trong máu cao, độ thanh thải kém nên liều lượng thuốc Propofol thường dùng 1,5 mg/kg/phút (khoảng 20 mg mỗi 10 giây) và theo dõi sự đáp ứng của người bệnh.

Duy trì :

So với người trẻ, liều lượng thuốc Propofol dùng ở người già thấp hơn.

**Bệnh thần kinh sọ não :**

Để tránh tụt huyết áp nhiều và giảm áp lực tưới máu não, liều lượng thuốc Propofol truyền hay tiêm chậm tĩnh mạch vào khoảng 20 mg mỗi 10 giây thay vì dùng liều lượng lớn và tiêm nhanh. Khởi mê từ từ, theo dõi sự đáp ứng của người bệnh thường giảm được liều thuốc (1-2 mg/kg).

**Nhi khoa :**

Propofol không dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi.

Khởi mê :

Propofol phải được tiêm chậm và theo dõi dấu hiệu lâm sàng và sự đáp ứng của người bệnh,

liều lượng thuốc phải căn cứ vào trọng lượng của cơ thể bé. Trẻ em lớn hơn 8 tuổi thường dùng khoảng 2,5 mg/kg. Trẻ càng bé liều dùng càng cao hơn. Chưa có kinh nghiệm dùng cho trẻ em có tình trạng kém, ASA III, IV.

Duy trì :

Tình trạng mê được duy trì bằng cách tiêm Propofol tĩnh mạch ngắt quãng hay truyền liên tục ; tốc độ truyền thường từ 9 tới 15 mg/kg/giờ có thể duy trì được độ mê thích hợp.

An thần :

Propofol không dùng với mục đích an thần cho trẻ dưới 16 tuổi.

### **Cách dùng :**

Propofol được sản xuất để dùng cho mỗi một người bệnh riêng.

Lắc thật đều trước khi sử dụng.

Propofol có thể dùng trực tiếp từ lọ thuốc bằng thủy tinh hay có thể pha loãng trong dung dịch ngọt 5% (Dextrose 5%) trong chai bằng thủy tinh hay chai bằng nhựa. Độ pha loãng tối đa không vượt quá 1/5 (2 mg Propofol trong 1 ml).

Propofol không được dùng với những dụng cụ lọc vi trùng vì những dụng cụ này sẽ làm thay đổi vận tốc truyền hay có thể làm biến đổi nhũ tương dùng pha thuốc Propofol.

Những dung dịch Propofol pha loãng chỉ được thực hiện tức thời ngay khi sử dụng trong điều kiện vô trùng và chỉ dùng trong vòng 6 giờ. Khi muốn pha dung dịch Propofol, lượng Dextrose 5% được lấy ra khỏi chai và thay vào đó một thể tích Propofol tương ứng.

Những dụng cụ dùng với Propofol: ống tiêm, dây truyền dịch, chai lọ phải được vất bỏ tối đa 12 giờ sau vì dung dịch Propofol không chứa chất khử trùng nên có thể giúp vi trùng sinh sôi nhanh chóng (xem phần Chú ý).

Dung dịch Propofol có thể dùng với các phương pháp tiêm truyền khác nhau, nhưng nên dùng riêng lẻ để tránh dùng quá liều ; những dụng cụ đo đếm phải được điều chỉnh kiểm soát chu đáo. Khi dùng Propofol cho các người bệnh chụp cộng hưởng từ (MRI) cần kiểm tra dụng cụ theo dõi liều lượng thuốc.

Không nên dùng Propofol cùng với đường truyền máu hay huyết tương (xem phần Chú ý).

Propofol có thể pha với dung dịch lidocaine 0,5% hay 1% không chứa chất tá dược ngay trước khi sử dụng để làm giảm đau nơi tiêm (20 phần Propofol, một phần lidocaine). Propofol không được pha với bất cứ một loại thuốc nào trước khi tiêm.

Khi pha thuốc hay dịch truyền nào với Propofol cần để gần sát nhau.

Propofol có thể gắn vào ống ba đầu (ống chữ Y) để truyền khi dịch truyền tương hợp.

Propofol tương hợp với các dung dịch sau đây :

- Dung dịch Dextrose 5%, USP.
- Dung dịch Lactated Ringers, USP.
- Dung dịch Lactated Ringers trong Dextrose 5%, USP.
- Dung dịch Dextrose 5% trong Sodium Chloride 0,45%, USP.

- Dung dịch Dextrose 5% trong Sodium Chloride 0,2%, USP.
- Dung dịch Sodium Chloride 0,9%.

Những thuốc, dịch truyền tĩnh mạch cần kiểm tra độ trong và cần cẩn thận trước khi dùng.

Không nên dùng Propofol nếu dung dịch nhũ tương không thuần nhất.

Propofol không chứa chất bảo quản hay diệt trùng nên vi trùng sinh sản nhanh.

Khi pha trộn hay hút thuốc Propofol cần thực hiện một cách vô trùng và ngay khi bẻ ống thuốc Propofol, cũng như trong suốt thời gian truyền dùng thuốc Propofol.

### **QUÁ LIỀU**

Nếu quá liều xảy ra, phải ngưng truyền Propofol ngay lập tức ; quá liều Propofol thường gây chế ngự hô hấp - tuần hoàn. Chế ngự hô hấp phải thông khí nhân tạo với dưỡng khí. Chế ngự tuần hoàn xử trí bằng cách kê chân người bệnh cao, tăng tốc độ dịch truyền và dùng thuốc vận mạch hay thuốc chống cholinergic.

Liều lượng và vận tốc thuốc dùng tùy thuộc vào mỗi người bệnh, mức độ mê cần thiết, theo những yếu tố lâm sàng, thuốc tiền mê và phối hợp sử dụng cũng như tuổi tác, tình trạng suy yếu của người bệnh được đánh giá theo ASA.

Đối với một người bệnh, nồng độ Propofol trong máu tùy thuộc vào vận tốc thuốc truyền vào. Những hiệu quả không mong muốn như trụy hô hấp - tuần hoàn thường xảy ra do nồng độ thuốc trong máu cao kết quả của sự truyền nhanh hay dùng liều lượng cao. Nên tiêm thuốc theo những khoảng thời gian thích hợp (thường từ 3 đến 5 phút) để tránh thuốc quá liều. Cần thận trọng ở trẻ em. Cần phải dùng thêm thuốc giảm đau trong khi gây mê với Propofol. Trong những trường hợp mổ nhỏ (trên bề mặt cơ thể), có thể kết hợp Propofol với N<sub>2</sub>O nồng độ 60-70%. Với những phẫu thuật kích thích nhiều (ví dụ : phẫu thuật bụng) hay sự kết hợp với N<sub>2</sub>O không hiệu quả cần tăng liều lượng Propofol lên hay kết hợp thêm với thuốc giảm đau để đạt độ mê thích hợp.

Propofol có thể dùng với những thuốc thông thường trong gây mê như atropine, scopolamine, glycopyrrolate, diazepam, thuốc dẫn cơ phân cực hay không phân cực cũng như thuốc mê hô hấp hay thuốc tê.

### **BẢO QUẢN**

Propofol sẽ bị oxide hóa khi tiếp xúc với dưỡng khí vì vậy được đóng gói dưới áp lực Nitơ. Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 đến 30°C. Không cần đông lạnh

## **427. PROTAMINE SANOFI**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

Dung dịch tiêm 1000 AHU : lọ đa liều 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Protamine sulfate	1000 AHU*

\*AHU : Antiheparine unit

### **DƯỢC LỰC**

Chất đối kháng với héparine và fraxiparine.

### **CHỈ ĐỊNH**

Trung hòa ngay lập tức tác dụng chống đông của Heparine và Fraxiparine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Để đảm bảo việc trung hòa đủ hiệu lực, cần theo dõi thời gian thrombine. Thời gian này sẽ về bình thường khi heparine không còn trong máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Xuất huyết do quá liều protamine.
- Hạ áp.
- Chậm nhịp tim.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- 1 ml protamine trung hòa 1000 đơn vị heparine.
- 0,6 ml protamine (625 AHU) trung hòa khoảng 0,1 ml (2.500 đơn vị ICU AXa hay 1.025 IU AXa) fraxiparine. Tiêm tĩnh mạch chậm.

## **428.     PROTOLOC**

USV

c/o CT TNHH DP THIÊN THỂ

Viên nang chứa các vi hạt tan trong ruột 20 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Omeprazole	20 mg
Tá dược : mannitol, lactose, sucrose,	

hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulosephthalate.	
---	--

## **MÔ TẢ**

Omeprazole thuộc nhóm các hợp chất chống tiết thể hệ mới có tác dụng ngăn chặn tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ thống enzym  $H^+/K^+$  ATPase tại mặt tiết của tế bào thành dạ dày.

## **DƯỢC LỰC**

Omeprazole là một hợp chất chống tiết, không có tác dụng kháng phó giao cảm của chất đối kháng histamine  $H_2$ , nhưng có tác dụng ngăn chặn tiết acid dạ dày bằng cách ức chế đặc hiệu hệ thống enzym  $H^+/K^+$  ATPase tại mặt tiết của tế bào thành dạ dày. Do hệ thống này được xem như là bơm acid (protein) trong niêm mạc dạ dày, Omeprazole được mô tả như một chất ức chế bơm acid dạ dày, phong tỏa giai đoạn cuối cùng của sự sản xuất acid. Tác dụng này có liên quan đến liều dùng và dẫn đến ức chế cả sự tiết acid cơ bản lẫn sự tiết acid kích thích bất kể do tác nhân kích thích nào.

Hoạt tính chống tiết : Sau khi uống, tác dụng chống tiết bắt đầu xuất hiện trong vòng 1 giờ, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 2 giờ. Sự ức chế tiết còn vào khoảng 50% hiệu quả tối đa sau 24 giờ và thời gian ức chế kéo dài đến 72 giờ. Do đó tác dụng chống tiết tồn tại lâu hơn dù thời gian bán hủy ngắn, hiển nhiên do bởi sự liên kết kéo dài với enzym  $H^+/K^+$  ATPase ở thành dạ dày. Hiệu quả ức chế tiết acid của Omeprazole gia tăng sau khi dùng liên tục liều duy nhất mỗi ngày, liều dùng đạt đến bình ổn sau 6 ngày.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Protoloc chứa Omeprazole dưới dạng vi hạt tan trong ruột (vì Omeprazole bị phân hủy trong môi trường acid) nhằm mục đích là sự hấp thu Omeprazole chỉ bắt đầu sau khi các vi hạt này rời khỏi dạ dày. Thuốc được hấp thụ nhanh ; đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng từ 0,5 đến 3,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 30-40% ở liều 20-40 mg chủ yếu do bởi cơ chế chuyển hóa tiền hệ thống. Thời gian bán hủy trong huyết tương từ 0,5 đến 1 giờ và khoảng 95% liên kết với protein huyết tương. Phần lớn liều dùng (77%) được đào thải qua nước tiểu dưới dạng ít nhất 6 chất chuyển hóa.

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn loét tá tràng.

Điều trị ngắn hạn loét dạ dày và viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chưa có ghi nhận về chống chỉ định của Omeprazole.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Khi nghi ngờ loét dạ dày, nên loại trừ khả năng bệnh ác tính vì điều trị có thể làm giảm triệu chứng và gây trở ngại cho chẩn đoán.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cũng như tất cả các thuốc mới, không nên dùng Omeprazole trong thời kỳ mang thai và cho con bú trừ khi thật cần thiết. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ bằng chứng nào về nguy hại khi dùng Omeprazole trong thời kỳ mang thai và cho con bú và cũng không có bằng chứng nào về độc tính trên bào thai hay tác dụng gây quái thai.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Omeprazole có thể kéo dài quá trình thải trừ của diazepam, warfarin và phenytoin, những thuốc được chuyển hóa bởi oxy hóa ở gan. Nên theo dõi bệnh nhân dùng đồng thời với warfarin hoặc phenytoin, đôi khi cần phải giảm liều phenytoin hoặc warfarin. Không có tương tác nào được ghi nhận với propranolol hoặc theophylline. Có thể tương tác với các thuốc chuyển hóa qua hệ thống enzym cytochrome P<sub>450</sub>. Không tương tác với các thuốc trung hòa acid dùng đồng thời.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Omeprazole được dung nạp tốt. Buồn nôn, nhức đầu, tiêu chảy, táo bón và đầy hơi đã được ghi nhận nhưng rất hiếm. Phát ban ngoài da xảy ra ở một vài bệnh nhân. Những phản ứng này thường nhẹ và thoáng qua và không liên hệ nhất quán với điều trị.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Loét tá tràng, loét dạ dày và viêm thực quản do trào ngược :

Liều đề nghị là 20 mg, 1 lần mỗi ngày.

Ở bệnh nhân loét tá tràng, triệu chứng giảm nhanh chóng và lành bệnh trong vòng 2 tuần trong đa số trường hợp. Đối với những bệnh nhân không lành bệnh hoàn toàn sau đợt điều trị khởi đầu, thông thường bệnh sẽ khỏi trong 2 tuần điều trị thêm.

Ở bệnh nhân loét dạ dày và viêm thực quản do trào ngược, triệu chứng giảm nhanh chóng và lành bệnh trong vòng 4 tuần trong đa số trường hợp. Đối với những bệnh nhân không lành bệnh sau đợt điều trị khởi đầu, bệnh sẽ khỏi trong 4 tuần điều trị thêm.

Ở những bệnh nhân đề kháng với những thuốc khác, dùng 40 mg Omeprazole 1 lần mỗi ngày và bệnh sẽ khỏi, thường trong 4 tuần ở bệnh nhân loét tá tràng và trong 8 tuần ở bệnh nhân loét dạ dày và viêm thực quản do trào ngược.

Hội chứng Zollinger-Ellison :

Liều khởi đầu đề nghị là 60 mg Omeprazole, 1 lần mỗi ngày. Nên điều chỉnh liều dùng theo từng bệnh nhân và thời gian điều trị tùy theo biểu hiện lâm sàng. Ở bệnh nhân trầm trọng và không đáp ứng đầy đủ với những thuốc khác, bệnh được kiểm soát một cách hiệu quả và hơn 90% bệnh nhân duy trì ở liều 20-120 mg mỗi ngày. Với liều trên 80 mg, nên chia 2 lần mỗi ngày.

## **Liều lượng trong các trường hợp đặc biệt :**

- Bệnh nhân bị suy gan hay suy thận : Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc thận.
- Trẻ em : Chưa có khảo sát về tác dụng của Omeprazole ở trẻ em.
- Người già : Không cần điều chỉnh liều ở người già.



## QUÁ LIỀU

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của việc dùng quá liều ở người và cũng không thể đề nghị cụ thể về điều trị.

Liều uống một lần đến 360 mg vẫn được dung nạp tốt.

## 429. PROVIRONUM

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

Viên nén : hộp 25 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mesterolone	25 mg

### DƯỢC LỰC

Provironum làm cân bằng sự thiếu hụt tạo androgen. Sự tạo androgen bắt đầu giảm từ từ khi tuổi càng cao. Do đó, Provironum thích hợp dùng để điều trị tất cả các tình trạng gây ra do thiếu tạo androgen nội sinh. Ở liều điều trị được khuyến cáo, Provironum không làm giảm sự tạo tinh trùng. Provironum đặc biệt được gan dung nạp tốt.

### CHỈ ĐỊNH

Giảm hiệu năng ở tuổi trung niên và tuổi già :

Những than phiền do thiếu androgen, như giảm hiệu năng, dễ mệt, thiếu tập trung, giảm trí nhớ, rối loạn về khả năng (libido), dễ bị kích thích, rối loạn giấc ngủ, trạng thái trầm cảm, và những than phiền về rối loạn thần kinh thực vật, có thể được khắc phục hay cải thiện nhờ dùng Provironum.

Rối loạn khả năng :

Rối loạn khả năng do thiếu androgen sẽ hết khi dùng Provironum. Nếu có các yếu tố khác là nguyên nhân chính hay các yếu tố khác góp phần gây ra những rối loạn này, Provironum có thể được dùng để hỗ trợ cho các biện pháp điều trị khác.

Thiếu năng sinh dục :

Sự tăng trưởng, phát triển và chức năng của các cơ quan đích phụ thuộc androgen được kích thích bởi Provironum. Provironum khởi phát sự phát triển của các đặc tính nam giới thứ phát trong những trường hợp thiếu androgen trước tuổi dậy thì.

Provironum loại bỏ các triệu chứng do thiếu androgen trong những trường hợp mất chức năng sinh dục xảy ra ở tuổi sau dậy thì.

Vô sinh :

Sự giảm tinh trùng và giảm tiết của tế bào Leydig có thể là nguyên nhân của vô sinh. Khi dùng Provironum, số lượng và chất lượng của tinh trùng cũng như nồng độ fructose trong lúc xuất tinh có thể được cải thiện hay trở về bình thường, do đó làm tăng cơ hội có con.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Ung thư tiền liệt tuyến, tiền sử hoặc đang có u gan.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Androgens không thích hợp để làm tăng sự phát triển cơ ở người khoẻ mạnh hoặc để tăng cường khả năng thể lực.

Provironum chỉ dùng cho nam giới.

Nên đều đặn thăm khám dự phòng tiền liệt tuyến.

Trong một số hiếm trường hợp u gan lành tính, hoặc cực hiếm là ung thư gan mà một số trường hợp hợp lẽ lẽ quan sát được đã dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng đe dọa tính mạng sau khi dùng các chất nội tiết tố tương tự các chất có trong Provironum.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Phenobarbital làm tăng chuyển hóa của androgen ở gan, do đó tác dụng của androgen bị giảm đi hoặc thời gian tác dụng ngắn lại.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong một số trường hợp cá biệt, nếu xảy ra cương cứng thường xuyên hay kéo dài, nên giảm liều hoặc ngưng thuốc để tránh làm tổn thương dương vật.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nuốt nguyên viên thuốc với nước.

Ngoại trừ những trường hợp đặc biệt, liều lượng sau đây thường được khuyến cáo :

Giảm hiệu năng và rối loạn về khả năng :

Bắt đầu điều trị : 1 viên, 3 lần mỗi ngày. Sau khi đã đạt được sự cải thiện lâm sàng mong muốn có thể thử giảm liều.

Tiếp tục điều trị : 1 viên, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày. Tùy theo loại và độ nặng của các than phiền, liều điều trị tiếp theo có thể được hiệu chỉnh theo các nhu cầu của từng người bệnh. Nên điều trị liên tục trong khoảng thời gian nhiều tháng.

Thiếu năng sinh dục cần điều trị liên tục :

Để giúp phát triển các đặc tính nam giới thứ phát : 1-2 viên, 3 lần/ngày trong nhiều tháng.

Liều duy trì : 1 viên, 2-3 lần/ngày thường là đủ.

Vô sinh - nhằm cải thiện số lượng và chất lượng tinh trùng :

1 viên, 2-3 lần/ngày cho một chu kỳ sinh tinh trùng, ví dụ khoảng 90 ngày. Nếu cần thiết, có thể điều trị lại sau một khoảng thời gian vài tuần.

Để đạt được nồng độ fructose cao hơn trong lúc xuất tinh trong trường hợp thiếu năng tế bào Leydig sau dậy thì : 1 viên, 2 lần/ngày trong nhiều tháng.

## 430. PULVO 47 NÉOMYCINE

FOURNIER

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

bột dùng ngoài da : bình xịt 4 g.

THÀNH PHẦN

\* UC : lượng men đủ để phân giải 1 micromole hydro peroxyde trong 1 phút ở điều kiện thử nghiệm.

cho 100 g bột	
Catalase	2.10 <sup>7</sup> UC*
Neomycine sulfat	2.800.000 UI
Tá dược : magnesium stearate, lactose khan.	
Chất tạo lực đẩy : HFA 134a.	

### DƯỢC LỰC

Liệu pháp kháng sinh tại chỗ : neomycine phối hợp với catalase là chất có nguồn gốc sinh học có hoạt tính enzyme (oxy hóa khử).

Neomycine : kháng sinh diệt khuẩn thuộc họ aminoside.

Catalase (chiết từ gan ngựa) : can thiệp vào tiến trình oxy hóa ở mô và thúc đẩy quá trình tạo mô hạt trong tiến trình lành sẹo của vết thương.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Bột tự tiêu không gây bít vết thương.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị hỗ trợ tại chỗ các vết thương trong giai đoạn mô hạt, các vết loét da và các mảng mô hoại tử.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng với protein lạ (catalase của ngựa) hoặc với neomycine.
- Trẻ em dưới 2 tuổi do có nguy cơ neomycine xuyên thấm qua da gây độc trên tai.
- Có tổn thương vú ở phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ do đưa bé có nguy cơ hấp thu thuốc.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Nguy cơ dị ứng tăng lên trong một vài điều kiện sử dụng :

- dùng thuốc kéo dài trên 8 ngày,
- dùng thuốc dưới tình trạng bít kín (băng bó kín),

- dùng thuốc kết hợp với thuốc mỡ,
  - dùng thuốc trên những bệnh da mãn tính, eczema và viêm da chủ yếu do ứ dịch.
- Nếu xuất hiện phản ứng không dung nạp thuốc, phải ngừng điều trị và hỏi ý kiến bác sĩ.
- Khi sử dụng thuốc trên những thương tổn rộng, loét chân, và trong trường hợp dùng thuốc kéo dài, sẽ có nguy cơ là neomycine ngấm vào máu.
- Hiện tượng dị ứng thuốc xảy ra bất ngờ có thể ngăn cản việc dùng về sau một kháng sinh cùng họ sử dụng theo đường toàn thân.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng lâu dài sẽ có nguy cơ chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc nên phải hạn chế thời gian trị liệu : tối đa 8 ngày.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không khuyến dùng cho phụ nữ có thai.

Tránh dùng thuốc trong thời kỳ nuôi con bằng sữa mẹ, nhất là không nên dùng trên vú (trường hợp nhiễm trùng vú) do nguy cơ đưa bé nuốt phải thuốc.

Nói chung, trong khi có thai và đang nuôi con bú, trước khi dùng thuốc phải luôn luôn hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nguy cơ dị ứng với catalase của ngựa và/hoặc với neomycine, thường xảy ra bất ngờ :

- trong trường hợp dùng cho loét chân, xung quanh các vết loét,
- trong trường hợp dùng kéo dài,
- trong trường hợp dùng dưới dạng băng bó kín.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều lượng :

Dùng thuốc cho mỗi lần thay băng, điều trị không quá 8 ngày. Diện tích điều trị không được quá rộng.

Cách dùng :

Rửa sạch vết thương rồi thấm khô bằng một miếng gạc.

Lắc chai trước khi dùng.

Giữ chai thẳng đứng cách xa vết thương 20 cm.

Xịt thuốc thành một màng mỏng chỉ hơi nhìn thấy bằng cách ấn liên tiếp 3 hay 4 lần, mỗi lần ấn chỉ trong vài phần của một giây.

Băng các vết thương theo các phương pháp thông thường.

Các khuyến cáo quan trọng :

Cần làm khô vết thương trước khi xịt thuốc nhất là sau khi rửa với ammonium bậc bốn.

Việc giữ khoảng cách xa vết thương rất quan trọng để tránh cảm giác đau có thể có ngay khi đang xịt hoặc sau đó.

Trường hợp vết thương đau, xịt thuốc lên miếng gạc rồi đắp lên vết thương.

Không cần xịt thuốc quá nhiều vì lượng bột dư thừa không làm tiến trình lành sẹo nhanh hơn.

Thời gian điều trị :

Thời gian điều trị không được quá 8 ngày.

Trường hợp các tổn thương còn dai dẳng, phải hỏi ý kiến bác sĩ.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dạng chai phun xịt :

Tránh ánh nắng trực tiếp.

Không để ở nhiệt độ quá 50°C.

Không chọc thủng hay đốt chai ngay cả khi hết thuốc.

## **431. PYLOBACT**

RANBAXY

Mỗi bộ thuốc gồm 2 viên nang Omeprazole, 2 viên nén Tinidazole và 2 viên nén Clarithromycin :  
hộp 7 bộ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên nang	
Omeprazole	20 mg
(dưới dạng hạt bao tan trong ruột)	

cho 1 viên nén	
Tinidazole	500 mg

cho 1 viên nén	
Clarithromycin	250 mg

### **MÔ TẢ**

Pylobact là một bộ thuốc gồm omeprazole, clarithromycin và tinidazole với đúng liều của 3

thuốc này trong 1 gói và gồm 7 gói đủ cho liệu pháp điều trị 7 ngày, tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhân và bệnh nhân dễ dàng tuân thủ chế độ điều trị diệt trừ H. pylori trong bệnh lý loét dạ dày tá tràng.

Omeprazole là một chất ức chế bơm proton. Nó ngăn cản sự tiết acid dạ dày. Nó được dùng trong điều trị bệnh lý loét dạ dày tá tràng và bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản. Cấu tạo hóa học của omeprazole là 5-methoxy-2-[4 methoxy-3,5 dimethyl-2 pyridinyl methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole. Công thức phân tử là  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , khối lượng phân tử là 345,4.

Tinidazole là một chất thuộc nhóm nitroimidazole có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn kỵ khí, các động vật nguyên sinh và vi khuẩn H. pylori. Cấu tạo hóa học của tinidazole là 1-[2-(Ethyl sulfonyl) ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole. Công thức phân tử là  $C_8H_{13}N_3O_4S$ , khối lượng phân tử là 247,30.

Clarithromycin là 1 kháng sinh thuộc nhóm macrolide, có tác dụng diệt khuẩn đối với nhiều vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gr(+), Gr(-), bao gồm cả H. pylori. Cấu tạo hóa học của clarithromycin là (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 13R)-3-(2,6-dideoxy-3-C-30- dimethyl-a-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12- hexamethyl-9-oxo-5-(3,4,6-trideoxy-3-dimethylamino-b-D-xylo-hexopyranosyloxyl) pentadecan -13-olide-6-O-methylerythromycin. Công thức phân tử là  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ . Khối lượng phân tử là 748,0.

## **DƯỢC LỰC**

### **Cơ sở y học :**

Vai trò của H. pylori (xoắn khuẩn, trùng roi, vi khuẩn Gram-) được coi là nguyên nhân sinh bệnh chính trong bệnh lý loét dạ dày tá tràng. Tỷ lệ của H. pylori ở những bệnh nhân loét dạ dày tá tràng từ 80-100%. Sự diệt trừ H. pylori sẽ thúc đẩy tiến trình lành ổ loét, giảm tỷ lệ biến chứng và tái phát từ 70-80% xuống còn 5-10%.

Có nhiều liệu pháp điều trị bao gồm đơn liệu pháp, liệu pháp dùng 2 thuốc và liệu pháp dùng 3 thuốc đã được nghiên cứu để diệt trừ H. pylori. Các kháng histamin thông thường, các kháng thụ thể không ức chế hoặc diệt được H. pylori và có tỷ lệ tái phát loét cao. Liệu pháp 1 thuốc với hợp chất bismuth hay một kháng sinh dùng diệt trừ H. pylori không được ủng hộ do tỷ lệ diệt trừ H.pylori thấp và có nguy cơ kháng thuốc. Liệu pháp 2 thuốc với muối bismuth và 1 kháng sinh chỉ diệt trừ được H. pylori trong 50% trường hợp. Liệu pháp 2 thuốc với 1 chất ức chế bơm proton và 1 kháng sinh cũng thất bại trong điều trị nhiễm H. pylori ở 30% bệnh nhân.

Trong các công thức điều trị 3 thuốc có thể sử dụng được (ví dụ muối bismuth hay ức chế bơm proton + kháng sinh + nitro-imidazole), công thức 3 thuốc với omeprazole, clarithromycin và tinidazole cho kết quả tốt nhất. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy liệu pháp 3 thuốc với 3 thuốc này là lý tưởng vì tỷ lệ sạch khuẩn đối với H. pylori cao (90-100%). Những thuận lợi khác của bộ thuốc phối hợp này là thời gian điều trị ngắn (1 tuần), dung nạp tốt và bệnh nhân dễ tuân thủ điều trị. Clarithromycin là một macrolide mới với khả năng diệt H. pylori rất tốt cả in vitro và in vivo. Nồng độ ức chế tối thiểu của clarithromycin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là 14-

hydroxy clarithromycin lần lượt là 0,03 mg/ml và 0,06 mg/ml đối với H. pylori. Clarithromycin là kháng sinh cho tỷ lệ diệt H. pylori cao nhất so với các kháng sinh khác khi dùng đơn độc.

Omeprazole giúp tạo ra một môi trường thuận lợi hơn cho hoạt động kháng khuẩn. Nó ức chế sự tăng trưởng của H. pylori. Sử dụng đồng thời clarithromycin và omeprazole cho thấy có sự thay đổi thuận lợi về các đặc tính dược động học của cả 2 thuốc. Tỷ lệ sạch khuẩn đối với H. pylori sẽ gia tăng đáng kể khi phối hợp thêm một nitro-imidazole. Tinidazole có thời gian bán hủy kéo dài và dung nạp tốt. Do đó, phối hợp omeprazole với kháng sinh sẽ làm giảm triệu chứng và lành ổ loét nhanh nhất.

Bộ thuốc được thiết kế cho bệnh nhân thuận lợi trong việc sử dụng cả 3 thuốc theo chế độ điều trị, và vì vậy bệnh nhân sẽ dễ tuân thủ điều trị hơn. Sự tuân thủ tốt của bệnh nhân khi điều trị sẽ đảm bảo sự diệt trừ H. pylori và ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc của H. pylori.

#### **Cơ chế tác dụng :**

Omeprazole ức chế sự tiết acid của dạ dày thông qua ức chế đặc hiệu hệ thống  $H^+/K^+$  ATPase ở bề mặt chế tiết của tế bào thành dạ dày. Omeprazole ức chế cả sự chế tiết dạ dày căn bản và khi bị kích thích. Sau khi uống, tác dụng ức chế tiết acid của omeprazole xảy ra trong vòng 1 giờ. Thời gian ức chế kéo dài 24 giờ. Sau khi lặp lại liều 20 mg omeprazole/ngày thì lượng acid dạ dày trong 24 giờ giảm đi 97%.

Tinidazole gây cản trở quá trình tổng hợp DNA. Nhóm 5-nitro chuyển sang chất trung gian có hoạt tính ức chế sự tổng hợp DNA và làm mất cấu trúc xoắn của DNA.

Clarithromycin gắn vào tiểu đơn vị ribosom 50s của đơn vị ribosom 70s của vi khuẩn nhạy cảm, do đó sẽ ức chế sự tổng hợp protein phụ thuộc RNA của vi khuẩn.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tất cả 3 thuốc trong bộ thuốc đều được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Omeprazole được hấp thu nhanh với độ khả dụng sinh học tuyệt đối khoảng 40%. Sự hấp thu của omeprazole không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Omeprazole ưu tiên tập trung trong tế bào thành của dạ dày. Omeprazole được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thời gian bán hủy thải trừ trong huyết tương từ 30 phút đến 1 giờ. Thuốc được bài tiết qua nước tiểu khoảng 80%.

Clarithromycin được phân bố rộng rãi vào trong các mô bao gồm cả niêm mạc dạ dày tá tràng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống 250 mg clarithromycin lần lượt là 0,6 mg/ml đối với clarithromycin và 0,7 mg/ml đối với chất chuyển hóa hoạt động cơ bản của nó, 14-hydroxy clarithromycin. Clarithromycin được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thời gian bán hủy thải trừ trong huyết tương khoảng 3-4 giờ. Khoảng 20% được bài tiết dưới dạng không đổi và 15% dưới dạng 14-hydroxy clarithromycin qua thận.

Uống đồng thời clarithromycin và omeprazole cho thấy có sự thay đổi thuận lợi về các đặc tính dược động học của clarithromycin. Khi dùng chung clarithromycin với omeprazole,  $C_{max}$  trung bình lớn hơn 10%  $C_{min}$  trung bình lớn hơn 27% và AUC trung bình lớn hơn 15% so với khi chỉ dùng đơn thuần clarithromycin. Nồng độ của clarithromycin trong mô dạ dày và chất nhầy cũng

gia tăng khi dùng đồng thời clarithromycin và omeprazole.

Độ khả dụng sinh học của tinidazole là 100%. Thời gian bán hủy thải trừ trong huyết tương là 12-14 giờ. Thuốc được phân bố nhanh vào trong các mô cơ thể. Tinidazole bài tiết ra trong mật với nồng độ nhỏ hơn 50% nồng độ của tinidazole trong huyết thanh. Khoảng 25% liều được bài tiết dưới dạng nguyên thủy qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu khoảng 12%. Tinidazole còn được bài tiết một phần qua phân.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Hiệu quả lâm sàng của liệu pháp phối hợp gồm omeprazole, tinidazole và clarithromycin đã được công nhận trong nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Gần đây, Bazzoli và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ diệt *H. pylori* là 93-100% ở những bệnh nhân dùng liệu pháp phối hợp omeprazole (20 mg), clarithromycin (250 mg) và tinidazole (500 mg) trong các thử nghiệm lâm sàng.

Liệu pháp cho thấy kết quả dung nạp tốt và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân đạt hơn 90% trong các thử nghiệm này.

Jaup và Norrby (1996) thực hiện một nghiên cứu trên 116 bệnh nhân để xác định hiệu quả và tính dung nạp của liệu pháp điều trị mới, liều thấp và ngắn hạn bằng 3 thuốc trong diệt trừ *H. pylori*. Bệnh nhân được điều trị trong thời gian 1 tuần với omeprazole 20 mg 2 lần/ngày, clarithromycin 250 mg 2 lần/ngày và tinidazole 500 mg 2 lần/ngày. 4 tuần sau khi ngưng điều trị, sự diệt trừ *H. pylori* được đánh giá bằng urease test nhanh và làm mô học. Tỷ lệ sạch khuẩn là 93%. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân loét dạ dày tá tràng tiến triển cho thấy có sự lành ổ loét hoàn toàn mặc dù không điều trị thêm. Sự dung nạp thuốc và khả năng chấp nhận thuốc là rất tốt. Moayyedi và cộng sự (1995) đã tiến hành một nghiên cứu để đánh giá hiệu quả điều trị trong thời gian một tuần với omeprazole, clarithromycin và tinidazole trên 157 bệnh nhân. Trong pha 1 bệnh nhân được dùng 20 mg omeprazole, 250 mg clarithromycin và 500 mg tinidazole 2 lần/ngày trong 1 tuần. Trong pha 2 tất cả bệnh nhân được dùng 250 mg clarithromycin và 500 mg tinidazole 2 lần/ngày trong 1 tuần. Ngoài ra, các bệnh nhân còn được dùng ngẫu nhiên hoặc là 20 mg omeprazole 2 lần/ngày, hoặc là omeprazole 1 lần/ngày hoặc là không dùng omeprazole. Tỷ lệ sạch khuẩn *H. pylori* được ghi nhận trong pha 1 và pha 2 ở những bệnh nhân có dùng omeprazole một hoặc 2 lần/ngày là 88% ; những bệnh nhân không dùng omeprazole trong pha 2 thì tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* chỉ có 63%. Trong nhóm sử dụng omeprazole có 22 bệnh nhân mang chủng vi khuẩn đề kháng với metronidazole. Do đó, từ nghiên cứu này có thể kết luận là omeprazole, clarithromycin và tinidazole có hiệu quả trong diệt trừ *H. pylori*.

### **Tính sinh ung thư/ sinh đột biến :**

Không tìm thấy khả năng gây đột biến của omeprazole và clarithromycin trong các thử nghiệm khác nhau về tính sinh đột biến. Tinidazole được báo cáo là có khả năng gây đột biến và gây ung thư trong các thử nghiệm trên súc vật.

Sự phát triển của các khối u ung thư ở chuột cống của Omeprazole do tăng nồng độ gastrin



trong máu đã được ghi nhận.

**Trong thời gian có thai và cho con bú :**

Clarithromycin, omeprazole và tinidazole : Các nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ chưa được tiến hành đầy đủ ở người. Tuy nhiên các nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc có gây độc cho mẹ và bào thai.

**CHỈ ĐỊNH**

Pylobact được chỉ định để diệt trừ H. pylori trong viêm dạ dày mãn tiến triển, loét dạ dày và tá tràng.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không sử dụng bộ thuốc này ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với omeprazole, clarithromycin hay tinidazole. Bộ thuốc này cũng chống chỉ định ở những phụ nữ có thai và bệnh nhân có rối loạn tạo máu. Sử dụng đồng thời với các thuốc nhóm ergo cũng là một chống chỉ định.

**THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Tổng quát :**

Bệnh nhân đang dùng bộ thuốc này không nên uống nước giải khát có cồn vì tinidazole có thể gây ra các tương tác dạng disulfiram với rượu.

Sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy gan hay suy thận.

Chú ý để chẩn đoán tình trạng viêm đại tràng giả ở những bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng thuốc kháng sinh.

Tránh dùng thuốc ở những bệnh nhân có rối loạn thần kinh thực thể.

**Cảnh giác :**

Không dùng thuốc ở những bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương ác tính ở dạ dày vì omeprazole có thể che giấu triệu chứng và làm chậm trễ chẩn đoán.

Không nên dùng clarithromycin ở những bệnh nhân đang điều trị với terfenadine hay astemizole, sử dụng đồng thời có thể làm gia tăng nồng độ của các kháng histamin này trong máu, điều này có thể làm cho khoảng thời gian QT kéo dài hay gây ra rối loạn nhịp tim.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Theophylline : Sử dụng đồng thời với clarithromycin sẽ làm gia tăng nồng độ theophylline. Do đó, cần phải theo dõi nồng độ của theophylline.

- Terfenadine : Sử dụng đồng thời với clarithromycin sẽ làm gia tăng nồng độ của terfenadine, điều này sẽ làm cho khoảng QT kéo dài hay gây ra rối loạn nhịp tim.

- Thuốc chống đông đường uống : Sử dụng đồng thời với clarithromycin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống như warfarin. Do đó cần phải theo dõi thời gian prothrombin của bệnh nhân.

- Carbamazepine, cyclosporine, phenytoin, disopyramide, lovastatin, valproate, cisapride, pimozide, astemizole, digoxin : Nồng độ của các thuốc này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với clarithromycin.

- Ketoconazole, ampicillin, và các muối sắt : Do tính ức chế tiết acid rất mạnh, omeprazole có thể gây trở ngại cho việc hấp thu các thuốc này.

- Phenytoin, diazepam, warfarin : Omeprazole làm chậm trễ sự bài tiết của thuốc này.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các thành phần của bộ thuốc được ghi nhận là dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các tác dụng ngoại ý thường là nhẹ và thoáng qua.

Tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa gồm buồn nôn, nôn, khó chịu trong dạ dày, bất thường về vị giác, chán ăn, táo bón, đầy hơi và có thể gây tăng thoáng qua các men gan.

Phản ứng quá mẫn, ngứa, phát ban, nổi mề đay được ghi nhận với các tác nhân riêng rẽ. Nhức đầu, hoa mắt chóng mặt, mệt, lú lẫn có thể xảy ra trong một vài trường hợp. Tinidazole có thể gây ra giảm bạch cầu thoáng qua.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Pylobact được sản xuất để cung cấp đúng liều omeprazole, clarithromycin và tinidazole. Một gói dùng cho một ngày gồm có 2 viên nang omeprazole (20 mg), 2 viên nén clarithromycin (250 mg) và 2 viên nén tinidazole (500 mg). Một gói dùng cho một ngày điều trị.

Với dạng đóng gói đặc biệt này, bệnh nhân sẽ uống 1 viên nang omeprazole, 1 viên nén clarithromycin và 1 viên nén tinidazole vào buổi sáng và uống thêm 1 lần tương tự vào buổi chiều tối.

Mỗi hộp thuốc có 7 gói vì thời gian điều trị hoàn tất là 1 tuần.

Tiếp tục điều trị : Omeprazole 20 mg, 2 lần/ngày hay lansoprazole 30 mg, 1 lần/ngày trong 3 tuần.

### **BẢO QUẢN**

Giữ ở nhiệt độ dưới 25°C, tránh ánh sáng.

## **THUỐC VẦN Q-R**

### **432. QUAMATEL**

#### **GEDEON RICHTER**

**viên bao phim 20 mg** : vỉ 14 viên, hộp 2 vỉ.

**viên bao phim 40 mg** : vỉ 14 viên, hộp 1 vỉ.

**bột pha tiêm 20 mg** : hộp 5 lọ bột đông khô + 5 ống dung môi 5 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Famotidine	20 mg

cho 1 viên	
Famotidine	40 mg

cho 1 lọ	
Famotidine	20 mg
Ống dung môi : dung dịch NaCl 0,9%	5 ml

**DƯỢC LỰC**

Famotidine làm giảm tiết dịch vị do bị kích thích và dịch vị cơ bản bằng cách đối kháng với histamin tại thụ thể H<sub>2</sub> ở các tế bào vách trong niêm mạc dạ dày.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dùng thức ăn hay các thuốc kháng acid đồng thời không có ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Khi uống, tác dụng phát triển sau 1 giờ và kéo dài 10-12 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch tác dụng tối đa phát triển trong vòng 30 phút.

Sinh khả dụng của famotidin là 40-50%, thời gian bán thải là 2,3-3,5 giờ ; nhưng nếu độ thanh thải creatinin là 10 ml/phút, thì thời gian bán thải có thể kéo dài tới 20 giờ ; 30-35% liều uống và 65-70% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua thận dưới dạng không chuyển hóa.

**CHỈ ĐỊNH**

Loét dạ dày và loét tá tràng, trào ngược dạ dày - thực quản và các tình trạng tăng tiết khác (ví dụ hội chứng Zollinger-Ellison).

Dự phòng tái phát loét, dự phòng hít acid trong gây mê (hội chứng Mendelson).

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất, mang thai, thời kỳ cho con bú.

Chống chỉ định với trẻ em vì thiếu các kinh nghiệm cho lứa tuổi này.

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trước khi khởi đầu dùng famotidine, phải loại trừ u ác tính. Ở người bệnh tổn thương gan, nên

giảm liều.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Famotidine không ảnh hưởng đến hệ enzyme cytochrome P-450, do đó thuốc không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ này. Do famotidine làm tăng pH dạ dày, nên sự hấp thu ketoconazole có thể giảm nếu dùng đồng thời.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm gặp thân nhiệt cao, nhức đầu, mệt mỏi, tiêu chảy hoặc táo bón, dị ứng, loạn nhịp tim, vàng da ứ mật, tăng transaminase huyết tương, biếng ăn, nôn, buồn nôn, khô miệng. Rất hiếm khi mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đau cơ, đau khớp, rối loạn tâm thần nhất thời, co thắt phế quản, rụng tóc, trứng cá, ngứa, da khô, ù tai, thay đổi vị giác.

Có thể kích ứng thoáng qua tại chỗ tiêm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Viên nén :**

Loét dạ dày và tá tràng :

40 mg một lần/ngày lúc đi ngủ, hoặc 20 mg mỗi lần, uống 2 lần/ngày (vào buổi sáng và buổi tối).

Thời gian điều trị là 4-8 tuần.

Dự phòng tái phát :

Uống 20 mg một lần/ngày, lúc đi ngủ tối.

Trào ngược dạ dày - thực quản :

Mỗi lần uống 20 mg, 2 lần/ngày (vào buổi sáng và buổi tối) trong 6 tuần, nếu có thêm viêm thực quản uống 20-40 mg mỗi lần, dùng 2 lần/ngày và kéo dài trong 12 tuần.

Hội chứng Zollinger- Ellison :

Liều lượng tùy theo từng cá thể, thông thường liều khởi đầu là cứ mỗi 6 giờ thì uống một lần 20 mg.

Dùng liên tục theo đòi hỏi lâm sàng.

Trong gây mê để dự phòng chứng hít acid :

Uống 40 mg vào buổi tối trước ngày phẫu thuật hay vào buổi sáng của ngày phẫu thuật.

#### **Thuốc tiêm :**

Chỉ dùng trong các trường hợp trầm trọng, hoặc khi người bệnh không thể uống.

Liều thông thường là mỗi lần 20 mg, tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày (mỗi 12 giờ tiêm một lần).

Hội chứng Zollinger- Ellison :

Liều khởi đầu là 20 mg tiêm tĩnh mạch, mỗi 6 giờ tiêm một lần, sau đó liều lượng tùy thuộc vào lượng acid tiết ra và tình trạng lâm sàng của người bệnh.

Trong gây mê dự phòng chứng hít acid :

Tiêm tĩnh mạch 20 mg vào buổi sáng trong ngày phẫu thuật hay tối thiểu là 2 giờ trước khi phẫu thuật.

Liều tiêm tĩnh mạch đơn không thể cao hơn 20 mg. Trong trường hợp tiêm tĩnh mạch, nên pha thuốc trong 5-10 ml dung dịch nước muối sinh lý (ống dung môi), sau đó tiêm chậm (tối thiểu là trong 2 phút). Nếu truyền dịch, nên pha thuốc trong 100 ml dung dịch glucose 5% và truyền trong 15-30 phút. Chỉ pha dung dịch ngay trước khi dùng. Chỉ dùng dung dịch không màu và trong. Dung dịch đã pha sẽ bền trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ 25°C.

**Trong suy thận :**

Nếu độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút (creatinine huyết tương > 3 mg/100 ml), thì liều hàng ngày nên giảm xuống 20 mg hoặc kéo dài khoảng thời gian giữa các liều lên 36-48 giờ với cả viên nén và thuốc tiêm.

**QUÁ LIỀU**

Rửa dạ dày, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

**BẢO QUẢN**

Viên nén bao phim :

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm :

Bảo quản ở nhiệt độ 15-25°C, tránh ánh sáng.

**433. RABIPUR**

CHIRON VACCINES

c/o HONG LAN PHARMA

Bột pha tiêm  $\geq 2,5$  UI : lọ pha 1 liều 1 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 liều	
Virus bệnh dại đã được bất hoạt	$\geq 2,5$ UI

**MÔ TẢ**

Mỗi lọ chứa bột đông khô là virus bệnh dại đã được bất hoạt, cấy trên tế bào nguyên bào sợi của gà con, cấy  $\geq 2,5$  UI và ổn định, dùng để pha 1 liều miễn dịch (1 ml).

Các kháng sinh neomycin, chlortetracycline và amphotericin B sử dụng trong quá trình nhân giống tế bào được loại đi sau đó và chỉ hiện diện trong thành phẩm ở dạng vết.

Vaccin dại Rabipur đã được Viện Paul-Ehrlich, thuộc Hiệp hội Huyết thanh và Vaccin ở Đức, công nhận.

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị sau khi có tiếp xúc với động vật nghi dại.

Dự phòng bệnh dại.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiêm chủng để điều trị sau khi đã có tiếp xúc với động vật nghi dại : Vì đây là bệnh gây tử vong, do đó bất cứ người nào sau khi có tiếp xúc với động vật nghi dại đều phải được tiêm chủng (xem Bảng 1). Trong trường hợp này không có chống chỉ định.

Dự phòng bệnh dại : Nên hoãn lại việc tiêm chủng với mục đích dự phòng ở phụ nữ có thai, người bệnh, đang trong thời kỳ phục hồi sức khỏe sau bệnh hay nghi là đang trong tình trạng ủ bệnh.

Không dùng Rabipur với mục đích dự phòng cho người đã biết rằng sẽ bị dị ứng nặng với vaccin này.

Nếu đã có chống chỉ định, nên cân nhắc việc tiêm chủng dự phòng với nguy cơ bị nhiễm. Nếu cần, có thể vẫn tiêm chủng được nhưng phải thận trọng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú : Không có trường hợp nào gây tổn hại đến mẹ và con có liên quan đến việc tiêm chủng trong thời gian mang thai. Trong thời kỳ cho con bú, không có lý do nào để cho rằng việc tiêm chủng cho mẹ có thể ảnh hưởng đến con.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ở bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, hiệu quả của việc tiêm chủng có thể bị hạn chế. Trong trường hợp này, nên tăng liều khởi đầu của vaccin lên gấp đôi hay gấp ba. Tránh dùng thuốc ức chế miễn dịch sau khi tiêm chủng.

Không dùng globulin miễn dịch bệnh dại hay huyết thanh miễn dịch bệnh dại quá liều khuyến cáo, nếu không nó có thể ảnh hưởng đến việc hình thành kháng thể trong quá trình tiêm chủng. Không có giới hạn về thời gian giữa việc tiêm chủng bệnh dại với các tiêm chủng khác.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra phản ứng nhẹ tại chỗ tiêm, như đau, ửng đỏ hay sưng. Đôi khi phản ứng có thể nặng hơn và sốt cao quá 38°C, sưng hạch bạch huyết, đau khớp và khó chịu đường tiêu hóa. Hãn hữu có thể gây nhức đầu, mệt mỏi và phản ứng dị ứng ; tuy nhiên, chỉ cần điều trị trong những trường hợp ngoại lệ. Một số trường hợp cá biệt được ghi nhận có gây ảnh hưởng lên thần kinh như dị cảm, đau thần kinh, liệt nhẹ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em được tiêm chủng cùng một liều như nhau. Mỗi liều là 1 ml.

Điều trị sau khi có tiếp xúc với động vật nghi dại : Phải tiêm chủng ngay lập tức. Một đợt điều trị bao gồm 6 mũi tiêm (cho người lớn và trẻ em) : mỗi lần tiêm 1 liều vào các ngày 0, 3, 7, 14, 30 và 90. Quy định của Tổ chức Y tế Thế giới về mũi tiêm ở ngày thứ 90 là không bắt buộc.

Bệnh nhân có vết thương gây bởi thú nuôi hay thú hoang đã bị dại hay nghi dại, hay phần niêm mạc hay vết thương da có tiếp xúc với nước bọt của những động vật này (xem Bảng 1), cần phải tiêm thêm một liều globulin miễn dịch bệnh dại (nguồn gốc người) với liều 20 UI/kg, hay huyết

thanh miễn dịch bệnh dại (nguồn gốc động vật) với liều 40 UI/kg, tiêm đồng thời với liều thứ nhất của vaccin, nhưng tiêm ở vị trí khác (xem Bảng 1).

Dự phòng bệnh dại : Rabipur có thể được dùng để dự phòng bệnh dại ở mọi nhóm tuổi. Việc tiêm chủng dự phòng có thể áp dụng cho nhân viên trong ngành thú y, nhân viên nuôi thú, người đi săn, nhân viên làm việc trong phòng xét nghiệm bệnh dại hay những đối tượng tương tự.

Một đợt dự phòng gồm 1 liều vào những ngày 0, 28 và 56 hay trong trường hợp khẩn cấp hơn, vào các ngày 0, 7 và 21.

Tiêm chủng tăng cường : Những bệnh nhân đã được chủng ngừa bệnh dại có thể tiêm chủng tăng cường, được nêu rõ ở Bảng 2. Những người chưa từng được tiêm chủng hay tiêm chủng không đầy đủ, xem hướng dẫn ở Bảng 3.

Lựa chọn giữa phác đồ B hay C (Bảng 3), Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo một phác đồ được rút ngắn gồm 2 liều vào ngày 0, sau đó 1 liều vào ngày 7 và 1 liều vào ngày 21.

Việc tiêm chủng phải được ghi vào sổ tiêm chủng và thực hiện bởi nhân viên y tế. Việc dự phòng chỉ có hiệu lực tốt khi phải tiêm chủng đầy đủ và đúng lịch.

Globulin miễn dịch hay huyết thanh miễn dịch dùng chung với vaccin phải được báo cáo và ghi vào sổ tiêm chủng.

Bảng 1. Chọn lựa phác đồ tiêm chủng tùy theo mức độ nặng		
Mức độ nặng	Tình trạng của động vật	Phác đồ chọn lựa
Có tiếp xúc, nhưng không với nước bọt động vật. Da bệnh nhân không trầy xước trước và trong thời gian có tiếp xúc	Động vật bị dại	Không cần tiêm chủng
		Nếu sợ có nguy cơ vào những lần tiếp xúc sau, tiêm chủng theo phác đồ A (xem Bảng 3)
		Trường hợp có nghi ngờ, tiêm chủng theo phác đồ B (xem Bảng 3)
Da có tiếp xúc với nước bọt động vật, hay da bị trầy xước nhẹ trong khi tiếp xúc do bị trầy xước, cắn ngoài da (ngoại trừ ở đầu, cổ, vai, thắt lưng, tay, bàn	Động vật nghi bị dại* và có thể đem xét	Tiêm chủng ngay theo phác đồ B, nếu cần có thể áp dụng biện pháp điều trị đồng thời khác** theo phác đồ C (xem

tay)	nhịệm được	Bảng 3) Nếu kết quả xét nghiệm động vật không bị bệnh, nên tiếp tục phác đồ A
	Động vật bị đại là thú hoang hay không thể đem đi xét nghiệm	Dùng ngay biện pháp điều trị đồng thời** theo phác đồ C
Niêm mạc của bệnh nhân tiếp xúc với nước bọt của thú, hay bị cắn, nhất là ở đầu, cổ, vai, thắt lưng, tay, bàn tay	Động vật nghi bị đại* hay đã bị đại	Dùng ngay biện pháp điều trị đồng thời** theo phác đồ C
		Nếu kết quả xét nghiệm động vật không bị bệnh, nên tiếp tục phác đồ A

\* Bất kỳ động vật nào ở trong vùng có dịch bệnh đại đều được xem là có bệnh. Ngay cả xác động vật cũng có thể truyền bệnh.

\*\* Dùng đồng thời vaccin và globulin miễn dịch hay huyết thanh miễn dịch.

Bảng 2. Phác đồ tiêm chủng cho người đã được tiêm chủng đầy đủ trước đó	
Tiêm chủng trước đó (theo phác đồ A đến C) sử dụng vaccin đại với hàm lượng $\geq 2,5$ UI/liều, tính từ ngày có tiếp xúc với động vật trở về trước:	Phác đồ tiêm chủng
< 1 năm	Tiêm chủng 1 lần: ngày 0 (chủng lần 2: ngày 3)*
1-5 năm	Tiêm chủng 2 lần: ngày 0 và 3 (chủng lần 3: ngày 7)*
> 5 năm	Tiêm chủng trở lại đầy đủ theo phác đồ B hay C (tùy



	theo mức độ nặng)
--	-------------------

\* Trường hợp có nguy cơ cao (xem Bảng 1)

Bảng 3. Phác đồ tiêm chủng dành cho bệnh nhân chưa từng được tiêm chủng đại hay tiêm chủng đại chưa đầy đủ			
Chủng ngừa đại trước đó	Phác đồ A: trước khi có tiếp xúc Dự phòng	Phác đồ B: sau khi có tiếp xúc Điều trị	Phác đồ C: sau khi có tiếp xúc Điều trị đồng thời
Chưa từng tiêm chủng đại hay tiêm chủng không đầy đủ	Rabipur ngày 0, 28, 56 và 1 năm sau hay 1 liều vào ngày 0, 7, 21 và 1 năm sau	Rabipur IM 1 liều ngày 0, 3, 7, 14, 30 và (không bắt buộc) 90	Điều trị như phác đồ B, cộng thêm 20UI/kg globulin miễn dịch hay 40UI/kg huyết thanh miễn dịch, 1 liều cùng lúc với lần tiêm chủng Rabipur đầu tiên
	Tiêm chủng tăng cường: 1 lần tiêm chủng mỗi 2-5 năm	Tiêm chủng tăng cường: 1 lần tiêm chủng mỗi 2-5 năm	Tiêm chủng tăng cường: 1 lần tiêm chủng mỗi 2-5 năm

**Cách dùng :**

Vaccin khô được pha với dung môi kèm theo ngay trước khi tiêm, lắc nhẹ để hòa tan.

Tiêm IM vào cơ delta, đối với trẻ nhỏ thì có thể tiêm vào mặt trước đùi.

Nếu cần phải tiêm liều gấp đôi hay gấp 3 (xem Tương tác thuốc), tiêm mỗi liều vào 1 vị trí khác nhau.

Không tiêm IV.

Nếu vô ý tiêm IV có thể gây phản ứng nặng, như sốc.

Cấp cứu : Adrenaline, corticoid liều cao, thay thế máu, thở oxy.

Vaccin phải đạt những tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới và phải không có chí nhiệt tố. Trong

đa số trường hợp, vào lần tiêm chủng thứ 3, lượng kháng thể đã đạt đến nồng độ đủ để dự phòng bệnh dại.

Lượng kháng thể giảm dần theo thời gian, do đó một số trường hợp phải tiêm chủng tăng cường để đạt được hiệu quả miễn dịch tốt.

**Lưu ý:** Đối với những người đã có tiếp xúc với động vật nghi bị dại, các bước sau đây là quan trọng :

Điều trị vết thương ngay lập tức : để loại virus dại, rửa ngay vết thương bằng xà phòng và rửa kỹ với nước. Sau đó lau vết thương với cồn (40-70%) hay dung dịch 0,1% của muối ammonium bậc 4. Nếu dùng muối ammonium bậc 4, phải không còn vết xà phòng vì xà phòng có thể làm giảm tác dụng của chất này.

Trường hợp vết thương do bị cắn, không nên may vết thương trừ phi phải ghép da.

Ngừa uốn ván : kiểm tra tình hình tiêm chủng uốn ván của bệnh nhân.

Tiêm chủng để điều trị dại theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới. Các bước tiêm chủng tùy theo mức độ (xem Bảng 1) và việc tiêm chủng dại trước đây của bệnh nhân này (xem Bảng 2 và Bảng 3).

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở +2°C đến +8°C.

### **434. RANTUDIL forte - RANTUDIL retard**

BAYER PHARMA

Viên nang 60 mg : hộp 20 viên.

Viên nang tác dụng kéo dài 90 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên Rantudil forte	
Acemetacin	60 mg

cho 1 viên Rantudil retard	
Acemetacin	90 mg

## **DƯỢC LỰC**

Viên nang Rantudil forte, Rantudil retard được dùng điều trị các tổn thương viêm và đau, đặc biệt tổn thương có liên quan với hệ cơ xương. Acemetacin, thành phần hoạt chất của viên nang Rantudil forte, Rantudil retard là một thuốc kháng viêm không thuộc nhóm steroid (AINS), có tính giảm đau, kháng viêm và kháng bệnh thấp.

## **CHỈ ĐỊNH**

Dùng điều trị chứng đau và hạn chế vận động kết hợp với :

- Viêm khớp dạng thấp mạn tính.
- Viêm khớp mạn tính trong bệnh vẩy nến.
- Kích ứng cấp tính liên quan với bệnh thoái hóa khớp, đặc biệt các khớp lớn và cột sống (viêm xương khớp hoạt hóa, thoái hóa cột sống).
- Bệnh Bechterew (viêm cứng cột sống).
- Đợt cấp của bệnh thống phong (gout).
- Viêm khớp, cơ và gân, viêm bao gân và viêm bao hoạt dịch.
- Đau lưng và thần kinh tọa.
- Viêm và sưng hậu phẫu và tổn thương mô mềm.
- Viêm tĩnh mạch nông (viêm tĩnh mạch huyết khối) và các tĩnh mạch khác (viêm mạch máu).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn tạo máu chưa chẩn đoán rõ nguyên nhân.

Quá mẫn cảm với thành phần hoạt chất acemetacin, hay với indometacin (chất cùng nhóm được dùng điều trị đau và viêm).

Khi đang mang thai ở ba tháng cuối của thai kỳ.

Vì chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng, không nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard cho trẻ em dưới 14 tuổi.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Điều trị bằng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh nhân bị động kinh (bệnh co giật), bệnh Parkinson hay có tiền căn rối loạn tâm thần. Trên bệnh nhân đã có khuynh hướng gia tăng sự chảy máu, độ kết tập tiểu cầu có thể bị ảnh hưởng.

Trị số của các xét nghiệm chức năng gan và thận có thể tăng khi điều trị bằng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard trên một số bệnh nhân.

Chỉ nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard trong các trường hợp sau, sau khi đã cân nhắc cẩn thận về lợi hại :

- Bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng (hay có tiền căn bị bệnh này).
- Bệnh nhân đang mang thai ở ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ.

Chỉ nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard trong các trường hợp sau, dưới sự giám sát chặt chẽ về y khoa :

- Bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa, hay có tiền căn loét dạ dày hay ruột, hay viêm ruột (như viêm loét đại tràng, bệnh Crohn).
- Bệnh nhân có tổn thương gan hay thận, bị cao huyết áp và/hoặc có cung lượng tim thấp (suy tim).
- Bệnh nhân lớn tuổi.

Chỉ nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard một cách thận trọng trên bệnh nhân bị phản ứng quá mẫn với thuốc giảm đau và kháng viêm không thuộc nhóm steroid (AINS), với biểu hiện như lên cơn hen, phản ứng da hay viêm mũi dị ứng cấp tính (phải sẵn sàng phương tiện cấp cứu).

Bệnh nhân bị hen, bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (tắc nghẽn đường thở), sốt rôm rạ (hay fever), hoặc bị sưng niêm mạc mũi mạn tính (polyp mũi) có thể dễ bị xảy ra phản ứng với các thuốc kháng viêm không thuộc nhóm steroid (AINS) với biểu hiện như lên cơn hen, phù khu trú da hay niêm mạc (phù mạch thần kinh) hay nổi mề đay.

**Lái xe và vận hành máy móc :** Ngay cả khi dùng thuốc theo đúng hướng dẫn, viên nang Rantudil forte, Rantudil retard cũng có thể ảnh hưởng lên tốc độ phản ứng đến mức làm rối loạn khả năng điều khiển phương tiện, vận hành máy móc, hay làm việc ở nơi chên vênh, đặc biệt là vào thời điểm bắt đầu điều trị, khi tăng liều, khi chế phẩm bị thay đổi, hay khi uống chung với rượu.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard trong ba tháng cuối của thai kỳ, vì hoạt chất acemetacin có thể gây ức chế sự co thắt tử cung và làm tăng khuynh hướng xuất huyết. Các nghiên cứu trên động vật vẫn chưa ghi nhận có hiện tượng bất thường của thai. Vì chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng acemetacin khi có thai, chỉ nên dùng viên nang Rantudil forte, Rantudil retard trong ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ sau khi đã cân nhắc lợi hại cẩn thận. Cũng nên thận trọng tương tự khi cho con bú, vì một lượng nhỏ hoạt chất có thể đi qua sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các tương tác thuốc sau đã được mô tả khi dùng chung viên nang Rantudil forte, Rantudil retard với các thuốc sau :

- Các chế phẩm digoxin (được dùng để điều trị cung lượng tim thấp) : có thể làm tăng nồng độ digoxin trong máu.
- Lithium (để điều trị các rối loạn hành vi) : phải theo dõi sự bài tiết của lithium qua thận.
- Thuốc ức chế đông máu (chất kháng đông) : tăng nguy cơ chảy máu.
- Corticosteroid hay các thuốc kháng viêm khác : tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
- Acetylsalicylic acid (để điều trị viêm và đau) : giảm nồng độ acemetacin trong máu.
- Probenecid (để làm giảm nồng độ acid uric bị gia tăng trong máu) : sự bài tiết của acemetacin có thể bị chậm lại.

- Kháng sinh nhóm penicillin (để điều trị bệnh nhiễm trùng) : làm chậm bài tiết penicillin.
- Thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác : có thể giảm tác dụng hạ huyết áp ; thuốc lợi tiểu frusemide làm tăng bài tiết acemetacin.
- Thuốc lợi tiểu giữ kali (một loại thuốc lợi tiểu đặc biệt và chống cao huyết áp) : có thể làm tăng nồng độ kali trong máu (tăng kali huyết) ; phải theo dõi thường xuyên nồng độ kali.
- Các thuốc tác động lên thần kinh trung ương (có tác dụng lên não) hay rượu : cần phải lưu ý đặc biệt.
- Chưa có báo cáo nào về các phản ứng tương tác giữa viên nang Rantudil forte, Rantudil retard với các hoạt chất gắn kết mạnh với protein huyết tương (protein trong máu).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng : buồn nôn, nôn, cảm giác say sóng, đau bụng, tiêu chảy, ăn mất ngon, xuất huyết tiêu hóa kín đáo (một số trường hợp hiếm, có thể gây thiếu máu), loét đường tiêu hóa (thỉnh thoảng kèm theo xuất huyết và thủng đường tiêu hóa), nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi, ù tai.

Hiếm gặp : lo âu, lú lẫn, loạn tâm thần, hoang tưởng, trạng thái trầm cảm, kích thích, yếu cơ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, tổn thương thận, phù (giữ nước trong mô), tăng huyết áp, tăng kali huyết (nồng độ kali máu tăng), phản ứng quá mẫn với biểu hiện đỏ da (hồng ban), nổi ban ngoài da (ngoại ban), nổi ban trong niêm mạc (nội ban), phù mạch thần kinh (sưng mô liên quan với thanh quản, họng và/hoặc lưỡi), vã mồ hôi nhiều, nổi mề đay, ngứa, rụng tóc, phản ứng dạng phản vệ (phản ứng dị ứng cấp toàn thân), giảm bạch cầu (giảm số lượng bạch cầu), tăng men gan, tăng urê huyết.

Trường hợp điều trị dài hạn : giảm sắc tố võng mạc (giảm chức năng của võng mạc đối với các thay đổi màu sắc), đục giác mạc.

Các trường hợp cá biệt : giảm hồng cầu (thiếu máu tán huyết hay bất sản), hay giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt (giảm đáng kể số lượng bạch cầu), giảm toàn bộ huyết cầu (giảm đồng thời hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu), phản ứng trầm trọng ở da, phản ứng dị ứng với phù mắt và/hoặc phù mí mắt, viêm da do nhiễm độc ánh sáng (viêm da trầm trọng do tăng nhạy cảm với ánh sáng), viêm niêm mạc miệng (viêm miệng), loét miệng áp tơ (bọng nước), tổn thương gan, viêm gan do nhiễm độc (viêm gan trầm trọng), suy thận cấp, tăng đường huyết (tăng nồng độ đường trong máu), đường niệu (bài tiết lượng lớn đường trong nước tiểu), đau thắt ngực, giảm thính lực, rối loạn thị giác với biểu hiện nhìn đôi và đốm nhấp nháy hay đốm màu trước mắt, rối loạn tiểu tiện, xuất huyết âm đạo.

Trong một số trường hợp hiếm, có những tình trạng viêm nặng hơn kết hợp với nhiễm trùng (như xuất hiện viêm cân hoại tử), liên quan với việc sử dụng một vài thuốc kháng viêm (các thuốc kháng viêm không thuộc nhóm steroid, kể cả viên nang Rantudil forte, Rantudil retard).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều lượng :**

Tùy theo độ trầm trọng và bản chất của bệnh, liều dùng cho người lớn là mỗi lần 1 viên nang Rantudil forte 1-3/ngày và trong những trường hợp bệnh mạn tính nên dùng 1 viên Rantudil retard một lần mỗi ngày.

Tùy theo độ trầm trọng và mức độ cấp tính của bệnh, nếu cần, có thể tăng liều viên nang Rantudil retard lên hai lần mỗi ngày.

Liều dùng cho đợt cấp của bệnh thống phong (gout) :

Đối với đợt cấp của bệnh thống phong (gout), liều thường được khuyến dùng là 180 mg acemetacin/ngày (tương đương 1 viên nang Rantudil forte, 3 lần/ ngày hoặc 1 viên Rantudil retard, 2 lần/ngày), và uống cho đến khi hết triệu chứng.

Đối với các bệnh nhân không bị rối loạn tiêu hóa, có thể tăng liều lên 300 mg acemetacin/ngày trong một thời gian ngắn khi bắt đầu điều trị : khởi đầu 2 viên nang Rantudil forte (tương đương với 120 mg acemetacin), sau đó thêm một viên nang Rantudil forte (tương đương 60 mg acemetacin) mỗi 8 giờ.

Nếu cần, có thể tiếp tục phác đồ trên vào ngày điều trị thứ hai. Nên giảm liều khi tất cả các triệu chứng đã thuyên giảm.

Đối với các triệu chứng trầm trọng, có thể tăng liều hàng ngày lên liều tối đa 600 mg acemetacin (tương đương 10 viên nang Rantudil forte) trong một thời gian ngắn.

#### **Cách dùng :**

Nên nuốt trọn viên nang trong bữa ăn với một ít nước.

Khoảng thời gian uống viên nang Rantudil forte và Rantudil retard tùy thuộc vào bản chất của bệnh.

Nếu quên uống một cử thuốc, không được uống bù thuốc vào lần sau, chỉ tiếp tục điều trị với liều đã được chỉ định.

#### **QUÁ LIỀU**

Quá liều thuốc hay dùng sai thuốc có thể gây ra các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đau thượng vị, vã mồ hôi, rối loạn hệ thần kinh trung ương, cao huyết áp, sưng mắt cá chân (phù), giảm lượng nước tiểu trầm trọng (thiếu niệu), bài tiết hồng cầu trong nước tiểu (huyết niệu), ức chế hô hấp, co giật và hôn mê.

Chưa có thuốc đối kháng đặc hiệu

## **435. RECOL**

THEMIS CHEMICALS

c/o GEDEON RICHTER

viên nén 10 mg : vỉ 25 viên, hộp 5 vỉ.

viên nén 20 mg : vỉ 25 viên, hộp 5 vỉ.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lovastatin	10 mg

cho 1 viên	
Lovastatin	20 mg

#### MÔ TẢ

Recol là loại thuốc làm giảm cholesterol từ chủng *Aspergillus terreus*. Sau khi uống, lovastatin - một lactone bất hoạt - được thủy phân thành dạng hydroxyacid tương ứng. Đây là chất chuyển hóa chính và là chất ức chế men khử 3-hydroxy-3 methylglutarylcoenzyme A (HMG-CoA). Men khử này xúc tác phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonate, đây là một bước sớm và bước hạn chế sự sinh tổng hợp cholesterol.

Lovastatin là {1S-[1a(R\*), 3a, 7b,8b (2S\*, 4S\*), 8ab]} -1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8 [2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl) ethyl] 1-naphtalenyl 2- methylbutanoate. Công thức thu gọn của lovastatin là  $C_{24}H_{36}O_5$  và phân tử lượng là 404,55.

Lovastatin là một bột kết tinh trắng, không hút ẩm, không tan trong nước, tan kém trong ethanol, methanol và acetonitrile.

#### DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Vấn đề cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong nguyên sinh bệnh động mạch đã được ghi nhận đầy đủ trong các nghiên cứu bệnh học và lâm sàng, cũng như trong nhiều thử nghiệm trên động vật. Nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy cholesterol LDL cao và cholesterol LDL thấp, thì cả hai đều là những yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch vành.

Việc giảm cholesterol LDL làm giảm tỷ lệ phối hợp của tử vong do bệnh tim mạch vành cộng với nhồi máu cơ tim không gây tử vong.

Recol làm giảm cả hàm lượng cholesterol LDL bình thường và cholesterol LDL đã bị tăng cao. LDL được tạo ra từ VLDL và được chuyển hóa chủ yếu nhờ thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế tác dụng giảm LDL của Recol có thể là do giảm hàm lượng cholesterol VLDL, và cảm ứng thụ thể LDL, kéo theo giảm sản xuất và tăng dị hóa LDL cholesterol. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong khi điều trị Recol. Vì mỗi phần LDL chứa một phân tử apolipoprotein B, và vì apolipoprotein B nhỏ được tìm thấy trong các lipoprotein khác, điều này thật sự nói lên rằng Recol không làm cho cholesterol mất LDL, nhưng nó cũng giảm được hàm lượng của các phần

LDL lưu thông. Ngoài ra, Recol có thể làm tăng lượng thay đổi trong cholesterol HDL, và làm giảm vừa phải cholesterol VLDL và triglyceride huyết tương (xem bảng 1). Recol là một chất ức chế đặc hiệu của men khử HMG-CoA, là enzyme xúc tác cho sự chuyển HMG-CoA thành mevalonate, là một bước sớm trong chu trình sinh tổng hợp cholesterol.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Lovastatin là một lactone được thủy phân trong cơ thể để tạo b-hydroxyacid tương ứng, là một chất ức chế mạnh men khử HMG-CoA.

Sau khi uống lovastatin ở người, 10% liều này bị thải qua nước tiểu, 83% qua phân. Sau khi uống, lovastatin có tính chọn lọc cao với gan, là nơi nó đạt sự đạt hàm lượng cao hơn ở trong các mô khác. Lovastatin chuyển hóa đầu tiên mạnh qua gan, đây là điểm tác động đầu tiên của nó, sau đó thải thuốc dạng không đổi qua mật.

Cả lovastatin và chất chuyển hóa b-hydroxyacid đều liên kết mạnh (< 95%) với huyết tương người. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy lovastatin qua được hàng rào máu não và hàng rào nhau thai.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hoạt chất và tổng chất ức chế đạt được trong vòng 2-4 giờ sau khi dùng.

Kết quả nghiên cứu ở những bệnh nhân có chứng cholesterol huyết cao được trình bày trong bảng 1 sau đây.

### **Bảng 1**

#### **Recol so sánh với placebo**

(Tỷ lệ phần trăm so với giá trị ban đầu - Giá trị trung bình từ tuần 12 đến tuần 48)

Liều	N**	C <sub>-tp</sub> (TB)	LDL-C (TB)	HDL-C (TB)	LDL-C/ HDL-C (TB)	C <sub>-tp</sub> /HDL-C (TB)	TRIG (TB)
Placebo	1633	+0,7	+0,4	+0,2	+0,2	+0,6	+04
Recol							
20 mg/ngày	1642	-17	-24	+6,6	-27	-21	-10
40 mg/ngày	1645	-22	-30	+7,2	-34	-26	-14
20 mg x2/ngày	1646	-24	-34	+8,6	-38	-29	-16
40 mg x2/ngày	1649	-49	40	+9,5	-44	-34	-19



## CHỈ ĐỊNH

Recol được chỉ định như một thuốc phụ trợ với ăn kiêng để giảm hàm lượng cholesterol LDL và cholesterol toàn phần đã bị tăng cao ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết tiên phát (loại IIa và IIb), khi đáp ứng với ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác không đủ.

Recol cũng được chỉ định để làm chậm tiến triển vữa xơ động mạch vành ở bệnh nhân tim mạch vành như là một phần của chiến lược điều trị để giảm cholesterol LDL và cholesterol toàn phần đến mức mong muốn.

Hướng dẫn điều trị theo chương trình giáo dục cholesterol quốc gia (NCEP) được tóm tắt theo bảng dưới :

		LDL- cholesterol (mg/dl)	
Bệnh xơ vữa động mạch xác định*	Hai yếu tố nguy cơ hay hơn**	Hàm lượng khởi đầu	Mục tiêu
Không	Không	$\geq 190$	$< 160$
Không	Có	$\geq 160$	$< 130$
Có	Có hay không	$\geq 130$	$\leq 100$

\*Bệnh tim mạch vành hay bệnh mạch ngoại biên.

\*\*Các yếu tố nguy cơ khác với bệnh tim mạch gồm triệu chứng bệnh động mạch cảnh, bệnh mạch vành bao gồm : tuổi (nam  $\geq 45$  ; nữ  $\geq 55$  hay mãn kinh sớm mà không dùng liệu pháp thay thế estrogen) ; tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch vành sớm, đang nghiện thuốc lá, cao huyết áp, xác định HDL-C  $< 35$  mg/dl và tiểu đường. Trừ đi một yếu tố nguy cơ nếu HDL-C  $\geq 60$  mg/dl.

Vì mục tiêu điều trị là giảm LDL-C, NCEP khuyến cáo là hàm lượng LDL-C được dùng để khởi động và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi nào hàm lượng LDL-C không có sẵn, thì cholesterol toàn phần mới dùng để kiểm soát điều trị.

Recol có thể hữu ích để giảm hàm lượng LDL-C đã tăng cao ở bệnh nhân bị kết hợp tăng cholesterol huyết và tăng triglyceride huyết, trong đó chứng tăng cholesterol huyết là sự bất thường chính (chứng tăng lipoprotein huyết loại IIb).

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan tiến triển hoặc tăng kéo dài không giải thích được về transaminase huyết tương.

Mang thai, thời kỳ cho con bú, lovastatin chống chỉ định trong khi mang thai. Lovastatin chỉ dùng cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ chỉ khi các bệnh nhân này muốn. Nếu họ mang thai trong khi

đang dùng thuốc, nên ngưng dùng lovastatin ngay và báo cho bệnh nhân biết nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Suy gan :

Chúng tăng kéo dài đáng kể (hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) về transaminase huyết tương có thể xảy ra ở 1,9% bệnh nhân dùng lovastatin trong tối thiểu 1 năm trong các nghiên cứu lâm sàng trước đây.

Khi ngừng thuốc ở những bệnh nhân này, hàm lượng transaminase thường tụt dần dần đến mức trước khi điều trị.

Tuy nhiên, trong những kinh nghiệm lâm sàng với Recol, bệnh gan có triệu chứng hiếm khi xảy ra với các liều điều trị của lovastatin.

Người ta khuyến cáo rằng thử test chức năng gan nên được hoàn thành trước khi khởi đầu điều trị, lúc 6 và 12 tuần sau khi điều trị hay tăng liều, sau đó phải kiểm tra định kỳ.

Thuốc nên được dùng cẩn thận ở những bệnh nhân uống nhiều rượu hay đã có tiền sử bệnh gan. Bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase không giải thích được là những chống chỉ định dùng lovastatin.

Cơ xương :

Tiêu cơ vân thường đi kèm lovastatin đơn liệu pháp, khi kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch, kể cả cyclosporin ở những bệnh nhân ghép tim, và khi kết hợp với gemfibrozil hoặc với acid nicotinic với liều hạ lipid (1 g/ngày), ở những bệnh nhân không ghép. Một vài bệnh nhân đã mắc trước bệnh suy thận, thường là do kết quả của đái tháo nhạt lâu dài. Suy thận cấp do tiêu cơ vân thường được thấy hơn khi kết hợp lovastatin - gemfibrozil, và cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân cấy ghép dùng lovastatin và cyclosporin.

Ở bệnh nhân dùng cyclosporin, nên tạm ngừng lovastatin, nếu liệu pháp chống nấm toàn thân dẫn xuất azole là cần thiết ; ở những bệnh nhân không dùng cyclosporin nên được giám sát cẩn thận, nếu liệu pháp chống nấm toàn thân dẫn xuất azole là cần thiết.

Tiêu cơ vân kèm hay không kèm theo suy thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân trầm trọng dùng erythromycin đồng thời với lovastatin.

Nên tránh kết hợp lovastatin với fibrate khác.

Nên tạm dừng hay ngưng luôn liệu pháp lovastatin ở những bệnh nhân có bệnh cơ trầm trọng, cấp tính hay có những yếu tố nguy cơ phát triển suy thận đưa đến tiêu cơ vân, bao gồm : nhiễm khuẩn cấp trầm trọng, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn điện giải, chuyển hóa và nội tiết trầm trọng, ngắt không kiểm soát được.

Bệnh cơ nên được xem xét ở những bệnh nhân đau cơ lan tỏa, mềm và yếu cơ và hay tăng đáng kể CPK. Các bệnh nhân nên được khuyên báo cáo kịp thời nếu đau cơ không giải thích được, mềm và yếu cơ, đặc biệt khi kèm theo chóng mặt hay sốt. Liệu pháp lovastatin phải được ngưng nếu hàm lượng CPK tăng đáng kể xảy ra hoặc khi bệnh cơ được chẩn đoán hay nghi ngờ.

Hầu hết các bệnh nhân đều phát triển bệnh cơ (kể cả tiêu cơ vân) khi dùng lovastatin đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch, gemfibrozil hay những liều giảm lipid của acid nicotinic.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tổng quát :

Lovastatin có thể làm tăng hàm lượng creatin phosphokinase và transaminase. Điều này nên được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt đau ngực ở các bệnh nhân điều trị lovastatin.

Chứng tăng cholesterol huyết do đồng hợp tử có tính gia đình :

Recol thường kém hiệu quả hơn ở bệnh nhân mắc chứng bệnh hiếm chứng tăng cholesterol huyết do đồng hợp tử có tính gia đình, có thể vì những bệnh nhân này không có các thụ thể LDL chức năng. Recol hình như có hiệu quả hơn về tác dụng tăng transaminase ở những bệnh nhân đồng hợp tử này.

Thông tin cho bệnh nhân :

Các bệnh nhân cần báo cáo kịp thời chứng đau cơ, chứng đau cơ lúc ấn không giải thích được, đặc biệt khi kèm theo chóng mặt hoặc sốt.

Dùng trong nhi khoa :

Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em và thiếu niên chưa được xác định.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc ức chế miễn dịch, itraconazole, gemfibrozil, niacin (nicotinic acid), erythromycin (xem phần Chú ý đề phòng : Cơ xương).

Thuốc chống đông máu coumarin : Xuất huyết và thời gian prothrombin tăng đã được báo cáo ở vài bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin đồng thời với lovastatin. Người ta khuyến cáo rằng ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu, thời gian prothrombin nên được xác định trước khi dùng lovastatin và thường xuyên trong giai đoạn khởi đầu điều trị để bảo đảm rằng không có sự thay đổi đáng kể về thời gian prothrombin xảy ra. Điều trị lovastatin không được kèm theo xuất huyết hay những thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Recol thường được dung nạp tốt : các tác dụng ngoại ý muốn thường nhẹ và tạm thời.

Đường tiêu hóa : đầy hơi, tiêu chảy, táo bón và buồn nôn là những tác dụng ngoại ý thường xuyên nhất được báo cáo với lovastatin. Những tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa khác là đau bụng, co cơ bụng, biếng ăn, ợ nóng và loạn vị giác.

Cơ xương : bệnh cơ đặc trưng là đau và yếu cơ đã được báo cáo. Tiêu cơ vân kèm theo suy thận cấp cũng có thể xảy ra. Tăng không triệu chứng hàm lượng huyết tương của isozyme creatin phosphokinase cũng xảy ra ở 11% bệnh nhân dùng lovastatin.

Mắt : có thể mờ mắt. Đục thủy tinh thể có thể phát triển ở những bệnh nhân điều trị lovastatin.

Tác dụng ngoại ý khác : nhức đầu, buồn ngủ, nổi ban, ngứa, liệt dương và mất ngủ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khởi đầu thông thường được đề nghị là 20 mg, một lần mỗi ngày, dùng với bữa ăn chiều. Dãy liều đề nghị là 10-80 mg/ngày dùng một lần hoặc chia làm 2 lần. Liều tối đa là 80 mg/24 giờ. Liều tùy theo từng cá nhân theo mục tiêu điều trị (xem hướng dẫn NCEP) và đáp ứng của bệnh nhân. Bệnh nhân cần phải giảm LDL-C 20% hay hơn để đạt mục tiêu, bắt đầu dùng 20 mg Recol/ngày. Liều khởi đầu 10 mg nên được xem xét cho những bệnh nhân cần liều nhỏ hơn. Sự điều chỉnh nên tiến hành 4 tuần một lần hay hơn.

Ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch đồng thời với lovastatin (xem phần Chú ý đề phòng, Cơ xương), liều pháp nên được bắt đầu với 10 mg Recol và không quá 20 mg/ngày.

Liều 10 mg nên dùng cho phụ nữ hậu mãn kinh với chứng tăng cholesterol huyết từ nhẹ đến trung bình.

Hàm lượng cholesterol nên được kiểm soát định kỳ và xem xét giảm liều Recol nếu hàm lượng cholesterol sụt mạnh dưới mức mục tiêu.

Liệu pháp đồng thời :

Các chứng cứ đầu tiên cho thấy rằng tác dụng hạ cholesterol của lovastatin và acid mật, cholestyramine được hiệp đồng.

Liều ở bệnh nhân suy thận trầm trọng (thanh thải creatinin (30 ml/phút), liều tăng trên 20 mg/ngày nên được xem xét thận trọng và nếu thật sự cần, thì phải dùng cẩn thận (xem phần Dược lý lâm sàng và Chú ý đề phòng : Cơ xương)

### **QUÁ LIỀU**

5 người tình nguyện khỏe mạnh đã dùng 200 mg lovastatin liều đơn mà không có phản ứng phụ lâm sàng đáng kể nào. Vài trường hợp dùng quá liều đã được báo cáo : không có bệnh nhân nào có những triệu chứng đặc trưng, tất cả các bệnh nhân đều khỏi và không kèm theo di chứng. Liều tối đa dùng là 5-6 g.

Cho đến nay, vẫn chưa có kinh nghiệm nào thu được, không có điều trị quá liều đặc hiệu nào cho Recol.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng và ẩm.

## **436.      RENOVA**

ORTHO

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Kem bôi ngoài da 0,05% : tuýp 10 g.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 g kem	
Tretinoin	50 mg
Tá dược: dầu khoáng nhẹ, dung dịch sorbitol, hydroxyoctacosanyl hydroxystearat, methoxy PEG-22/dodecyl glycol, PEG-45/dodecyl glycol, stearoxytrimethylsilan và stearyl alcol, dimethicon (50 cs), chemoderm 6401/B, methylparahydroxybenzoat, dinatri edetate, quaternium-15, butylhydroxytoluen, acid citric monohydrat, nước tinh khiết.	

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị tại chỗ vùng da bị lão hóa do tiếp xúc ánh nắng mặt trời kéo dài, làm giảm tình trạng tăng sắc tố lốm đốm (đốm nâu, tàn nhang), nếp nhăn da mảnh và thô ráp da (Renova nên được dùng trong một chương trình chăm sóc da toàn diện : chăm sóc da nói chung, tránh nắng, mặc quần áo tránh nắng, sử dụng kem chống nắng và các sản phẩm làm ẩm da).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tiền sử nhạy cảm, phản ứng quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Kích ứng tại chỗ : khi đang có sẵn tình trạng kích ứng da (ví dụ : đỏ da, bong da, ngứa, bỏng nắng...) thì không nên bắt đầu dùng Renova cho đến khi tình trạng trên giảm đi. Nếu chắc chắn có tình trạng kích ứng da, người dùng nên thoa Renova ít lần hơn mỗi tuần hoặc tạm thời ngưng sử dụng.

Ở một số người nhạy cảm (ví dụ : người bị chàm, bỏng nắng...) dùng Renova có thể gây ra đỏ da tại chỗ nặng, sưng, ngứa, nóng, rát, phỏng da, tạo vảy hoặc bong da tại chỗ thoa thuốc. Đã có báo cáo rằng tretinoin gây kích ứng nặng khi thoa ở vùng da bị chàm do đó nên hết sức lưu ý. Khi dùng tretinoin ở những người bị chàm, nếu có tình trạng kích ứng da nặng hoặc dai dẳng nên ngưng dùng Renova.

Nên thận trọng khi có dùng các thuốc khác có chất kích ứng tại chỗ, đặc biệt là chất ăn mòn, làm khô hoặc có tác dụng làm bong da.

Thời tiết nhiều gió, lạnh hoặc độ ẩm thấp cũng có thể gây kích ứng vùng da đang thoa và có thể

làm tăng mức độ khô da.

Tiếp xúc với ánh nắng mặt trời : khi dùng tretinoin, nên tránh hoặc giảm thiểu tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, kể cả đèn cực tím (UVB). Người bị bỏng nắng không nên dùng sản phẩm này cho đến khi bỏng nắng hết hoàn toàn vì có thể gây kích ứng nặng cho vùng da nhạy cảm. Người phải tiếp xúc nhiều với ánh nắng mặt trời do yêu cầu của công việc hoặc người vốn đã nhạy cảm với ánh nắng mặt trời thì nên đặc biệt thận trọng. Khi không thể tránh việc tiếp xúc với ánh nắng thì nên dùng các sản phẩm chống nắng hoặc mặc áo quần hay đội nón che phủ vùng da đang thoa Renova.

Tránh dây thuốc vào mắt, mi mắt, bờ lỗ mũi, miệng, niêm mạc hoặc các vùng da không định thoa thuốc để giảm thiểu khả năng bị thêm kích ứng da.

Trước khi thoa Renova nên rửa sạch kỹ vùng da định thoa. Nên dùng xà phòng nhẹ, không có hoá chất, vỗ nhẹ vùng da cho khô chứ không dùng khăn để lau. Chờ 20-30 phút để vùng da tự khô trước khi thoa Renova. Chỉ cần rửa sạch vùng da thoa thuốc 2 lần mỗi ngày là đủ.

#### **Khả năng sinh ung thư :**

Những bằng chứng hiện nay cho thấy dùng tretinoin ngoài da không gây ung thư, không gây đột biến.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ có kiểm chứng tốt trên phụ nữ mang thai. Vì vậy, chỉ nên dùng Renova trên phụ nữ có thai chỉ khi lợi ích dùng thuốc cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Không rõ tretinoin có được tiết ra theo sữa mẹ hay không. Do vậy vẫn nên thận trọng khi dùng Renova ở phụ nữ cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc ngoài da khác.
- Các sản phẩm vệ sinh kể cả xà phòng, dầu gội, mỹ phẩm nước hoa có chứa chất ăn mòn, làm khô da hoặc bong da (đặc biệt là các sản phẩm có cồn, chanh...).

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng tại chỗ thường được báo cáo là : khô hoặc bong da, rất nhẹ, châm chích, nóng da, ban đỏ, ngứa và tăng hay giảm sắc tố tạm thời. Các phản ứng này thường nhẹ hoặc vừa phải và nói chung dung nạp tốt. Các phản ứng này thường xảy ra vào 1-3 tuần đầu dùng thuốc, ngoại trừ khô da hoặc bong da trong thời gian điều trị.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Renova không gây tính nhạy cảm dị ứng tiếp xúc thật sự. Đã có báo cáo tăng nhạy cảm với ánh nắng mặt trời hoặc nguồn tia cực tím UVB.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thoa Renova một lần mỗi ngày vào buổi tối chỉ với một lượng vừa đủ để phủ nhẹ toàn bộ vùng da cần thoa (mặt hoặc cánh tay).

Thoa Renova có thể gây cảm giác châm chích thoáng qua và nóng nhẹ ở da. Khi dùng Renova, bình thường da sẽ đỏ nhẹ, thoáng qua tương tự như bỏng nắng. Dùng nhiều lần hơn hoặc dùng nhiều thuốc hơn sẽ không cải thiện kết quả điều trị mà lại có thể gây kích ứng da nhiều như đỏ da, bong da, ngứa...

Thời gian điều trị : Khi dùng Renova, cải thiện các dấu hiệu lão hóa da do tác hại ánh nắng mặt trời không phải tức thì mà xảy ra từ từ qua một thời gian điều trị. Thời điểm bắt đầu thấy các cải thiện đầu tiên thay đổi theo các nghiên cứu lâm sàng khác nhau, nói chung, bắt đầu thấy được các cải thiện nói trên trong vòng 3 tháng sau khi bắt đầu dùng thuốc. Có thể cần đến 6 tháng dùng thuốc để thấy được các tác dụng rõ ràng của Renova.

Khi đạt được kết quả tối đa, có thể duy trì kết quả này bằng cách thoa Renova 1-3 lần mỗi tuần. Có thể dùng mỹ phẩm và các sản phẩm làm ẩm da trong thời gian dùng Renova. Nên rửa kỹ da trước khi thoa Renova.

Dùng ở trẻ em : Độ an toàn và hiệu quả khi dùng Renova trên trẻ em chưa được xác nhận.

### **QUÁ LIỀU**

Thoa quá nhiều Renova không cải thiện kết quả điều trị mà lại có thể kích ứng da nhiều như đỏ da, bong da, ngứa... Uống tretinoin có thể dẫn đến các tác dụng phụ tương tự do uống quá nhiều vitamin A (như ngứa, khô da, đau khớp, buồn nôn, nôn).

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở 15-25°C. Không làm đông.

## **437. RETROVIR**

GLAXOWELLCOME

viên nang 100 mg : hộp 100 viên - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Zidovudine	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Zidovudine là một tác nhân kháng virus có tác động mạnh in vitro với retrovirus bao gồm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Zidovudine được phosphoryl hóa trên cả tế bào bị nhiễm hay không bị nhiễm thành dẫn xuất monophosphate (MP) do men thymidine kinase của tế bào. Sự phosphoryl hóa sau đó của zidovudine-MP thành dẫn xuất diphosphate và sau đó là triphosphate được xúc tác bởi men thymidine kinase của tế bào và các kinase không đặc hiệu lần lượt. Zidovudine-TP tác động như

một chất ức chế và một chất nền cho men reverse transcriptase tế bào. Sự thành lập ADN tiền virus bị ngưng trệ do sự gắn kết của zidovudine-TP vào trong chuỗi và đưa đến sự kết thúc chuỗi sau đó.

Sự cạnh tranh bởi zidovudine-TP với men reverse transcriptase HIV vào khoảng 100 lần lớn hơn ADN polymerase alpha của tế bào.

Vi khuẩn học : mối liên quan giữa tính nhạy cảm in vitro của HIV với zidovudine và đáp ứng lâm sàng với trị liệu vẫn còn đang được khảo sát. In vitro, các thử nghiệm nhạy cảm chưa được chuẩn hóa và do đó các kết quả có thể thay đổi tùy theo các yếu tố về phương pháp.

Những số liệu in vitro trong sự phát triển đề kháng với zidovudine còn giới hạn. Sự giảm tính nhạy cảm in vitro với zidovudine đã được báo cáo cho các mẫu cô lập HIV từ những bệnh nhân được điều trị kéo dài với Retrovir. Các thông tin nhận được chỉ ra rằng, đối với bệnh nhiễm HIV trong giai đoạn sớm, tỷ lệ và mức độ giảm tính nhạy cảm in vitro ít hơn đáng kể hơn ở giai đoạn tiến triển bệnh.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Zidovudine được hấp thu tốt qua ruột và với tất cả các liều lượng được nghiên cứu, sinh khả dụng là 60-70%. Trong một nghiên cứu ở pha I, nồng độ tối đa (Css, max) và tối thiểu (Css, min) trung bình ở trạng thái ổn định trong huyết tương khi uống zidovudine (dạng dung dịch) với các liều 5 mg/kg mỗi 4 giờ tương ứng là 7,1 và 0,4 mmol (hay 1,9 và 0,1 mg/ml). Trong một nghiên cứu sự tương đương sinh học, nồng độ Css, max và Css, min sau khi uống viên nang Retrovir mỗi 4 giờ và liều thông thường đến 200 mg tương ứng là 4,5 mg (hay 1-2 mg/ml) và 0,4 mmol (hay 0,1 mg/ml).

Chất 5'-glucuronide của zidovudine là chất chuyển hóa chính trong cả huyết tương và nước tiểu và chiếm khoảng 50-80% liều lượng được đào thải qua thận. Không quan sát được các chất chuyển hóa khác.

Các số liệu trên dược động học của zidovudine trên bệnh nhân suy thận hay suy gan vẫn còn giới hạn (xem Liều lượng). Không có số liệu về dược động học của zidovudine ở người già.

Dược động học ở trẻ em : ở trẻ trên 5 tuổi, dược động học của thuốc cũng giống như trên người lớn.

Zidovudine được hấp thu tốt qua ruột và với mọi liều lượng được nghiên cứu, sinh khả dụng của thuốc vào khoảng 60-74% với mức độ trung bình là 65%. Nồng độ Css, max là 4,45 mmol (1,19 mg/ml) sau một liều 120 mg zidovudine (dạng dung dịch)/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể và 7,7 mmol (2,06 mg/ml) với liều 180 mg/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể.

Phân bố : ở người lớn, tỷ lệ nồng độ zidovudine trong dịch não tủy/huyết tương 2-4 giờ sau khi dùng thuốc được tìm thấy ở vào khoảng 0,5. Các số liệu còn hạn chế cho thấy rằng zidovudine đi qua nhau thai và được tìm thấy trong dịch ối và máu của thai nhi. Zidovudine cũng đã được tìm thấy trong tinh dịch.

Ở trẻ em, tỷ lệ trung bình nồng độ zidovudine trong dịch não tủy/huyết tương nằm trong



khoảng 0,52-0,85, như đã được xác định 0,5-4 giờ khi điều trị với thuốc dùng đường uống. Sự gắn kết với protéine huyết tương tương đối thấp (43-38%) và các tương tác thuốc liên quan đến sự thay thế ở vị trí gắn kết không dự kiến trước được.

Tương đương sinh học : dung dịch uống Retrovir cho thấy có tương đương sinh học với viên nang Retrovir xét tương ứng với vùng diện tích dưới đường cong nồng độ zidovudine trong huyết tương-thời gian (AUC). Sự hấp thụ Retrovir sau khi uống thuốc dạng dung dịch nhanh hơn một chút so với viên nang, với thời gian trung bình để đạt đến nồng độ tối đa tương ứng là 0,5-0,8 giờ. Giá trị trung bình C<sub>ss</sub>, max với liều trung bình 200 mg là 5,8 mmol (1,55 mg/ml) và 4,5 mmol (1,2 mg/ml) tương ứng cho dung dịch uống và viên nang. Các số liệu này thu được với xirô Retrovir US nhưng không thể xem như có thể được áp dụng tương đương cho dung dịch uống Retrovir.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viên nang Retrovir được chỉ định điều trị bệnh nhân nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Viên nang Retrovir cũng được chỉ định trong việc điều trị bệnh nhân bệnh HIV tiến triển như các bệnh nhân bị AIDS hay ở giai đoạn ARC (AIDS related complex).

Tính hữu hiệu đã được chứng minh qua một vài nghiên cứu có kiểm soát placebo ở bệnh nhân trưởng thành có và không có biểu hiện triệu chứng với số lượng tế bào T4 (T-helper) dưới 500/mm<sup>3</sup>. Các kết quả từ các nghiên cứu mở ở trẻ em có nhiễm HIV có triệu chứng và mức độ suy giảm miễn dịch đáng kể thì cũng tương tự với kinh nghiệm điều trị ở người lớn. Sự khảo sát ích lợi/nguy cơ dựa trên các số liệu có sẵn hỗ trợ cho sự can thiệp trị liệu trước khi đi đến giai đoạn cuối của bệnh.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có quá mẫn đã biết với zidovudine hay với bất kỳ thành phần nào của công thức. Không nên dùng Retrovir cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính thấp bất thường ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) hay nồng độ hémoglobine thấp bất thường ( $< 7,5 \text{ g/dl}$ ).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân nên cẩn thận khi dùng đồng thời với các thuốc khác (xem Tương tác thuốc).

Nên lưu ý bệnh nhân rằng trị liệu với zidovudine không làm giảm nguy cơ truyền HIV cho người khác do tiếp xúc tình dục hay nhiễm qua đường máu.

**Độc tính trên máu** : thiếu máu (thường xảy ra sau 6 tuần dùng zidovudine nhưng đôi khi sớm hơn), giảm bạch cầu trung tính (thường xảy ra bất kỳ lúc nào sau 4 tuần trị liệu nhưng đôi khi sớm hơn) và giảm bạch cầu (thường thứ phát sau giảm bạch cầu trung tính) có thể được dự đoán có xảy ra thường xuyên trên bệnh nhân mắc HIV tiến triển đang dùng viên nang Retrovir, và do đó nên kiểm tra cẩn thận các thông số huyết học. Khuyến cáo nên thực hiện các thử nghiệm ít nhất mỗi hai tuần trong 3 tháng đầu trị liệu và ít nhất mỗi tháng sau đó.

Nên đặc biệt cẩn thận đối với bệnh nhân đã có trước đó dấu hiệu suy tủy (như hémoglobine  $< 9$

g/dl hay lượng bạch cầu trung tính  $< 1,0 \times 10^9/l$ ). Việc dùng liều hàng ngày thấp hơn lúc bắt đầu quá trình trị liệu có thể thích hợp hơn cho những bệnh nhân này.

Ở những bệnh nhân mắc HIV trong giai đoạn sớm (lúc này nói chung dự trữ tủy xương còn tốt), độc tính huyết học ít xảy ra thường xuyên hơn. Tùy theo tình trạng tổng thể của bệnh nhân, có thể ít thực hiện các xét nghiệm máu hơn, nghĩa là mỗi 1-3 tháng. Sự giảm mức hémoglobine dưới 25% mức độ trung bình và số lượng bạch cầu trung tính thấp hơn 50% trung bình có thể đòi hỏi phải kiểm tra thường xuyên hơn.

Nếu xuất hiện chứng thiếu máu trầm trọng hay suy tủy, nên điều chỉnh liều (xem Liều lượng và Cách dùng). Các bất thường này thường nhanh chóng hồi phục khi ngưng thuốc. Trên bệnh nhân thiếu máu đáng kể, đôi khi cũng cần truyền máu sau khi đã điều chỉnh liều.

**Tính gây đột biến :** không có bằng chứng gây đột biến nào được quan sát thấy trong xét nghiệm Ames. Tuy nhiên, zidovudine cũng có tính gây đột biến yếu trên thử nghiệm tế bào u bạch huyết chuột và cho kết quả dương tính trong một thử nghiệm chuyển đổi tế bào in vitro. Tác động gây tháo xoắn quan sát được trong một nghiên cứu in vitro trên lympho bào người và trên các nghiên cứu in vivo với liều uống lặp đi lặp lại ở chuột lớn và chuột nhắt. Một nghiên cứu về sự phát sinh tế bào in vivo ở chuột lớn không cho thấy có tác hại lên nhiễm sắc thể. Ý nghĩa lâm sàng của những khám phá này không được rõ ràng.

**Tính gây ung thư :** zidovudine đã được cho uống với 3 mức độ liều cho những nhóm chuột lớn và chuột nhắt riêng biệt (60 con cái và 60 con đực cho mỗi nhóm). Các liều khởi đầu riêng rẽ là 30, 60 và 120 mg/kg/ngày và 80, 220 và 600 mg/kg/ngày tương ứng cho chuột nhắt và chuột lớn. Các liều ở chuột nhắt được giảm thành 20, 30 và 40 mg/kg/ngày sau ngày thứ 90 do chứng thiếu máu do điều trị, trong khi ở chuột lớn chỉ có liều cao được giảm (thành 450 và sau đó là 300 mg/kg/ngày tương ứng với vào ngày thứ 91 và 279).

Ở chuột nhắt, 7 khối u âm đạo (5 carcinome tế bào có vảy và 1 polyp có vảy) xuất hiện chậm (sau 19 tháng) với liều cao nhất. Một u nhú tế bào có vảy xuất hiện chậm xảy ra ở âm đạo trên một thú vật dùng liều trung bình. Không có khối u âm đạo nào được tìm thấy với liều thấp nhất. Ở chuột lớn, 2 carcinome tế bào có vảy ở âm đạo xuất hiện chậm (sau 20 tháng) ở thú vật được cho dùng liều cao nhất. Không có khối u âm đạo xuất hiện với liều trung bình hay liều thấp ở chuột lớn.

Không có khối u do thuốc khác được quan sát thấy trên cả hai loại giới tính của hai loại thú vật. Giá trị ước đoán của các nghiên cứu về tính gây ung thư trên loài gặm nhấm đối với loài người không chắc chắn và do đó, ý nghĩa lâm sàng của những khám phá này không rõ ràng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Tính gây quái thai :** các nghiên cứu trên chuột và thỏ có thai được cho uống zidovudine với liều tương ứng lên đến 450 và 500 mg/kg/ngày trong thời kỳ chủ yếu tạo ra cơ quan cho thấy không có bằng chứng của sinh quái thai. Tuy nhiên, đã có một sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê ở sự tiêu tan của phôi ở chuột được cho dùng 150-450 mg/kg/ngày và thỏ được cho liều 500

mg/kg/ngày.

**Khả năng sinh sản** : zidovudine không làm suy yếu khả năng sinh sản ở chuột lớn đực và cái được cho uống liều lên đến 450 mg/kg/ngày. Không biết được rằng zidovudine có gây ảnh hưởng lên khả năng sinh sản ở người hay có thể gây tác hại lên thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai. Sự sử dụng zidovudine trong thai kỳ nên được xem xét cân nhắc chỉ khi được chỉ định rõ ràng.

Các số liệu giới hạn cho thấy rằng zidovudine được tiết qua sữa ở thú vật. Không biết được rằng ở người zidovudine có tiết qua sữa hay không. Do thuốc có thể đi qua sữa mẹ và có thể gây nên những độc tính trầm trọng cho trẻ được cho bú, khuyến cáo rằng người mẹ đang dùng viên nang Retrovir không nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do các kinh nghiệm về tương tác thuốc với zidovudine có giới hạn, nên cẩn thận khi phối hợp phác đồ dùng các thuốc khác với viên nang Retrovir. Các tương tác thuốc liệt kê dưới đây không nên xem như là hoàn toàn thiếu sót mà chỉ nên coi như là đại diện của nhóm thuốc cần lưu ý cẩn thận khi dùng.

Nồng độ phénytoine thấp trong máu đã được báo cáo ở một vài bệnh nhân dùng zidovudine, trong khi đó 1 bệnh nhân đã được ghi nhận có nồng độ cao trong máu. Các quan sát này đề nghị ra rằng nên cẩn thận kiểm tra nồng độ phénytoine trong máu khi bệnh nhân dùng cả hai thứ thuốc.

Paracétamol dùng trong quá trình điều trị với Retrovir trong một thử nghiệm có kiểm soát placebo có thể gây gia tăng tỷ lệ xảy ra giảm bạch cầu trung tính, đặc biệt trong quá trình điều trị kéo dài. Tuy nhiên, các số liệu được động hiện có cho thấy rằng paracétamol không làm tăng nồng độ trong huyết tương của zidovudine hay chất chuyển hóa glucuronide của nó.

Các thuốc khác (như aspirine, codéine, morphine, indométacine, ketoprofène, naproxène, oxazépam, lorazépam, cimétidine, clofibrate, dapsone và isoprinosine) có thể làm thay đổi chuyển hóa của zidovudine bằng cách ức chế hoàn toàn sự glucuronide hóa hay trực tiếp ức chế chuyển hóa vi thể gan. Nên cẩn thận suy xét khả năng tương tác thuốc trước khi dùng các thuốc này kết hợp với viên nang Retrovir, đặc biệt khi dùng thuốc kéo dài.

Trị liệu đồng thời với các thuốc có khả năng làm suy tủy hay suy thận mạnh (như dapsone, pentamidine dùng toàn thân, pyriméthamine, amphotéricine, flucitosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine và doxorubicine) cũng có thể làm gia tăng nguy cơ gây độc tính của viên nang Retrovir. Nếu cần thiết dùng đồng thời với một trong những thuốc trên, nên cẩn thận kiểm tra thêm các thông số về chức năng thận và huyết học, và nếu cần, nên giảm liều của một hoặc cả hai tác nhân.

Các đồng đẳng nucléoside, ribavirine, đối kháng lại in vitro tác động kháng virus của zidovudine và do đó, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc này.

Do một vài bệnh nhân dùng zidovudine có thể tiếp tục bị nhiễm khuẩn cơ hội, có thể phải xem

xét việc dùng đồng thời liệu pháp kháng khuẩn dự phòng. Biện pháp dự phòng này bao gồm co-trimoxazole, pentamidine dạng khí dung, pyriméthamine và acyclovir. Các số liệu còn giới hạn từ các thử nghiệm lâm sàng không cho thấy nguy cơ gia tăng đáng kể độc tính với những thuốc này. Các số liệu giới hạn đề nghị rằng probénécide làm gia tăng thời gian bán hủy trung bình và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương của zidovudine, bằng cách giảm sự glucuronide hóa. Sự đào thải qua thận của các glucuronide (và có thể chính bản thân zidovudine) bị giảm khi có sự hiện diện của probénécide.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Người lớn : tác dụng ngoại ý trầm trọng nhất bao gồm thiếu máu (có thể cần phải truyền máu), giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Các chứng này xảy ra thường xuyên hơn ở liều cao (1200-1500 mg/ngày) và ở bệnh nhân mắc HIV tiến triển (đặc biệt khi có dự trữ tủy suy giảm trước khi điều trị), và đặc biệt cho bệnh nhân có số lượng tế bào T4 (T-helper) dưới 100/mm<sup>3</sup>. Có thể cần thiết phải giảm liều hay ngưng trị liệu (xem Liều lượng và Cách dùng). Tỷ lệ xuất hiện giảm bạch cầu trung tính cũng gia tăng ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính, hémoglobine và nồng độ vitamine B<sub>12</sub> thấp lúc bắt đầu trị liệu với zidovudine và trên những người dùng đồng thời paracétamol (xem Tương tác thuốc).

Tác dụng ngoại ý thường gặp khác được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát placebo rộng rãi bao gồm buồn nôn, nôn mửa, chán ăn, đau bụng, nhức đầu, nổi ban, sốt, đau cơ, dị cảm, mất ngủ, khó ở, suy nhược và khó tiêu. Ngoại trừ chứng buồn nôn được gặp thường xuyên hơn nhiều trong mọi nghiên cứu ở bệnh nhân dùng viên nang Retrovir, tác dụng phụ khác không được báo cáo xuất hiện thường xuyên hơn ở bệnh nhân dùng placebo. Nhức đầu, đau cơ và mất ngủ trầm trọng thường gặp hơn ở bệnh nhân mắc HIV tiến triển được điều trị với Retrovir, trong khi chứng nôn mửa, chán ăn, khó ở và suy nhược thường thấy hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV ở giai đoạn sớm được điều trị với Retrovir.

Tác dụng ngoại ý khác được ghi nhận bao gồm buồn ngủ, tiêu chảy, nhức đầu, đổ mồ hôi, khó thở, trướng bụng, thay đổi vị giác, đau ngực, mất khả năng suy luận, lo lắng, tiểu thường xuyên, trầm cảm, đau chung chung, ớn lạnh, ho, mào đay, ngứa và hội chứng dạng sốt. Tỷ lệ của các tác dụng này và các tác dụng ngoại ý khác ít gặp hơn thì tương tự trên cả hai nhóm bệnh nhân được điều trị với Retrovir và placebo.

Các số liệu thu được từ nghiên cứu mở và có kiểm tra bằng placebo cho thấy rằng tỷ lệ của chứng buồn nôn và các tác dụng ngoại ý thường gặp trên lâm sàng khác được báo cáo đều nhất quán giảm theo thời gian trong vài tuần đầu trị liệu với Retrovir.

Các tai biến sau được báo cáo xuất hiện trên bệnh nhân được điều trị với Retrovir trong một nghiên cứu mở. Các chứng này cũng có thể xảy ra như một phần của tiến trình bệnh. Do đó, có thể gặp khó khăn khi khảo sát mối liên quan giữa các tác dụng này và sự sử dụng Retrovir, đặc biệt trong trường hợp có biến chứng đặc trưng cho nhiễm HIV tiến triển : co gập và các tai biến trên não khác, bệnh cơ, nhiễm sắc tố móng, giảm toàn thể huyết cầu với sự giảm sản tủy và

giảm tiểu cầu đơn độc và rối loạn trên gan như to gan, các thay đổi về mỡ và gia tăng men gan và bilirubine trong máu.

Trẻ em : do không có các nghiên cứu có kiểm soát placebo, chỉ có những số liệu giới hạn từ nghiên cứu mở ở trẻ em bị nhiễm HIV có biểu hiện triệu chứng.

Giống như ở người lớn, tác dụng ngoại ý trầm trọng nhất bao gồm thiếu máu (có thể cần đến sự truyền máu), giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Việc điều chỉnh liều lượng có thể rất cần thiết (xem Liều lượng và Cách dùng). Thông tin thu được về các tác dụng ngoại ý khác ở trẻ em không mâu thuẫn với sự xảy ra các tác dụng ngoại ý do zidovudine ở người lớn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : liều khởi đầu 200 mg zidovudine mỗi 4 giờ (1200 mg/ngày) nói chung được khuyến cáo cho bệnh nhân nặng 70 kg.

Một khoảng liều rộng từ 500 và 1500 mg/ngày đã được dùng. Phác đồ liều lượng tối ưu (liều hàng ngày và thời gian dùng thuốc) vẫn còn được xác định và thay đổi theo từng cá nhân. Trong thực tế, nhiều bệnh nhân có thể được duy trì thoải đáng với liều 1000 mg/ngày chia làm 4 hay 5 lần. Trong các trường hợp cá biệt, bác sĩ có thể cần chọn một liều hàng ngày thấp hơn, tùy theo giai đoạn bệnh và các yếu tố có liên quan (như dự trữ tủy hay thể trọng bệnh nhân). Không biết được tính hữu hiệu của liều thấp hơn trong việc điều trị hay phòng ngừa các suy thoái chức năng thần kinh đi kèm với SIDA và tính chất ác tính. Tính hữu hiệu của việc dùng liều cách xa hơn (trong khoảng thời gian lâu hơn 6 giờ) vẫn còn chưa được xác định.

Trẻ em : ở trẻ em trên 3 tháng tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo là 180 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể mỗi 6 giờ (720 mg/kg/ngày). Liều tối đa không nên vượt quá 200 mg mỗi 6 giờ.

Phác đồ liều lượng tối ưu vẫn còn được xác định và có thể thay đổi theo từng người. Một khoảng liều rộng từ 120 và 180 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể mỗi 6 giờ (trong khoảng 480-720 mg/m<sup>2</sup>/ngày), đã được dùng. Không biết được tính hữu hiệu của các liều lượng thấp trong việc điều trị và dự phòng suy thoái chức năng thần kinh đi kèm với HIV và tính chất ác tính. Tính hữu hiệu của việc dùng liều cách khoảng xa hơn trên trẻ em vẫn còn được xác định.

Điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có độc tính trên máu : có thể cần thiết phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độc tính trên máu. Điều này hầu như thường hơn ở bệnh nhân có dự trữ tủy kém trước khi điều trị, đặc biệt trên bệnh nhân mắc HIV trong giai đoạn tiến triển. Nếu nồng độ hémoglobine giảm xuống trong khoảng giữa 7,5 g/dl và 9 g/dl hay số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống giữa 0,75 x 10<sup>9</sup>/l và 1 x 10<sup>9</sup>/l, liều hàng ngày có thể giảm cho đến khi có bằng chứng của sự hồi phục tủy, nói cách khác, sự hồi phục có thể được tăng cường bởi một thời gian ngưng thuốc ngắn hạn. Nếu cần phải xem xét giảm liều, có thể giảm một nửa liều hàng ngày và sau đó tăng thêm dần, tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân, cho đến liều ban đầu.

Điều trị với Retrovir nên gián đoạn nếu mức hémoglobine xuống thấp dưới 7,5 g/dl hay số lượng bạch cầu trung tính dưới 0,75 x 10<sup>9</sup>/l. Sự hồi phục tủy thường được quan sát thấy xảy ra trong vòng 2 tuần sau thời gian dùng zidovudine với một liều đã được giảm bớt có thể được tái

áp dụng. Sau 2-4 tuần sau, có thể dần dần gia tăng liều, tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân, cho đến liều ban đầu.

Liều lượng cho người già : hiện nay không có sẵn số liệu đặc hiệu ; tuy nhiên, nên áp dụng các biện pháp thận trọng thông thường cho người già.

Liều lượng trong trường hợp suy thận : các số liệu còn giới hạn ở bệnh nhân suy thận không đề ra nhu cầu đặc biệt về điều chỉnh liều khởi đầu do nồng độ zidovudine không gia tăng một cách đáng kể. Tuy nhiên, sự tích tụ của các chất chuyển hóa glucuronide có thể xảy ra trong suy thận, mặc dù không biết được tác động của sự tích tụ này. Việc kiểm tra nồng độ zidovudine trong huyết tương (và chất chuyển hóa glucuronide của nó), kết hợp với kiểm tra các thông số huyết học, có thể cho thấy nhu cầu điều chỉnh liều lượng sau đó. Làm thăm phân máu cho thấy chỉ cho một tác dụng giới hạn trong việc đào thải zidovudine nhưng làm tăng cường sự đào thải chất chuyển hóa glucuronide của nó.

Liều lượng trong trường hợp suy gan : các số liệu giới hạn trên bệnh nhân xơ gan cho thấy rằng sự tích tụ zidovudine có thể xảy ra trên bệnh nhân suy gan vì giảm sự glucuronide hóa. Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều nhưng hiện tại không thể cho các khuyến cáo chính xác. Nếu không thể thực hiện được kiểm tra nồng độ zidovudine trong huyết tương, bác sĩ sẽ phải chú ý đặc biệt đối với những dấu hiệu không dung nạp và gia tăng khoảng cách giữa các liều cho thích hợp.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : các số liệu hiện nay còn giới hạn về tác động của việc uống quá liều cấp trên cả người lớn và trẻ em. Không có trường hợp tử vong nào xảy ra và tất cả bệnh nhân đều hồi phục. Nồng độ cao nhất trong máu của zidovudine được ghi nhận là 185 mmol (49,4 mg/ml). Không nhận thấy được các triệu chứng hay dấu hiệu đặc hiệu xảy ra cùng với sự quá liều.

Các liều cao lên đến 1250 mg Retrovir uống mỗi 4 giờ trong vòng 4 tuần đã được cho 2 bệnh nhân HIV tiến triển. Một người đã bị thiếu máu và giảm bạch cầu trong khi người kia không bị ảnh hưởng nguy hại nào.

Các liều cao 7,5 mg/kg theo đường tiêm tuyền mỗi 4 giờ trong vòng 2 tuần đã được dùng cho 5 bệnh nhân. Một người trong số đó bị phản ứng lo lắng trong khi bốn người còn lại không bị ảnh hưởng nguy hại nào.

Điều trị : nên theo dõi bệnh nhân kỹ càng về các dấu hiệu độc tính (xem Tác dụng ngoại ý) và áp dụng các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Làm thăm phân máu cho thấy chỉ cho một tác dụng giới hạn trong việc đào thải zidovudine nhưng có thể làm tăng cường sự đào thải chất chuyển hóa glucuronide của nó.

## **438. RHINATHIOL**

**SANOFI SYNTHELABO VIETNAM**

viên nang dành cho người lớn 375 mg : hộp 30 viên.

xirô dành cho người lớn 5% : chai 125 ml.

xirô dành cho nữ nhi và trẻ em 2% : chai 125 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Carbocistéine	375 mg
(Lactose)	

cho 1 muỗng lường xirô 5%	
Carbocistéine	750 mg
(Ethanol)	(0,25 ml)
(Saccharose)	(6 g)

cho 1 muỗng café xirô 2%	
Carbocistéine	100 mg
(Ethanol)	(0,04 ml)
(Saccharose)	(3,5 g)

**DƯỢC LỰC**

Thuốc biến đổi dịch tiết, có tính chất tiêu nhầy.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 giờ.

Sinh khả dụng kém, dưới 10% liều dùng do được chuyển hóa mạnh và chịu ảnh hưởng khi qua gan lần đầu.

Thời gian bán hủy đào thải khoảng 2 giờ.

Thuốc và các chất chuyển hóa chủ yếu được đào thải qua thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các bệnh lý đường hô hấp kèm hiện tượng khó khạc đàm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Trường hợp ho có nhiều đàm cần phải được tôn trọng vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi - phế quản.

Phối hợp thuốc tan đàm với thuốc ho hoặc các thuốc làm khô đàm (tác dụng atropinic) là không hợp lý.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng thận trọng ở người bị loét dạ dày - tá tràng.

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường, cần lưu ý lượng đường có trong thành phần của dạng xirô :

- 1 muỗng lường xirô 5% có chứa 6 g saccharose.

- 1 muỗng café xirô 2% có chứa 3,5 g saccharose.

Do trong thành phần của dạng xirô có alcohol nên phải lưu ý người lái xe và vận hành máy móc về khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI**

Chỉ dùng trong thời gian mang thai khi thật sự cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Có thể cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra hiện tượng không dung nạp đường tiêu hóa (đau dạ dày, buồn nôn, ói mửa và tiêu chảy), nên giảm liều trong trường hợp này.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thời gian điều trị ngắn và không quá 5 ngày.

Người lớn và trẻ em trên 15 tuổi : mỗi lần uống 2 viên hoặc 1 muỗng lường xirô 5%, ngày 3 lần, nên uống thuốc xa bữa ăn.

Nhũ nhi và trẻ em dưới 15 tuổi : dùng dạng xirô 2%, liều 20-30 mg/kg/ngày, chia làm 2-3 lần, uống xa bữa ăn.

- Dưới 5 tuổi : 1-2 muỗng café/ngày.

- Trên 5 tuổi : 3 muỗng café/ngày



## 439. RHINATHIOL Promethazine

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

xirô : chai 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 muỗng canh	
Carbocistéine	300 mg
Prométhazine chlorhydrate	7,5 mg
(Saccharose)	(9 g)
(Alcool)	

cho 1 muỗng lường	
Carbocistéine	100 mg
Prométhazine chlorhydrate	2,5 mg
(Saccharose)	(3 g)
(Alcool)	

### DƯỢC LỰC

Thuốc kháng histamine đường uống.

Prométhazine :

Prométhazine là một thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> thuộc nhóm phénothiazine, có các đặc tính như sau :

- tác dụng an thần ở liều thông thường do tác động kháng histamine và ức chế adrénaline ở thần kinh trung ương,
- tác dụng kháng cholinergic gây tác dụng ngoại ý ở ngoại biên,
- tác dụng ức chế adrénaline ở ngoại biên có thể ảnh hưởng đến động lực máu (có thể gây hạ huyết áp tư thế).

Các thuốc kháng histamine có đặc tính chung là đối kháng, do đối kháng tương tranh ít nhiều

mang tính thuận nghịch, với tác dụng của histamine, chủ yếu trên da, mạch máu, phế quản và ruột.

Đa số các thuốc kháng histamine có tác động chống ho vừa phải, nhưng lại làm tăng hiệu lực chống ho của các thuốc ho dẫn xuất morphine có tác động trung tâm và các thuốc giãn phế quản thuộc nhóm amine có tác động giao cảm mà chúng thường hay được phối hợp điều trị.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Carbocistéine :

Sau khi uống, carbocistéine được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 giờ.

Sinh khả dụng kém, dưới 10% liều dùng do được chuyển hóa mạnh và chịu ảnh hưởng khi qua gan lần đầu.

Thời gian bán hủy đào thải khoảng 2 giờ.

Carbocistéine và các chất chuyển hóa chủ yếu được đào thải qua thận.

Prométhazine :

Prométhazine có sinh khả dụng từ 13 đến 40%.

Thời gian để đạt nồng độ tối đa trong huyết tương từ 1,5 đến 3 giờ.

Thể tích phân phối cao do có ái lực với lipide, khoảng 15 l/kg.

Tỉ lệ gắn kết với protéine huyết tương từ 75 đến 80%.

Thời gian bán hủy từ 10 đến 15 giờ.

Sự chuyển hóa theo hướng sulfoxyde hóa, sau đó loại tiếp gốc méthyl.

Thanh thải ở thận chiếm dưới 1% thanh thải toàn phần và có khoảng 1% được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa. Các chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu, chủ yếu là sulfoxide, chiếm 20% liều dùng.

Thuốc kháng histamine có khả năng bị tích tụ ở bệnh nhân suy thận hay suy gan nặng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng ho khan gây khó chịu, nhất là ho vào ban đêm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

Có tiền sử quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Có tiền sử bị mất bạch cầu hạt.

Có nguy cơ bị bí tiểu liên quan đến rối loạn niệu đạo - tuyến tiền liệt.

Có nguy cơ bị glaucome do khép góc.

Tương đối :

Phối hợp với sultopride (xem Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

Trường hợp ho có đàm cần phải được tôn trọng vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi - phế quản.

Trước khi kê toa thuốc ho, cần tìm hiểu nguyên nhân gây ho để có điều trị thích hợp.

Nếu đã dùng thuốc ho ở liều thông thường mà vẫn không hết ho, không nên tăng liều thuốc ho mà phải chẩn đoán lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Cũng nên lưu ý rằng trong thành phần tá dược của xirô có alcool.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Liên quan đến carbocistéine :

Dùng thận trọng ở người bị loét dạ dày - tá tràng.

Liên quan đến prométhazine :

Do hiện nay người ta còn giả định rằng phénothiazine có thể là một yếu tố trong những trường hợp đột tử ở nhũ nhi, không nên sử dụng thuốc này cho trẻ dưới 1 tuổi.

Cần tăng cường theo dõi (lâm sàng và điện não đồ) ở bệnh nhân bị động kinh do các dẫn xuất phénothiazine có thể làm giảm ngưỡng gây động kinh.

Thận trọng khi chỉ định prométhazine trong những trường hợp :

- bệnh nhân lớn tuổi có khả năng cao bị hạ huyết áp tư thế, bị chóng mặt, buồn ngủ ; bệnh nhân bị táo bón kinh niên (do có nguy cơ bị tắc ruột do liệt) ; bệnh nhân bị phì đại tuyến tiền liệt ;
- bệnh nhân bị bệnh tim mạch do các dẫn xuất phénothiazine có thể gây nhịp tim nhanh và hạ huyết áp ở một số người ;
- bệnh nhân bị suy gan và/hoặc suy thận nặng, do có nguy cơ tích tụ thuốc.

Trường hợp dùng thuốc cho trẻ em, cần phải biết chắc là trẻ không bị hen phế quản hay bị trào ngược dạ dày - thực quản trước khi kê toa thuốc ho.

Tuyệt đối tránh uống rượu hay các thuốc có chứa rượu trong thời gian điều trị.

Do các dẫn xuất phénothiazine có thể gây cảm quang, tránh phơi nắng trong thời gian điều trị.

Liên quan đến dạng bào chế :

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hay phải theo chế độ ăn kiêng ít đường, nên lưu ý đến hàm lượng saccharose trong thành phần của dạng xirô.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Cần thông báo cho người phải lái xe hay vận hành máy móc về khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc, nhất là trong thời gian đầu.

Hiện tượng này càng rõ hơn nếu dùng chung với các thức uống hay các thuốc khác có chứa rượu.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Khảo sát về tác dụng gây dị dạng (trong 3 tháng đầu thai kỳ) :

Các nghiên cứu trên động vật :

- Không cho thấy tác dụng gây quái thai của carbocistéine.
- Không có số liệu đáng tin cậy về tác dụng gây quái thai của prométhazine.

Trên lâm sàng :

- Không có số liệu đối với carbocistéine.

- Dùng prométhazine trên một số lượng hạn chế phụ nữ có thai không cho thấy thuốc có ảnh hưởng gây dị dạng hay độc phôi nào. Tuy nhiên cần phải làm thêm nhiều nghiên cứu nữa để có kết luận chính xác về ảnh hưởng của thuốc khi dùng trong thai kỳ.

Khảo sát về độc tính trên phôi thai (trong 6 tháng cuối thai kỳ) :

Ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị dài hạn với liều cao thuốc kháng histamine có đặc tính kháng cholinergic, các dấu hiệu về tiêu hóa có liên quan đến tác dụng atropinic (căng bụng, tắc ruột phân su, chậm đi tiêu phân su, nhịp tim nhanh, rối loạn thần kinh...) hiếm khi được ghi nhận.

Dựa trên các dữ liệu trên, không nên uống thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ, những tháng tiếp theo có thể kê toa nhưng khi nào thật cần thiết và chỉ sử dụng ngắn hạn trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Nếu có uống thuốc này vào cuối thai kỳ, cần phải theo dõi một thời gian các chức năng thần kinh và tiêu hóa của trẻ sơ sinh.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Do thuốc kháng histamine nói chung được bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ và do tác dụng an thần của prométhazine, không nên dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc kháng histamine. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc. Tránh uống rượu và các thức uống có chứa rượu trong thời gian dùng thuốc.

- Sultopride : có nguy cơ tăng rối loạn nhịp thất, nhất là nguy cơ gây xoắn đỉnh, do phối hợp các tác dụng điện sinh lý.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Atropine và các thuốc có tác dụng atropinic (thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, thuốc chống liệt rung có tác dụng kháng cholinergic, thuốc chống co thắt có tác dụng atropinic, disopyramide, thuốc an thần kinh nhóm phénothiazine) : tăng các tác dụng ngoại ý atropinic như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau và chống ho họ morphine, thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc ngủ, nhóm barbiturate, clonidine và các thuốc cùng họ, méthadone, thuốc an thần kinh, thuốc giải lo âu) : tăng ức chế thần kinh trung ương. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến carbocistéine :

Có thể xảy ra hiện tượng không dung nạp ở đường tiêu hóa (đau dạ dày, buồn nôn, ói mửa và tiêu chảy), nên giảm liều trong trường hợp này.

Liên quan đến prométhazine :

Các đặc tính dược lý của thuốc cũng là nguyên nhân của một số tác dụng ngoại ý với nhiều mức độ khác nhau và có hay không có liên quan đến liều dùng (xem phần Dược lực) :

Tác dụng trên thần kinh thực vật :

- thiu thiu hoặc buồn ngủ, nhất là vào thời gian điều trị đầu ;
- tác động kháng cholinergic làm khô niêm mạc, rối loạn điều tiết, giãn đồng tử, tim đập nhanh, nguy cơ bí tiểu ;
- hạ huyết áp tư thế ;
- rối loạn cân bằng, chóng mặt, giảm trí nhớ hoặc khả năng tập trung ;
- mất điều hòa vận động, rung rẩy, thường xảy ra hơn ở người lớn tuổi ;
- lảo đảo, ảo giác ;
- hiếm hơn, chủ yếu ở nữ nhi, có thể gây kích động, cáu gắt, mất ngủ.

Phản ứng quá mẫn cảm :

- nổi ban, eczema, ngứa, ban xuất huyết, mề đay ;
- phù, hiếm hơn có thể gây phù Quincke ;
- sốc phản vệ ;
- cảm quang.

Tác dụng trên máu :

- giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính ;
- giảm tiểu cầu ;
- thiếu máu tan máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 1 tuổi.

Nên dùng thuốc ngắn hạn (vài ngày) và nên uống thuốc vào thời điểm xảy ra cơn ho.

Người lớn : 3-4 muỗng canh (15 ml) mỗi ngày.

Trẻ em :

- từ 12 đến 30 tháng : 3 đến 4 muỗng lường (5 ml) mỗi ngày.
- từ 30 tháng đến 12 tuổi : 4 đến 6 muỗng lường mỗi ngày.
- từ 12 đến 15 tuổi : 6 đến 9 muỗng lường mỗi ngày.

Nên ưu tiên uống thuốc vào buổi chiều tối do prométhazine có thể gây buồn ngủ.

### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu quá liều prométhazine : co giật (nhất là ở nữ nhi và trẻ em), rối loạn nhận thức, hôn mê.

Cho nhập viện và điều trị triệu chứng

**GEDEON RICHTER**

viên nén : vỉ 21 viên + 7 viên Fe, hộp 3 vỉ hoặc 100 vỉ.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Levonorgestrel	0,15 mg
Ethinylestradiol	0,03 mg

cho 1 viên "Fe"	
Fe <sup>2+</sup> (dưới dạng fumarate sắt khan)	25 mg

**DƯỢC LỰC**

Viên nén Rigevidon 21 + 7 "Fe" là thuốc uống ngừa thai bằng cách ức chế sự rụng trứng, qua đó tránh việc có thai ngoài ý muốn.

**CHỈ ĐỊNH**

Thuốc uống ngừa thai. Có hiệu quả điều trị trong các trường hợp rối loạn xuất huyết chức năng, đau giữa chu kỳ kinh và đau kinh.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Đang mang thai, tình trạng sau viêm gan, có tiền sử bệnh vàng da tự phát và ngứa khi mang thai. Hội chứng Dubin-Johnson và hội chứng Rotor. Rối loạn chức năng gan, viêm túi mật, khuynh hướng huyết khối tăng, bệnh tim thực thể nặng, viêm mật mạn tính, tiểu đường nặng, rối loạn các chức năng nội tiết khác, các bệnh ác tính, đặc biệt là ung thư vú và ung thư bộ phận sinh dục. Thời kỳ cho con bú. Không dung nạp thuốc.

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần chú ý khi dùng thuốc trong các trường hợp giãn tĩnh mạch, động kinh, tăng huyết áp, rối loạn tâm thần kèm theo trầm cảm, tiểu đường nhẹ, u cơ tử cung rộng hơn, bệnh tuyến vú và người trên 40 tuổi.

Hút thuốc có thể làm tăng tần suất và độ trầm trọng của tác dụng phụ. Hàng năm, nên kiểm tra phụ khoa. Nếu tiêu chảy hoặc nôn mửa, tác dụng ngừa thai có thể bị giảm hoặc ngừng vì thuốc giảm hấp thu. Khi kê toa cho bệnh nhân, nên cân nhắc tất cả các bệnh gian phát đi kèm tiêu chảy hoặc nôn mửa. Trong trường hợp bị tiêu chảy hoặc nôn mửa, thì nên ngừng thuốc và nên dùng các phương pháp tránh thai khác.

Để bảo vệ bào thai, nên ngừng thuốc 3 tháng trước khi có kế hoạch mang thai và nên sử dụng phương pháp tránh thai không chứa hormon khác.

Nên ngừng thuốc trong trường hợp bệnh mạn tính và 6 tuần trước khi đại phẫu thuật (vì phải nằm trên giường lâu).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tác dụng của thuốc có thể bị giảm (xuất huyết bất thường) hoặc mất hẳn tác dụng - do cảm ứng enzyme - khi dùng đồng thời thuốc này với các thuốc sau đây : rifampicin, dẫn xuất phenobarbital, phenytoin, kháng sinh phổ rộng, sulphamid và dẫn xuất pyrazolone.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gặp các triệu chứng đường tiêu hóa, căng vú, tăng hoặc giảm thể trọng, nhưng chúng sẽ giảm khi dùng quen thuốc. Ngừng thuốc ngay trong trường hợp mang thai, huyết khối, nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, rối loạn mạch não, nhồi máu cơ tim, giảm thị lực, chứng lồi mắt, chứng nhìn đôi, nhức đầu nặng kéo dài và tái phát, và một vài bệnh mạn tính khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Việc dùng thuốc Rigevidon 21 + 7 "Fe" nên bắt đầu vào ngày thứ 5 của chu kỳ kinh với những viên màu trắng và dùng liên tục trong 21 ngày. Trong 7 ngày tiếp theo, dùng viên bao phim có màu. Chế độ dùng thuốc này phải được nối tiếp (21 viên màu trắng, rồi tiếp theo là 7 viên bao phim có màu) cho đến khi vẫn còn nhu cầu tránh thai, tức là chế độ dùng thuốc 28 ngày nên được áp dụng một cách liên tục. Nên uống thuốc vào những giờ giống nhau trong ngày, tốt nhất là giờ đi ngủ tối.

Sự ức chế rụng trứng sẽ không bảo đảm, nếu khoảng thời gian uống giữa 2 viên quá 36 giờ. Không cần thiết phải ngừng thuốc khi có hiện tượng huyết ra lấm tấm. Nếu xuất huyết nặng hơn, thì nên ngừng thuốc và khám phụ khoa. Nếu kết quả kiểm tra không có gì, có thể bắt đầu chu kỳ 21 + 7 mới vào ngày thứ 5 của chu kỳ kinh. Sự ra kinh bất thường và xuất huyết lấm tấm sẽ giảm và hết hoàn toàn một cách tự nhiên khi tiếp tục dùng thuốc.

### **BẢO QUẢN**

Tránh ẩm, giữ ở nhiệt độ trong khoảng 15-30°C.

## **441. RISORDAN 5 mg - 10 mg - RISORDAN LP 20 mg**

RHÔNE-POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

viên nén để bẻ 5 mg : hộp 30 viên.

viên nén để bẻ 10 mg : hộp 60 viên.

viên nén tác dụng kéo dài 20 mg : hộp 60 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Isosorbide dinitrate	5 mg
(Na)	(10 <sup>-7</sup> mEq)

cho 1 viên	
Isosorbide dinitrate	10 mg
(Na)	(10 <sup>-2</sup> mEq)

cho 1 viên LP	
Isosorbide dinitrate	20 mg

#### DƯỢC LỰC

Giãn mạch, chống đau thắt ngực. Isosorbide dinitrate có tác dụng sau :

- Giãn tĩnh mạch và đưa đến :
- giảm áp lực tiền gánh đến các tâm thất (giảm áp lực đẩy máu và thể tích của tâm thất phải và trái).
- giảm áp lực cuối tâm trương ở tâm thất trái. Điều này làm cải thiện hoạt động của tim mà không làm thay đổi nhịp và các chỉ số của tim.
- Giãn mạch vành đưa đến việc tưới máu tốt hơn cho các vùng thiếu máu dưới nội tâm mạc.
- Tác dụng chống co thắt.
- Giãn các tiểu động mạch ở liều cao, đưa đến sự giảm sức đề kháng mạch máu ngoại biên và như thế làm giảm áp lực hậu gánh trên các tâm thất.

Các tác dụng này góp phần cải thiện tình trạng huyết động học với sự giảm nhu cầu oxy của cơ tim mà lại tăng sự chuyển tải oxy ; những yếu tố này là nền tảng cho các chỉ định của thuốc trong cơn đau thắt ngực và suy tim.

Risordan 5 mg được đặc trưng bởi :

- tác dụng nhanh (hấp thu dưới lưỡi) tương đương trinitrine.
- thời gian tác dụng kéo dài nhiều giờ (2-6 giờ) tùy theo liều và cách sử dụng.



Risordan 10 mg :

Isosorbide dinitrate đạt nồng độ hiệu nghiệm trong huyết tương (làm giảm gánh nặng của tim, giảm áp lực mao quản phổi của phân tử mẹ và chất chuyển hóa mononitrate).

Risordan LP 20 mg :

Bảo đảm tác dụng trị liệu liên tục. Trong các thí nghiệm về gắng sức thực hiện trong vòng 8 giờ sau khi uống một viên Risordan LP 20 mg, người ta nhận thấy ngưỡng xuất hiện cơn đau thắt ngực được nâng lên trong suốt thời gian thí nghiệm.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Isosorbide dinitrate là một nitrate hữu cơ bị biến dưỡng nhanh chóng và hoàn toàn bởi các glutathion-S-transferase. Thời gian bán hủy của liều uống duy nhất một viên là 40 phút ở người. Thuốc được chuyển hóa thành 2 chất là isosorbide 2-mononitrate và isosorbide 5-mononitrate hiện diện với nồng độ cao hơn và thời gian bán hủy dài hơn 4-5 giờ so với phân tử mẹ. Những công trình nghiên cứu với các chất đồng vị phóng xạ đánh dấu cho thấy liều uống isosorbide dinitrate được hấp thu hoàn toàn bởi cơ thể. Thuốc được thải gần như hoàn toàn qua nước tiểu (99%).

Viên 5 mg LI :

Viên phóng thích nhanh (ngậm dưới lưỡi), viên tác động kéo dài (uống).

Viên 10 mg LI :

Viên phóng thích nhanh nhưng tác động kéo dài. Bằng đường uống, nồng độ huyết tương sau 30 phút là 9 mg/ml với viên 10 mg.

Viên LP 20 mg :

Kỹ thuật bào chế viên Risordan LP 20 mg bảo đảm phóng thích hoạt chất từ từ, do đó cho phép giữ lâu dài nồng độ hiệu quả trong huyết tương.

Sau khi uống một liều duy nhất Risordan LP 20 mg, nồng độ huyết tương của isosorbide dinitrate đạt tối đa sau 40 phút và giữ trong vòng 6 giờ, sau 10 giờ vẫn còn đáng kể. Nồng độ huyết tương tối đa giữ ổn định trong khoảng 10 giờ đối với isosorbide dinitrate và 12 giờ đối với các chất chuyển hóa mononitrate.

### **CHỈ ĐỊNH**

Đường ngậm dưới lưỡi (viên 5 mg) :

- Điều trị cơn đau thắt ngực.
- Phù phổi cấp tính, phối hợp với điều trị cổ điển.

Đường uống (viên 5 mg, 10 mg, 20 mg, LP 20 mg) :

- Dự phòng cơn đau thắt ngực.
- Điều trị bổ trợ suy tim trái.

Ghi chú : các dẫn chất nitrate thường được sử dụng trong suy tim nặng mãn tính. Vai trò quan trọng của chúng đã được công nhận trong điều trị ngắn ngày. Gần đây, nó còn được xác nhận trong điều trị kéo dài (dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với một thuốc giãn động mạch).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn đối với dẫn chất nitrate.
- Bệnh lý cơ tim thể tắc nghẽn (nguy cơ mất bù).

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Suy tim phải đơn thuần không phải là một chống chỉ định.

Trong trường hợp sử dụng liều cao, không nên ngưng thuốc đột ngột.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Viên 5 mg, 10 mg, 20 mg :

Liều hữu hiệu phải được đạt tới từ từ, do có thể gây hạ huyết áp động mạch và nhức đầu dữ dội ở một vài đối tượng. Liều dùng trong ngày phải được chia ra và điều chỉnh tùy theo hiệu quả và mức độ dung nạp thuốc của người bệnh.

Tác dụng giãn mạch của rượu và tác dụng giãn mạch của các dẫn chất nitrate có nguy cơ làm tăng thêm tác dụng hạ áp khi dùng phối hợp.

Những thuốc giãn mạch, thuốc hạ huyết áp, thuốc lợi tiểu có thể bị tăng tác động hạ huyết áp bởi các dẫn chất nitrate, nhất là ở người lớn tuổi.

- Viên 5 mg :

Các thuốc kháng cholinergic do làm giảm bài tiết nước bọt, có thể làm chậm sự hòa tan của Risordan đặt dưới lưỡi.

## **LÚC CÓ THAI**

Không nên dùng cho phụ nữ mang thai (không có tác dụng sinh quái thai ở động vật, tuy nhiên chưa có số liệu ở người).

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên cho con bú trong thời gian điều trị vì không có các dữ liệu về thuốc đi qua sữa mẹ.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể bị nhức đầu lúc mới dùng thuốc, thường sẽ từ từ biến mất.
- Hạ huyết áp có thể kèm theo cảm giác chóng mặt, xây xẩm, hiếm khi bất tỉnh (chủ yếu ở người già và khi phối hợp với thuốc giãn mạch khác).

Méthémoglobine máu có khi xảy ra ; không có biểu hiện lâm sàng với liều điều trị nhưng lại đáng kể với liều cao.

Giãn mạch gây đỏ da.

Rối loạn tiêu hóa.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng phóng thích nhanh : 5 mg, 10 mg (LI : libération immédiate).

Dạng phóng thích chậm : 20 mg (LP : libération prolongée).

**Đường ngậm dưới lưỡi** : viên 5 mg (tác dụng nhanh : khoảng 2 phút).

- Cơn đau thắt ngực : 5-10 mg, ngậm tiếp tục nếu cơn đau tái phát.
- Phù phổi cấp tính : 5-10 mg, phối hợp với điều trị kinh điển.

### **Đường uống :**

viên 5 mg, 10 mg (tác dụng kéo dài 4-6 giờ)

viên 20 mg LP

Viên phải nuốt, không nhai hay ngậm cho tan.

Phòng ngừa cơn đau thắt ngực :

Liều ban đầu : nên bắt đầu điều trị với liều nhỏ nhất. Cho uống Risordan 2-3 lần/24 giờ, tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ).

Riêng với Risordan LP có thể tăng liều lên tới 40 mg, 2 lần/24 giờ (không đối xứng, ví dụ : 8 và 18 giờ).

Liều duy trì : sau đó liều được chỉnh tùy theo hiệu quả lâm sàng mong muốn và đáp ứng của từng bệnh nhân.

Liều thông thường là 10-60 mg/24 giờ chia làm 2-3 lần.

Với Risordan LP : Liều thông thường là 40-80 mg/24 giờ chia làm 2-3 lần.

Tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ).

Suy tâm thất trái hay toàn phần :

Liều ban đầu : nên bắt đầu điều trị với liều nhỏ nhất. Cho uống Risordan 2-3 lần/24 giờ, tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ).

Liều duy trì : sau đó liều được chỉnh tùy theo hiệu quả lâm sàng mong muốn và đáp ứng của từng bệnh nhân. Liều thông thường là 20-60 mg/24 giờ chia làm 2-3 lần, tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ).

Suy tâm thất trái ứ máu :

Liều ban đầu : nên bắt đầu điều trị với liều nhỏ nhất Risordan LP 20 mg, 2-3 lần/24 giờ, tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ). Có thể tăng liều lên tới 40 mg, 2 lần/24 giờ (không đối xứng, ví dụ : 8 và 18 giờ).

Liều duy trì : sau đó liều được chỉnh tùy theo hiệu quả lâm sàng mong muốn và đáp ứng của từng bệnh nhân. Liều thông thường là 40-80 mg/24 giờ chia làm 2-3 lần, tôn trọng một khoảng trống điều trị ít nhất là 12 giờ (thí dụ : 8 giờ, 12 giờ, 18 giờ).

Suy tim trợ : do cân bằng huyết động tạm thời ở bệnh nhân, liều dùng được tăng dần dần lên đến tối đa là 240 mg/24 giờ. Những liều cao được dùng cho những trường hợp đặc biệt của những bệnh nhân nằm viện và được theo dõi lâm sàng chặt chẽ, dạng phóng thích chậm đặc biệt thích hợp với loại bệnh nhân này vì nó cho phép đạt được những nồng độ hữu hiệu trong huyết thanh một cách từ từ.

### **QUÁ LIỀU**

Trường hợp uống quá liều do bất cẩn, biểu hiện thuộc hai loại :

- giãn mạch toàn thân với trụy mạch.

- tím tái do méthémoglobine máu.

Điều trị :

Từ méthémoglobine máu 0,8 g/100 ml trở đi, dùng xanh méthylène 1% tiêm tĩnh mạch (1-2 mg/kg), hoặc cho uống : 50 mg/kg trong các trường hợp nhẹ nhất. Việc điều trị cần thực hiện ở các bệnh viện chuyên khoa.

## 442. RISPERDAL

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nén bao phim bẻ được 1 mg : vỉ 6 viên, hộp 2 vỉ hoặc vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ và hộp 6 vỉ - Bảng B.

Viên nén bao phim bẻ được 2 mg : vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ và hộp 6 vỉ - Bảng B.

Viên nén bao phim bẻ được 3 mg : vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ và hộp 6 vỉ - Bảng B.

Viên nén bao phim bẻ được 4 mg : vỉ 10 viên, hộp 2 vỉ và hộp 6 vỉ - Bảng B.

Viên nén bao phim 6 mg : vỉ 7 viên, hộp 4 vỉ - Bảng B.

Viên nén bao phim 8 mg : vỉ 7 viên, hộp 4 vỉ - Bảng B.

Dung dịch uống 1 mg/ml : chai 100 ml + ống hút 3 ml (được định chuẩn bằng mg và ml, thể tích nhỏ nhất là 0,25 ml và thể tích lớn nhất là 3 ml).

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Risperidone	1 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate và propylene glycol.	

cho 1 viên	
Risperidone	2 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate,	

propylene glycol, talc, titane dioxide và phẩm màu vàng cam S-nhôm.	
---	--

cho 1 viên	
Risperidone	3 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate, propylene glycol, talc, titane dioxide và vàng quinoline.	

cho 1 viên	
Risperidone	4 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate, propylene glycol, talc, titane dioxide, vàng quinoline và phẩm màu chàm disulfonate nhôm.	

cho 1 viên	
Risperidone	6 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate, propylene glycol, talc, titane dioxide, phẩm màu vàng quinoline nhôm và phẩm màu vàng cam S nhôm.	

cho 1 viên	
Risperidone	8 mg
Tá dược : lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hypromellose, Mg stearate, silic dạng keo khan, natri lauryl sulfate, propylene glycol, talc, titane dioxide, phẩm màu vàng quinoline nhôm và phẩm màu chàm disulfonate nhôm.	

cho 100 ml	
Risperidone	100 mg
Tá dược : acid tartric, acid benzoic, natri hydroxide và nước tinh khiết.	

### **DƯỢC LỰC**

Risperdal, có hoạt chất là risperidone, là thuốc chống loạn thần mới thuộc nhóm dẫn xuất benzisoxazole.

Risperidone là một chất đối kháng monoaminergic có chọn lọc với những đặc tính riêng biệt.

Risperidone có ái lực cao với các thụ thể serotonin 5-HT<sub>2</sub> và dopamine D<sub>2</sub>.

Risperidone cũng gắn kết vào thụ thể α<sub>1</sub>-adrenergic và có ái lực thấp hơn với thụ thể histamin H<sub>1</sub> và thụ thể α<sub>2</sub>-adrenergic.

Risperidone không có ái lực với các thụ thể cholinergic. Mặc dầu risperidone là chất đối kháng mạnh với thụ thể D<sub>2</sub>, được xem là cải thiện các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt, nhưng risperidone ít gây ức chế các hoạt động về vận động và ít gây chứng giữ nguyên thể hơn các thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu. Là chất đối kháng cân bằng giữa thụ thể serotonin và dopamine trung ương, risperidone có thể làm giảm nguy cơ gây tác dụng phụ ngoại tháp và mở rộng tác động điều trị đối với các triệu chứng âm tính và triệu chứng cảm xúc ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Risperidone được hấp thu hoàn toàn sau khi uống, đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1-2 giờ. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, vì vậy risperidone có thể dùng

lúc no hoặc đói.

Risperidone được chuyển hóa một phần thành 9-hydroxy-risperidone, chất này có tác dụng dược lý tương tự như risperidone. Risperidone cùng với 9-hydroxy-risperidone tạo nên thành phần có hoạt tính chống loạn thần. Đường chuyển hóa khác của risperidone là loại gốc alkyl ở Nitơ.

Ở những bệnh nhân tâm thần, sau khi uống risperidone được thải trừ với thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Thời gian bán hủy của 9-hydroxy-risperidone và thành phần có hoạt tính chống loạn thần là 24 giờ.

Nồng độ ổn định trong máu của risperidone đạt được trong vòng 1 ngày ở hầu hết các bệnh nhân. Nồng độ ổn định trong máu của 9-hydroxy-risperidone đạt được trong vòng 4-5 ngày sau khi dùng thuốc. Trong khoảng liều điều trị, nồng độ trong huyết tương của risperidone tỉ lệ với liều dùng.

Risperidone được phân bố nhanh chóng. Thể tích phân bố là 1-2 l/kg. Trong huyết tương, risperidone gắn kết với albumin và  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. Sự gắn kết với protein huyết tương của risperidone là 88%, của 9-hydroxy-risperidone là 77%.

Một tuần sau khi uống, 70% liều uống được thải trừ trong nước tiểu và 14% trong phân. Trong nước tiểu, risperidone và 9-hydroxy-risperidone chiếm 35-45% liều dùng. Phần còn lại là những chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Một nghiên cứu liều duy nhất cho thấy nồng độ chất có hoạt tính trong huyết tương cao hơn và sự thải trừ của risperidone chậm hơn ở người già và ở bệnh nhân suy thận. Nồng độ trong huyết tương của risperidone ở bệnh nhân suy gan là bình thường.

### **CHỈ ĐỊNH**

Risperdal được chỉ định trong điều trị tâm thần phân liệt cấp và mạn tính và các bệnh loạn thần khác, trong đó nổi bật các triệu chứng dương tính (như ảo giác, hoang tưởng, rối loạn tư duy, thù hận, đa nghi) và/hoặc các triệu chứng âm tính (như cảm xúc cùn mòn, co rút về tình cảm và xã hội, ngôn ngữ nghèo nàn).

Risperdal cũng cải thiện các triệu chứng cảm xúc (như trầm cảm, mặc cảm tội lỗi, lo âu) kết hợp với tâm thần phân liệt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Risperdal được chống chỉ định với những bệnh nhân quá mẫn với thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do tác dụng chẹn alpha của Risperdal, chứng hạ huyết áp tư thế đứng có thể xảy ra, đặc biệt trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu.

Risperdal nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân được biết có bệnh về tim mạch (ví dụ như suy tim, nhồi máu cơ tim, bất thường về dẫn truyền, mất nước, giảm thể tích máu hoặc bệnh mạch máu não) và liều dùng nên được điều chỉnh từ từ như đã được khuyến cáo (xem phần Liều lượng và Cách dùng). Nên xem xét việc giảm liều nếu hạ huyết áp xảy ra.

Những thuốc có tính chất đối kháng thụ thể dopamine có liên quan với việc gây ra rối loạn vận động muộn đặc trưng bởi : các cử động nhịp nhàng không tự ý, chủ yếu ở lưỡi và/hoặc ở mặt. Đã có báo cáo rằng sự xuất hiện các triệu chứng ngoại tháp là một yếu tố nguy cơ cho việc phát triển rối loạn vận động muộn, bởi vì Risperdal ít có khả năng gây ra các triệu chứng ngoại tháp hơn so với các thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu nên Risperdal ít có nguy cơ tạo ra rối loạn vận động muộn hơn so với các thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu. Nếu những dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn xảy ra, việc ngừng sử dụng các thuốc chống loạn thần nên được xem xét.

Hội chứng ác tính của các thuốc an thần kinh chủ yếu, đặc trưng bởi sốt cao, cứng đờ cơ, sự không ổn định về thần kinh tự động, rối loạn ý thức và tăng nồng độ creatine phosphokinase (CPK) đã được báo cáo xảy ra với các thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu. Trong trường hợp này, tất cả các thuốc chống loạn thần, kể cả Risperdal nên được ngừng sử dụng.

Nên giảm phân nửa liều khởi đầu và phần tăng liều cho các liều kế tiếp ở người già, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan. Cũng cần thận trọng khi kê toa Risperdal đối với bệnh nhân bệnh Parkinson bởi vì theo lý thuyết, nó có thể làm cho bệnh nặng thêm.

Những thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu được biết có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Nên thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có bệnh động kinh.

Bệnh nhân nên được khuyên tránh ăn quá nhiều vì có khả năng tăng cân.

#### **Ảnh hưởng đến việc lái xe và sử dụng máy móc :**

Risperdal có thể ảnh hưởng đến những hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần. Do đó, những bệnh nhân đang dùng Risperdal được khuyên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi biết rõ sự nhạy cảm của họ.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

##### **Lúc có thai :**

Độ an toàn của Risperdal khi sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Mặc dù qua thử nghiệm trên động vật, risperidone không cho thấy độc tính trực tiếp trên sự sinh sản, một số tác dụng gián tiếp qua trung gian của prolactin và hệ thần kinh trung ương đã được ghi nhận. Tác động gây quái thai của risperidone không được ghi nhận ở bất cứ nghiên cứu nào. Do đó, chỉ nên dùng Risperdal trong lúc mang thai nếu lợi ích điều trị hơn hẳn nguy cơ tai biến.

##### **Lúc nuôi con bú :**

Risperdal cũng không được biết có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Ở những nghiên cứu trên động vật, risperidone và 9-hydroxy-risperidone được bài tiết qua sữa. Do đó, phụ nữ đang sử dụng Risperdal không nên cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nguy cơ dùng kết hợp Risperdal với những thuốc khác chưa được đánh giá một cách có hệ thống. Do Risperdal có tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương vì vậy nên thận trọng khi dùng với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương.



Risperdal có thể đối kháng tác động của Levodopa và các chất đồng vận dopamine khác. Carbamazepine cho thấy làm giảm nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của Risperdal trong huyết tương. Những thuốc cảm ứng men gan khác cũng có tác dụng tương tự. Liều của Risperdal nên được điều chỉnh lại và giảm liều nếu cần thiết khi ngưng dùng carbamazepine và những thuốc cảm ứng men gan khác.

Nhóm phenothiazine, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và một số thuốc chẹn beta có thể làm tăng nồng độ risperidone trong huyết tương nhưng không làm tăng nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần. Khi Risperdal được uống cùng với các thuốc gắn kết cao với protein thì không có sự thế chỗ lẫn nhau có ý nghĩa về mặt lâm sàng của bất cứ thuốc nào từ protein huyết tương.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhìn chung Risperdal được dung nạp tốt và trong nhiều trường hợp, khó phân biệt tác dụng phụ với những triệu chứng tâm thần. Những tác dụng phụ được quan sát thấy khi sử dụng Risperdal như sau :

Thường gặp : mất ngủ, bút rút, lo âu, nhức đầu.

Ít gặp : ngủ gà, mệt mỏi, choáng váng, mất tập trung, táo bón, ăn không tiêu, nôn, mửa, đau bụng, nhìn mờ, chứng cương dương vật, rối loạn chức năng cương dương vật, rối loạn sự xuất tinh, tiểu không kiểm soát, viêm mũi, ban và phản ứng dị ứng khác.

Risperdal ít gây ra tác dụng phụ ngoại tháp hơn so với các thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu. tuy nhiên, trong một số trường hợp, những triệu chứng ngoại tháp sau đây có thể xảy ra : run, cứng cơ, tăng tiết nước bọt, vận động chậm chạp, đứng ngồi không yên, loạn trương lực cơ cấp. Những triệu chứng này thường nhẹ và hồi phục khi giảm liều và/hoặc cho dùng những thuốc chống Parkinson nếu cần thiết.

Thỉnh thoảng, hạ huyết áp tư thế đứng, nhịp tim nhanh phản xạ hoặc cao huyết áp đã được nhận thấy sau khi uống Risperdal đặc biệt với liều khởi đầu cao (xem phần Thận trọng lúc dùng). Risperdal có thể gây tăng nồng độ prolactin trong huyết tương phụ thuộc vào liều dùng. Các biểu hiện có thể kết hợp là chảy sữa, to vú ở đàn ông, rối loạn chu kỳ kinh nguyệt và vô kinh. Tăng cân (xem phần Thận trọng lúc dùng), phù và tăng men gan đã được quan sát thấy trong khi điều trị bằng Risperdal.

Cũng như những thuốc an thần kinh cổ điển chủ yếu, những triệu chứng sau thỉnh thoảng được ghi nhận ở bệnh nhân loạn thần : ngộ độc nước hoặc do uống nước nhiều hoặc do hội chứng SIADH (sự tiết không thích hợp của nội tiết tố chống lợi tiểu), rối loạn vận động muện, hội chứng ác tính các thuốc an thần chủ yếu, rối loạn điều hòa thân nhiệt và các cơn động kinh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Risperdal có thể được dùng dưới dạng viên nén hoặc dung dịch uống.

Chuyển từ các thuốc chống loạn thần khác sang Risperdal :

Khi điều kiện trị liệu thích hợp, nên ngưng dần dần sự điều trị trước đó trong khi bắt đầu điều

trị bằng Risperdal. Cũng như vậy, trong điều kiện trị liệu thích hợp khi chuyển bệnh nhân đang dùng các thuốc chống loạn thần có tác dụng kéo dài sang Risperdal, thì nên bắt đầu dùng Risperdal thay cho lần tiêm thuốc tiếp theo. Nhu cầu cho việc tiếp tục dùng những thuốc chống Parkinson nên được đánh giá lại định kỳ.

Người lớn :

Risperdal có thể được dùng 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày.

Điều chỉnh liều tăng dần cho bệnh nhân đến 6 mg trong vòng 3 ngày. Bệnh nhân cấp tính hoặc mãn tính, nên dùng Risperdal liều khởi đầu 2 mg/ngày. Nên tăng liều lên 4 mg vào ngày thứ hai và 6 mg vào ngày thứ ba. Từ đó về sau có thể duy trì liều này hoặc thay đổi tùy từng bệnh nhân nếu cần thiết. Liều tối ưu thông thường là 4-8 mg/ngày. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân có thể chỉ cần dùng liều thấp hơn.

Giai đoạn điều chỉnh liều chậm hơn có thể tích hợp về mặt trị liệu.

Liều trên 10 mg/ngày không thấy có hiệu quả cao hơn so với những liều thấp hơn và có thể gây ra các triệu chứng ngoại tháp. Vì độ an toàn của liều trên 16 mg/ngày chưa được đánh giá, do đó không nên dùng liều cao hơn ở mức này.

Benzodiazepine có thể được phối hợp thêm với Risperdal nếu cần có thêm tác dụng an thần.

Người già :

Liều khởi đầu nên dùng là 0,5 mg x 2 lần/ngày. Liều này có thể được điều chỉnh tăng thêm 0,5 mg x 2 lần/ngày tùy theo từng bệnh nhân cho đến liều 1-2 mg x 2 lần/ngày. Risperdal được dung nạp tốt ở người già.

Trẻ em :

Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc này cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Người bệnh gan và thận :

Liều khởi đầu nên dùng là 0,5 mg x 2 lần/ngày. Liều này có thể được điều chỉnh tăng thêm 0,5 mg x 2 lần/ngày tùy theo từng bệnh nhân cho đến liều 1-2 mg x 2 lần/ngày. Risperdal nên được dùng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này cho đến khi có được nhiều kinh nghiệm hơn.

## **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Nhìn chung, những dấu hiệu và triệu chứng được ghi nhận là kết quả từ tác dụng quá mức về tác động dược lý đã được biết của thuốc. Những triệu chứng này bao gồm buồn ngủ và an thần, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và triệu chứng ngoại tháp. Sự quá liều cho đến 360 mg đã được báo cáo.

Những bằng chứng hiện có gợi ý Risperdal có khoảng an toàn rộng. Ở một bệnh nhân có kèm theo hạ kali huyết mà uống 360 mg Risperdal, đoạn QT kéo dài đã được báo cáo.

Trong trường hợp quá liều cấp tính, nên xem xét khả năng đã dùng nhiều thuốc.

Điều trị :

Thiết lập và duy trì sự thông thường đường hô hấp và bảo đảm đầy đủ oxy và thông khí. Rửa dạ

dày (sau khi đã đặt nội khí quản, nếu bệnh nhân bất tỉnh) và nên xem xét việc dùng than hoạt kết hợp với thuốc xổ. Nên bắt đầu theo dõi tim mạch ngay kể cả theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với Risperdal. Do đó những biện pháp hỗ trợ thích hợp nên được áp dụng. Hạ huyết áp và suy tuần hoàn nên được điều trị bằng những biện pháp thích hợp như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm. Trong trường hợp có triệu chứng ngoại tháp nặng, nên dùng các thuốc kháng cholinergic. Nên tiếp tục giám sát và theo dõi chặt chẽ về mặt y khoa cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

### **BẢO QUẢN**

Viên nén Risperdal nên được bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C.

Dung dịch uống Risperdal nên được bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C và nên được bảo vệ tránh đông.

Giữ thuốc ngoài tầm tay với trẻ em.

## **443. ROCALTROL**

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên nang mềm 0,25 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Calcitriol	0,25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Calcitriol, một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính của vitamine D<sub>3</sub>, bình thường được tạo thành ở thận từ một tiền chất của nó là 25-hydroxycholecalciférol (25-HCC). Bình thường, lượng chất này được hình thành mỗi ngày là 0,5-1,0 mg, và tăng nhiều hơn trong giai đoạn mà sự tạo xương tăng cao (chẳng hạn trong giai đoạn tăng trưởng hoặc lúc có thai). Calcitriol làm thuận lợi cho sự hấp thu calci ở ruột và điều tiết sự khoáng hóa xương.

Calcitriol đóng vai trò chủ chốt trong sự điều hòa bất biến nội môi của calci, đồng thời kích thích sự tạo xương, đây là một cơ sở dược lý cho tác động điều trị chứng loãng xương.

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, sự tổng hợp calcitriol nội sinh giảm và có thể ngưng hoàn toàn.

Thiếu calcitriol trong trường hợp này là nguyên nhân chính gây loạn dưỡng xương do thận. Ở bệnh nhân bị loãng xương do thận, Rocaltrol uống làm bình thường hóa sự hấp thu calci vốn đã bị suy giảm ở ruột, như thể điều chỉnh tình trạng hạ calci huyết và các nồng độ cao trong huyết thanh của phosphatase kiềm và hormone cận giáp. Rocaltrol làm giảm các chứng đau xương và cơ, điều chỉnh các tình trạng sai lệch về mô học ở bệnh viêm xương xơ hóa và rối loạn khác của sự khoáng hóa.

Ở những bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật, thiếu năng tuyến cận giáp tự phát hay thiếu năng tuyến cận giáp giả, dùng Rocaltrol sẽ làm giảm hạ calci huyết cũng như cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị còi xương có đáp ứng với vitamine D, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh thấp, thậm chí không có. Do việc tạo calcitriol nội sinh ở thận không đủ, việc dùng Rocaltrol phải được xem như là một trị liệu thay thế.

Ở những bệnh nhân bị còi xương không đáp ứng với vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết nguyên phát), phối hợp với nồng độ calcitriol thấp trong huyết tương, việc điều trị bằng Rocaltrol làm giảm sự đào thải phosphate qua ống thận và bình thường hóa việc hình thành xương do bổ sung nguồn phosphore.

Ngoài ra, việc điều trị bằng Rocaltrol tỏ ra có ích ở những bệnh nhân bị các dạng còi xương khác, chẳng hạn còi xương có liên quan đến viêm gan ở trẻ sơ sinh, thiếu phát triển đường mật, bệnh loạn dưỡng cystine hoặc việc cung cấp calci và vitamine D qua thức ăn không đầy đủ.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Calcitriol được hấp thu nhanh ở ruột. Sau khi uống liều duy nhất 0,25 đến 1 mg Rocaltrol, các nồng độ tối đa đạt được sau 3 đến 6 giờ.

Sau khi uống lặp lại nhiều lần, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh đạt tình trạng cân bằng sau 7 ngày.

Phân phối :

Hai giờ sau khi uống liều duy nhất 0,5 mg Rocaltrol, các nồng độ trung bình trong huyết thanh của calcitriol tăng từ 40,0 +/- 4,4 pg/ml đến 60,0 +/- 4,4 pg/ml, và giảm còn 53,0 +/- 6,9 pg/ml sau 4 giờ, 50 +/- 7,0 pg/ml sau 8 giờ, 44 +/- 4,6 pg/ml sau 12 giờ và 41,5 +/- 5,1 pg/ml sau 24 giờ.

Calcitriol và các chất chuyển hóa khác của vitamine D liên kết với những protéine chuyên biệt của huyết tương trong quá trình vận chuyển trong máu.

Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh qua được hàng rào nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ.

Chuyển hóa :

Nhiều chất chuyển hóa khác nhau của calcitriol, thể hiện các tác động khác nhau của vitamine D, đã được nhận dạng : 1a,25-dihydroxy-24-oxo-cholécalciférol, 1a,24R,25-trihydroxy-24-oxo-cholécalciférol, 1a,24R,25-trihydroxy-24-oxo-cholécalciférol, 1a,25R-dihydroxy-24-oxo-cholécalciférol-26,23S-

lactone, 1a,25S,26-trihydroxycholecalciferol, 1a,25-dihydroxy-23-oxo-cholecalciferol, 1a,25R,26-trihydroxy-23-oxo-cholecalciferol và 1a-hydroxy-23-carboxy-24,25,26,27-tétranorcholecalciferol.

Đào thải :

Thời gian bán hủy đào thải của calcitriol khoảng 9 đến 10 giờ. Tuy nhiên thời gian duy trì tác dụng dược lý của một liều duy nhất khoảng 7 ngày. Calcitriol được bài tiết qua mật và chịu ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột. 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 27% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân và khoảng 7% trong nước tiểu. 24 giờ sau khi uống liều 1 mg calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 10% liều calcitriol có đánh dấu được tìm thấy trong nước tiểu. Lượng đào thải tổng cộng của hoạt tính phóng xạ trong 6 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ chiếm khoảng 16% trong nước tiểu và 36% trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Loãng xương sau mãn kinh.

Loạn dưỡng xương do thận ở bệnh nhân bị suy thận mãn, đặc biệt ở bệnh nhân làm thủng phân máu.

Thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật.

Thiếu năng tuyến cận giáp nguyên phát.

Thiếu năng tuyến cận giáp giả.

Còi xương đáp ứng với vitamine D.

Còi xương kháng với vitamine D, kèm theo giảm phosphate huyết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Rocaltrol (hoặc tất cả các thuốc cùng nhóm) trong những chứng bệnh có liên quan đến tăng calci huyết, cũng như khi có quá mẫn cảm với một trong những thành phần của thuốc.

Rocaltrol cũng bị chống chỉ định nếu có dấu hiệu rõ ràng ngộ độc vitamine D.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giữa việc điều trị bằng calcitriol và tăng calci huyết có mối tương quan chặt chẽ. Trong các nghiên cứu trên bệnh loạn dưỡng xương có nguồn gốc do thận, có gần 40% bệnh nhân được điều trị bằng calcitriol có tăng calci huyết. Nếu tăng đột ngột cung cấp calci do thay đổi thói quen ăn uống (như ăn hoặc uống nhiều sản phẩm chế biến từ sữa) hoặc dùng không kiểm soát các thuốc có chứa calci có thể sẽ gây tăng calci huyết. Nên khuyên bệnh nhân chấp hành tốt chế độ ăn uống và thông báo cho bệnh nhân về những triệu chứng của tăng calci huyết có thể xảy ra.

Bệnh nhân nằm bất động lâu ngày, chẳng hạn sau phẫu thuật, dễ có nguy cơ bị tăng calci huyết. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nếu xảy ra tăng calci huyết mãn tính có thể sẽ phối hợp với tăng créatinine huyết thanh.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử bị sỏi thận hoặc bệnh mạch vành. Calcitriol làm tăng nồng độ các phosphate vô cơ trong huyết thanh. Trong khi tác dụng này được mong muốn ở những bệnh nhân bị hạ phosphate huyết, cần phải thận trọng ở bệnh nhân bị suy thận, do nguy cơ gây vôi hóa lạc chỗ. Trong những trường hợp này, nên duy trì nồng độ phosphate trong huyết tương ở mức bình thường (2 đến 5 mg/100 ml, tương ứng 0,65 đến 1,62 mmol/l) bằng cách dùng các chất tạo phức chelate với phosphore như hydroxyde hay carbonate aluminium.

Ở bệnh nhân bị còi xương kháng vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết gia đình) và được điều trị bằng Rocaltrol, nên tiếp tục dùng thêm phosphate bằng đường uống. Tuy nhiên cũng nên lưu ý đến khả năng Rocaltrol có thể kích thích sự hấp thu phosphate ở ruột, vì điều này có thể làm thay đổi nhu cầu về phosphate bổ sung.

Nên đều đặn kiểm tra nồng độ calci, phosphore, magnésium và phosphatase kiềm trong huyết thanh, cũng như nồng độ của calci và phosphate trong nước tiểu trong 24 giờ. Trong giai đoạn đầu điều trị bằng Rocaltrol, nên kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần (xem Liều lượng và Cách dùng).

Calcitriol là chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất của vitamine D, do đó không nên dùng kèm thêm những thuốc khác có chứa vitamine D trong thời gian điều trị bằng Rocaltrol, nhằm tránh tình trạng tăng vitamine D bệnh lý có thể xảy ra.

Nếu chuyển từ điều trị bằng ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) qua điều trị bằng calcitriol, có thể cần phải đến nhiều tháng để nồng độ ergocalciférol trở về giá trị ban đầu (xem Quá liều).

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường được điều trị bằng Rocaltrol cần lưu ý tình trạng mất nước có thể xảy ra, và nên uống đủ nước.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu về độc tính trên thú vật không cho các kết quả thuyết phục, không có những nghiên cứu có kiểm soát tương đối ở người về tác dụng của calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh trên thai kỳ và sự phát triển của bào thai. Do đó, chỉ sử dụng Rocaltrol khi lợi ích điều trị cao hơn nhiều so với nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh được bài tiết qua sữa mẹ, có thể gây những tác dụng ngoại ý cho trẻ, do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị với Rocaltrol.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Calcitriol là một trong những chất chuyển hóa chính có hoạt tính của vitamine D, do đó không nên phối hợp thêm với vitamine D hay các dẫn xuất, nhằm tránh tác dụng cộng lực có thể xảy ra với nguy cơ tăng calci huyết.

Nên chấp hành tốt lời khuyên của bác sĩ về chế độ ăn uống, chủ yếu các thức ăn có thể cung cấp nhiều calci, tránh dùng các thuốc có chứa calci.

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide làm tăng nguy cơ tăng calci huyết ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp. Ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis, nên xác định

liều calcitriol một cách cẩn thận, do tăng calci huyết có thể phát động loạn nhịp.

Có một sự đối kháng về chức năng giữa các chất giống vitamine D và corticoide : các chất giống vitamine D tạo thuận lợi cho sự hấp thu calci, trong khi corticoide thì ức chế quá trình này.

Để tránh tăng magnesium huyết, tránh dùng cho những bệnh nhân phải chạy thận mãn tính những thuốc có chứa magnesium (như các thuốc kháng acide) trong thời gian điều trị bằng Rocaltrol.

Calcitriol cũng tác động lên sự vận chuyển phosphate ở ruột, ở thận và ở xương ; dùng các thuốc tạo phức chelate với phosphate phải được điều chỉnh theo nồng độ trong huyết thanh của phosphate (giá trị bình thường : 2-5 mg/100 ml, tương ứng 0,6-1,6 mmol/l).

Ở những bệnh nhân bị còi xương kháng vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết gia đình), cần tiếp tục dùng phosphate bằng đường uống. Tuy nhiên cũng nên lưu ý rằng calcitriol có thể kích thích sự hấp thu phosphate ở ruột, do đó có thể làm giảm nhu cầu về phosphate bổ sung.

Dùng các thuốc gây cảm ứng men như phénytoine hay phénobarbital có thể làm tăng sự chuyển hóa của calcitriol và như thế làm giảm nồng độ của chất này trong huyết thanh.

Colestyramine có thể làm giảm sự hấp thu các vitamine tan trong dầu và như thế cũng ảnh hưởng đến sự hấp thu của calcitriol.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rocaltrol không gây một tác dụng ngoại ý nào nếu không dùng quá nhu cầu của cơ thể. Tuy nhiên, cũng như vitamine D, nếu dùng Rocaltrol liều quá cao có thể gây những tác dụng ngoại ý tương tự như khi quá liều vitamine D : hội chứng tăng calci huyết hoặc ngộ độc calci, tùy theo mức độ và thời gian tăng calci huyết.

Nếu đồng thời bị tăng calci huyết và tăng phosphate huyết (> 6 mg/100 ml, hay > 1,9 mmol/l) có thể sẽ gây vôi hóa các phần mềm, có thể nhận thấy qua tia X.

Do có thời gian bán hủy ngắn, việc bình thường hóa một nồng độ cao của calci trong huyết tương chỉ cần khoảng vài ngày sau khi ngưng thuốc, nhanh hơn rất nhiều so với vitamine D<sub>3</sub>.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường :

Phải xác định cẩn thận liều tối ưu hàng ngày của Rocaltrol cho từng bệnh nhân theo calci huyết. Việc điều trị bằng Rocaltrol phải luôn luôn bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp nhất có thể được và chỉ tăng khi có sự kiểm soát chặt chẽ calci huyết.

Ngay khi đã tìm được liều tối ưu của Rocaltrol, phải kiểm tra calci huyết mỗi tháng (hoặc theo các đề nghị phía dưới, cho những chỉ định khác nhau). Khi lấy máu để định lượng calci phải được thực hiện không có dây thắt garrot.

Ngay khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 1 mg/100ml (hay 0,25 mmol/l) giá trị bình thường (9-11 mg/100 ml, hay 2,25-2,75 mmol/l), cần phải giảm liều hoặc tạm thời ngưng dùng Rocaltrol cho đến khi calci huyết trở về bình thường.

Trong thời gian bệnh nhân bị tăng calci huyết, phải kiểm tra nồng độ calci và phosphate trong

huyết thanh hàng ngày. Khi các giá trị trở về bình thường, có thể dùng trở lại Rocaltrol với liều thấp hơn 0,25 mg so với dùng trước đó.

Để Rocaltrol có hiệu lực tối ưu, trong giai đoạn đầu bệnh nhân phải được bổ sung một lượng calci đầy đủ, nhưng không được nhiều quá.

Ở người lớn, liều calci hàng ngày (có nguồn gốc từ thức ăn và thuốc) vào khoảng 800 mg, không được vượt quá 1000 mg.

Do làm cải thiện sự hấp thu calci ở ống tiêu hóa, có thể giảm lượng calci trong thức ăn và thức uống ở những bệnh nhân được điều trị bằng Rocaltrol. Bệnh nhân có khuynh hướng tăng calci huyết chỉ cần dùng liều thấp calci, thậm chí không cần bổ sung calci.

Các hướng dẫn đặc biệt về liều lượng :

Loãng xương sau mãn kinh :

Liều khuyến cáo là 0,25 mg, 2 lần/ngày, uống thuốc không nhai. Ở bệnh nhân được cung cấp dưới 500 mg calci từ thức ăn, nên kê toa thêm calci. Lượng calci cung cấp hàng ngày không vượt quá 1000 mg.

Nồng độ calci và creatinine trong huyết thanh phải được kiểm tra vào tuần thứ 4, tháng thứ 3 và tháng thứ 6, sau đó mỗi 6 tháng.

Loạn dưỡng xương có nguồn gốc do thận (bệnh nhân phải chạy thận) :

Liều khởi đầu hàng ngày là 0,25 mg. Ở người có calci huyết bình thường hay hạ calci huyết nhẹ, dùng liều 0,25 mg mỗi 2 ngày là đủ. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt sau khoảng 2 đến 4 tuần, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 mg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần. Đa số bệnh nhân có đáp ứng tốt với liều từ 0,5 đến 1 mg/ngày. Có thể cần dùng liều cao nếu có phối hợp với barbiturate hay các thuốc chống động kinh.

Thiếu năng tuyến cận giáp và còi xương :

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 0,25 mg/ngày, uống vào buổi sáng. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 mg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần.

Ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp, đôi khi ghi nhận có hội chứng kém hấp thu ; trong những trường hợp này, dùng liều cao Rocaltrol tỏ ra có hiệu quả.

Nhũ nhi và trẻ em :

Để điều trị cho nhũ nhi và trẻ em, có thể dùng Rocaltrol dưới dạng dung dịch. Như đối với người lớn, liều tối ưu hàng ngày phải được xác định theo nồng độ calci huyết.

Ở trẻ em có tỉ lệ lọc ở cầu thận dưới 25% so với bình thường, nên dùng Rocaltrol với mục đích dự phòng. Nếu thể trọng < 20 kg, liều Rocaltrol là : 0,01-0,03 mg/kg thể trọng/ngày ; nếu thể trọng > 20 kg : 0,25 mg/ngày.

Để điều trị còi xương có nguồn gốc do thận, liều khởi đầu được khuyến cáo trong 2 năm tuổi



đầu là 0,01-0,1 mg/kg thể trọng, không được vượt quá 2 mg/ngày.

Trường hợp còi xương không đáp ứng với vitamine D, có thể cần dùng đến liều cao hơn, được xác định tùy theo nguyên nhân gây bệnh.

### **QUÁ LIỀU**

Điều trị tăng calci huyết không có triệu chứng : xem trong mục "Các hướng dẫn đặc biệt về liều lượng".

Calcitriol là một chất chuyển hóa của vitamine D, tất cả các trường hợp quá liều Rocaltrol sẽ cho những triệu chứng lâm sàng tương tự như đối với quá liều vitamine D. Nếu đồng thời có uống nhiều calci và phosphate với Rocaltrol, có thể gây các triệu chứng tương tự. Nồng độ calci cao trong dịch thẩm tách phản ảnh có tăng calci huyết.

Dấu hiệu ngộ độc cấp tính vitamine D : chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, táo bón.

Dấu hiệu ngộ độc mãn tính : loạn dưỡng (yếu ớt, sụt cân), rối loạn các giác quan, có thể bị sốt kèm theo khát, đa niệu, mất nước, vô cảm, ngưng tăng trưởng và nhiễm trùng đường tiểu. Ngộ độc mãn tính sẽ gây tăng calci huyết thứ phát với vô hóa vỏ thận, cơ tim, phổi và tụy tạng.

Các biện pháp điều trị quá liều do uống nhầm bao gồm : rửa dạ dày lập tức hoặc gây nôn để tránh hấp thu thuốc vào máu. Dùng dầu paraffine để làm tăng đào thải thuốc qua phân. Tiến hành kiểm tra nhiều lần calci huyết. Nếu calci huyết vẫn còn cao, có thể dùng phosphate và corticoide, và dùng các biện pháp tăng bài niệu thích hợp.

## **444.      ROCALTROL**

HOFFMANN - LA ROCHE

viên nang mềm 0,25 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Calcitriol	0,25 mg

### **DƯỢC LỰC**

Calcitriol, một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính của vitamine D<sub>3</sub>, bình thường được tạo thành ở thận từ một tiền chất của nó là 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC). Bình thường, lượng chất này được hình thành mỗi ngày là 0,5-1,0 mg, và tăng nhiều hơn trong giai đoạn mà sự tạo xương tăng cao (chẳng hạn trong giai đoạn tăng trưởng hoặc lúc có thai). Calcitriol làm

thuận lợi cho sự hấp thu calci ở ruột và điều tiết sự khoáng hóa xương.

Calcitriol đóng vai trò chủ chốt trong sự điều hòa bất biến nội môi của calci, đồng thời kích thích sự tạo xương, đây là một cơ sở dược lý cho tác động điều trị chứng loãng xương.

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, sự tổng hợp calcitriol nội sinh giảm và có thể ngưng hoàn toàn.

Thiếu calcitriol trong trường hợp này là nguyên nhân chính gây loạn dưỡng xương do thận.

Ở bệnh nhân bị loãng xương do thận, Rocaltrol uống làm bình thường hóa sự hấp thu calci vốn đã bị suy giảm ở ruột, như thế điều chỉnh tình trạng hạ calci huyết và các nồng độ cao trong huyết thanh của phosphatase kiềm và hormone cận giáp. Rocaltrol làm giảm các chứng đau xương và cơ, điều chỉnh các tình trạng sai lệch về mô học ở bệnh viêm xương xơ hóa và rối loạn khác của sự khoáng hóa.

Ở những bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật, thiếu năng tuyến cận giáp tự phát hay thiếu năng tuyến cận giáp giả, dùng Rocaltrol sẽ làm giảm hạ calci huyết cũng như cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị còi xương có đáp ứng với vitamine D, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh thấp, thậm chí không có. Do việc tạo calcitriol nội sinh ở thận không đủ, việc dùng Rocaltrol phải được xem như là một trị liệu thay thế.

Ở những bệnh nhân bị còi xương không đáp ứng với vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết nguyên phát), phối hợp với nồng độ calcitriol thấp trong huyết tương, việc điều trị bằng Rocaltrol làm giảm sự đào thải phosphate qua ống thận và bình thường hóa việc hình thành xương do bổ sung nguồn phosphore.

Ngoài ra, việc điều trị bằng Rocaltrol tỏ ra có ích ở những bệnh nhân bị các dạng còi xương khác, chẳng hạn còi xương có liên quan đến viêm gan ở trẻ sơ sinh, thiếu phát triển đường mật, bệnh loạn dưỡng cystine hoặc việc cung cấp calci và vitamine D qua thức ăn không đầy đủ.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Calcitriol được hấp thu nhanh ở ruột. Sau khi uống liều duy nhất 0,25 đến 1 mg Rocaltrol, các nồng độ tối đa đạt được sau 3 đến 6 giờ.

Sau khi uống lặp lại nhiều lần, nồng độ của calcitriol trong huyết thanh đạt tình trạng cân bằng sau 7 ngày.

Phân phối :

Hai giờ sau khi uống liều duy nhất 0,5 mg Rocaltrol, các nồng độ trung bình trong huyết thanh của calcitriol tăng từ 40,0 +/- 4,4 pg/ml đến 60,0 +/- 4,4 pg/ml, và giảm còn 53,0 +/- 6,9 pg/ml sau 4 giờ, 50 +/- 7,0 pg/ml sau 8 giờ, 44 +/- 4,6 pg/ml sau 12 giờ và 41,5 +/- 5,1 pg/ml sau 24 giờ.

Calcitriol và các chất chuyển hóa khác của vitamine D liên kết với những protéine chuyên biệt của huyết tương trong quá trình vận chuyển trong máu.

Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh qua được hàng rào nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ.

Chuyển hóa :

Nhiều chất chuyển hóa khác nhau của calcitriol, thể hiện các tác động khác nhau của vitamine D, đã được nhận dạng : 1a,25-dihydroxy-24-oxo-cholecalciférol, 1a,24R,25-trihydroxy-24-oxo-cholecalciférol, 1a,24R,25-trihydroxycholecalciférol, 1a,25R-dihydroxycholecalciférol-26,23S-lactone, 1a,25S,26-trihydroxycholecalciférol, 1a,25-dihydroxy-23-oxo-cholecalciférol, 1a,25R,26-trihydroxy-23-oxo-cholecalciférol và 1a-hydroxy-23-carboxy-24,25,26,27-tétranorcholecalciférol.

Đào thải :

Thời gian bán hủy đào thải của calcitriol khoảng 9 đến 10 giờ. Tuy nhiên thời gian duy trì tác dụng dược lý của một liều duy nhất khoảng 7 ngày. Calcitriol được bài tiết qua mật và chịu ảnh hưởng của chu kỳ gan-ruột. 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 27% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân và khoảng 7% trong nước tiểu. 24 giờ sau khi uống liều 1 mg calcitriol được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 10% liều calcitriol có đánh dấu được tìm thấy trong nước tiểu. Lượng đào thải tổng cộng của hoạt tính phóng xạ trong 6 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch calcitriol được đánh dấu phóng xạ chiếm khoảng 16% trong nước tiểu và 36% trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Loãng xương sau mãn kinh.

Loạn dưỡng xương do thận ở bệnh nhân bị suy thận mãn, đặc biệt ở bệnh nhân làm thủng phân máu.

Thiếu năng tuyến cận giáp sau phẫu thuật.

Thiếu năng tuyến cận giáp nguyên phát.

Thiếu năng tuyến cận giáp giả.

Còi xương đáp ứng với vitamine D.

Còi xương kháng với vitamine D, kèm theo giảm phosphate huyết.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Rocaltrol (hoặc tất cả các thuốc cùng nhóm) trong những chứng bệnh có liên quan đến tăng calci huyết, cũng như khi có quá mẫn cảm với một trong những thành phần của thuốc.

Rocaltrol cũng bị chống chỉ định nếu có dấu hiệu rõ ràng ngộ độc vitamine D.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giữa việc điều trị bằng calcitriol và tăng calci huyết có mối tương quan chặt chẽ. Trong các nghiên cứu trên bệnh loạn dưỡng xương có nguồn gốc do thận, có gần 40% bệnh nhân được điều trị bằng calcitriol có tăng calci huyết. Nếu tăng đột ngột cung cấp calci do thay đổi thói quen ăn uống (như ăn hoặc uống nhiều sản phẩm chế biến từ sữa) hoặc dùng không kiểm soát các thuốc có chứa calci có thể sẽ gây tăng calci huyết. Nên khuyên bệnh nhân chấp hành tốt chế độ ăn uống và thông báo cho bệnh nhân về những triệu chứng của tăng calci huyết có thể xảy

ra.

Bệnh nhân nằm bất động lâu ngày, chẳng hạn sau phẫu thuật, dễ có nguy cơ bị tăng calci huyết. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nếu xảy ra tăng calci huyết mãn tính có thể sẽ phối hợp với tăng créatinine huyết thanh.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử bị sỏi thận hoặc bệnh mạch vành.

Calcitriol làm tăng nồng độ các phosphate vô cơ trong huyết thanh. Trong khi tác dụng này được mong muốn ở những bệnh nhân bị hạ phosphate huyết, cần phải thận trọng ở bệnh nhân bị suy thận, do nguy cơ gây vôi hóa lạc chỗ. Trong những trường hợp này, nên duy trì nồng độ phosphate trong huyết tương ở mức bình thường (2 đến 5 mg/100 ml, tương ứng 0,65 đến 1,62 mmol/l) bằng cách dùng các chất tạo phức chelate với phosphore như hydroxyde hay carbonate aluminium.

Ở bệnh nhân bị còi xương kháng vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết gia đình) và được điều trị bằng Rocaltrol, nên tiếp tục dùng thêm phosphate bằng đường uống. Tuy nhiên cũng nên lưu ý đến khả năng Rocaltrol có thể kích thích sự hấp thu phosphate ở ruột, vì điều này có thể làm thay đổi nhu cầu về phosphate bổ sung.

Nên đều đặn kiểm tra nồng độ calci, phosphore, magnésium và phosphatase kiềm trong huyết thanh, cũng như nồng độ của calci và phosphate trong nước tiểu trong 24 giờ. Trong giai đoạn đầu điều trị bằng Rocaltrol, nên kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần (xem Liều lượng và Cách dùng).

Calcitriol là chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất của vitamine D, do đó không nên dùng kèm thêm những thuốc khác có chứa vitamine D trong thời gian điều trị bằng Rocaltrol, nhằm tránh tình trạng tăng vitamine D bệnh lý có thể xảy ra.

Nếu chuyển từ điều trị bằng ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) qua điều trị bằng calcitriol, có thể cần phải đến nhiều tháng để nồng độ ergocalciférol trở về giá trị ban đầu (xem Quá liều).

Bệnh nhân có chức năng thận bình thường được điều trị bằng Rocaltrol cần lưu ý tình trạng mất nước có thể xảy ra, và nên uống đủ nước.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu về độc tính trên thú vật không cho các kết quả thuyết phục, không có những nghiên cứu có kiểm soát tương đối ở người về tác dụng của calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh trên thai kỳ và sự phát triển của bào thai. Do đó, chỉ sử dụng Rocaltrol khi lợi ích điều trị cao hơn nhiều so với nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Calcitriol có nguồn gốc ngoại sinh được bài tiết qua sữa mẹ, có thể gây những tác dụng ngoại ý cho trẻ, do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị với Rocaltrol.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Calcitriol là một trong những chất chuyển hóa chính có hoạt tính của vitamine D, do đó không nên phối hợp thêm với vitamine D hay các dẫn xuất, nhằm tránh tác dụng cộng lực có thể xảy ra với nguy cơ tăng calci huyết.

Nên chấp hành tốt lời khuyên của bác sĩ về chế độ ăn uống, chủ yếu các thức ăn có thể cung cấp nhiều calci, tránh dùng các thuốc có chứa calci.

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu thiazide làm tăng nguy cơ tăng calci huyết ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp. Ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng digitalis, nên xác định liều calcitriol một cách cẩn thận, do tăng calci huyết có thể phát động loạn nhịp.

Có một sự đối kháng về chức năng giữa các chất giống vitamine D và corticoide : các chất giống vitamine D tạo thuận lợi cho sự hấp thu calci, trong khi corticoide thì ức chế quá trình này.

Để tránh tăng magnesium huyết, tránh dùng cho những bệnh nhân phải chạy thận mãn tính những thuốc có chứa magnesium (như các thuốc kháng acide) trong thời gian điều trị bằng Rocaltrol.

Calcitriol cũng tác động lên sự vận chuyển phosphate ở ruột, ở thận và ở xương ; dùng các thuốc tạo phức chelate với phosphate phải được điều chỉnh theo nồng độ trong huyết thanh của phosphate (giá trị bình thường : 2-5 mg/100 ml, tương ứng 0,6-1,6 mmol/l).

Ở những bệnh nhân bị còi xương kháng vitamine D (còi xương giảm phosphate huyết gia đình), cần tiếp tục dùng phosphate bằng đường uống. Tuy nhiên cũng nên lưu ý rằng calcitriol có thể kích thích sự hấp thu phosphate ở ruột, do đó có thể làm giảm nhu cầu về phosphate bổ sung.

Dùng các thuốc gây cảm ứng men như phénytoine hay phénobarbital có thể làm tăng sự chuyển hóa của calcitriol và như thế làm giảm nồng độ của chất này trong huyết thanh.

Colestyramine có thể làm giảm sự hấp thu các vitamine tan trong dầu và như thế cũng ảnh hưởng đến sự hấp thu của calcitriol.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rocaltrol không gây một tác dụng ngoại ý nào nếu không dùng quá nhu cầu của cơ thể. Tuy nhiên, cũng như vitamine D, nếu dùng Rocaltrol liều quá cao có thể gây những tác dụng ngoại ý tương tự như khi quá liều vitamine D : hội chứng tăng calci huyết hoặc ngộ độc calci, tùy theo mức độ và thời gian tăng calci huyết.

Nếu đồng thời bị tăng calci huyết và tăng phosphate huyết (> 6 mg/100 ml, hay > 1,9 mmol/l) có thể sẽ gây vôi hóa các phần mềm, có thể nhận thấy qua tia X.

Do có thời gian bán hủy ngắn, việc bình thường hóa một nồng độ cao của calci trong huyết tương chỉ cần khoảng vài ngày sau khi ngưng thuốc, nhanh hơn rất nhiều so với vitamine D<sub>3</sub>.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường :

Phải xác định cẩn thận liều tối ưu hàng ngày của Rocaltrol cho từng bệnh nhân theo calci huyết. Việc điều trị bằng Rocaltrol phải luôn luôn bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp nhất có thể được và chỉ tăng khi có sự kiểm soát chặt chẽ calci huyết.

Ngay khi đã tìm được liều tối ưu của Rocaltrol, phải kiểm tra calci huyết mỗi tháng (hoặc theo các đề nghị phía dưới, cho những chỉ định khác nhau). Khi lấy máu để định lượng calci phải được thực hiện không có dây thắt garrot.

Ngay khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 1 mg/100ml (hay 0,25 mmol/l) giá trị bình thường (9-11 mg/100 ml, hay 2,25-2,75 mmol/l), cần phải giảm liều hoặc tạm thời ngưng dùng Rocaltrol cho đến khi calci huyết trở về bình thường.

Trong thời gian bệnh nhân bị tăng calci huyết, phải kiểm tra nồng độ calci và phosphate trong huyết thanh hàng ngày. Khi các giá trị trở về bình thường, có thể dùng trở lại Rocaltrol với liều thấp hơn 0,25 mg so với dùng trước đó.

Để Rocaltrol có hiệu lực tối ưu, trong giai đoạn đầu bệnh nhân phải được bổ sung một lượng calci đầy đủ, nhưng không được nhiều quá.

Ở người lớn, liều calci hàng ngày (có nguồn gốc từ thức ăn và thuốc) vào khoảng 800 mg, không được vượt quá 1000 mg.

Do làm cải thiện sự hấp thu calci ở ống tiêu hóa, có thể giảm lượng calci trong thức ăn và thức uống ở những bệnh nhân được điều trị bằng Rocaltrol. Bệnh nhân có khuynh hướng tăng calci huyết chỉ cần dùng liều thấp calci, thậm chí không cần bổ sung calci.

Các hướng dẫn đặc biệt về liều lượng :

Loãng xương sau mãn kinh :

Liều khuyến cáo là 0,25 mg, 2 lần/ngày, uống thuốc không nhai. Ở bệnh nhân được cung cấp dưới 500 mg calci từ thức ăn, nên kê toa thêm calci. Lượng calci cung cấp hàng ngày không vượt quá 1000 mg.

Nồng độ calci và créatinine trong huyết thanh phải được kiểm tra vào tuần thứ 4, tháng thứ 3 và tháng thứ 6, sau đó mỗi 6 tháng.

Loạn dưỡng xương có nguồn gốc do thận (bệnh nhân phải chạy thận) :

Liều khởi đầu hàng ngày là 0,25 mg. Ở người có calci huyết bình thường hay hạ calci huyết nhẹ, dùng liều 0,25 mg mỗi 2 ngày là đủ. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt sau khoảng 2 đến 4 tuần, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 mg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần. Đa số bệnh nhân có đáp ứng tốt với liều từ 0,5 đến 1 mg/ngày. Có thể cần dùng liều cao nếu có phối hợp với barbiturate hay các thuốc chống động kinh.

Thiếu năng tuyến cận giáp và còi xương :

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 0,25 mg/ngày, uống vào buổi sáng. Nếu các thông số lâm sàng và sinh hóa không tiến triển theo chiều hướng tốt, có thể tăng liều hàng ngày thêm 0,25 mg cách khoảng sau 2 đến 4 tuần. Trong giai đoạn này, cần kiểm tra nồng độ calci trong huyết tương ít nhất 2 lần mỗi tuần.

Ở bệnh nhân bị thiếu năng tuyến cận giáp, đôi khi ghi nhận có hội chứng kém hấp thu ; trong những trường hợp này, dùng liều cao Rocaltrol tỏ ra có hiệu quả.

Nhũ nhi và trẻ em :

Để điều trị cho nhũ nhi và trẻ em, có thể dùng Rocaltrol dưới dạng dung dịch. Như đối với người lớn, liều tối ưu hàng ngày phải được xác định theo nồng độ calci huyết.

Ở trẻ em có tỉ lệ lọc ở cầu thận dưới 25% so với bình thường, nên dùng Rocaltrol với mục đích dự phòng. Nếu thể trọng < 20 kg, liều Rocaltrol là : 0,01-0,03 mg/kg thể trọng/ngày ; nếu thể trọng > 20 kg : 0,25 mg/ngày.

Để điều trị còi xương có nguồn gốc do thận, liều khởi đầu được khuyến cáo trong 2 năm tuổi đầu là 0,01-0,1 mg/kg thể trọng, không được vượt quá 2 mg/ngày.

Trường hợp còi xương không đáp ứng với vitamine D, có thể cần dùng đến liều cao hơn, được xác định tùy theo nguyên nhân gây bệnh.

### **QUÁ LIỀU**

Điều trị tăng calci huyết không có triệu chứng : xem trong mục "Các hướng dẫn đặc biệt về liều lượng".

Calcitriol là một chất chuyển hóa của vitamine D, tất cả các trường hợp quá liều Rocaltrol sẽ cho những triệu chứng lâm sàng tương tự như đối với quá liều vitamine D. Nếu đồng thời có uống nhiều calci và phosphate với Rocaltrol, có thể gây các triệu chứng tương tự. Nồng độ calci cao trong dịch thẩm tách phản ảnh có tăng calci huyết.

Dấu hiệu ngộ độc cấp tính vitamine D : chán ăn, nhức đầu, buồn nôn, táo bón.

Dấu hiệu ngộ độc mãn tính : loạn dưỡng (yếu ớt, sụt cân), rối loạn các giác quan, có thể bị sốt kèm theo khát, đa niệu, mất nước, vô cảm, ngưng tăng trưởng và nhiễm trùng đường tiểu. Ngộ độc mãn tính sẽ gây tăng calci huyết thứ phát với vô hóa vỏ thận, cơ tim, phổi và tụy tạng.

Các biện pháp điều trị quá liều do uống nhầm bao gồm : rửa dạ dày lập tức hoặc gây nôn để tránh hấp thu thuốc vào máu. Dùng dầu paraffine để làm tăng đào thải thuốc qua phân. Tiến hành kiểm tra nhiều lần calci huyết. Nếu calci huyết vẫn còn cao, có thể dùng phosphate và corticoide, và dùng các biện pháp tăng bài niệu thích hợp.

## **445. ROCÉPHINE**

HOFFMANN - LA ROCHE

Bột pha tiêm bắp 250 mg : lọ bột + ống dung môi 2 ml.

Bột pha tiêm bắp 500 mg : lọ bột + ống dung môi 2 ml.

Bột pha tiêm bắp 1 g : lọ bột + ống dung môi 3,5 ml.

Bột pha tiêm tĩnh mạch 250 mg : lọ bột + ống dung môi 5 ml.

Bột pha tiêm tĩnh mạch 500 mg : lọ bột + ống dung môi 5 ml.

Bột pha tiêm tĩnh mạch 1 g : lọ bột + ống dung môi 10 ml.

Bột pha tiêm truyền tĩnh mạch 2 g : lọ bột.

THÀNH PHẦN

cho 1 đơn vị tiêm bắp 250 mg	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	250 mg
ống dung môi : Lidocaine chlorhydrate dung dịch 10% lượng vừa đủ	2 ml

cho 1 đơn vị tiêm bắp 500 mg	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	500 mg
ống dung môi : Lidocaine chlorhydrate dung dịch 10% lượng vừa đủ	2 ml

cho 1 đơn vị tiêm bắp 1 g	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	1 g
ống dung môi : Lidocaine chlorhydrate dung dịch 10% lượng vừa đủ	3,5 ml

cho 1 đơn vị tiêm tĩnh mạch 250 mg	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	250 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	5 ml

cho 1 đơn vị tiêm tĩnh mạch 500 mg	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	500 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	5 ml

cho 1 đơn vị tiêm tĩnh mạch 1 g	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	1 g



Ống dung môi : Nước cất pha tiêm	10 ml
----------------------------------	-------

cho 1 đơn vị tiêm truyền tĩnh mạch 2 g	
Ceftriaxone muối disodique tính theo ceftriaxone	2 g

### PHỔ KHÁNG KHUẨN

Ceftriaxone là một céphalosporine bán tổng hợp dạng tiêm, có phổ kháng khuẩn rất rộng, có tác dụng diệt khuẩn do ngăn cản sự tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn : ceftriaxone rất bền vững với beta lactamase, kể cả pénicillinase và céphalosporinase. Ceftriaxone có tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn Gram âm và Gram dương.

- Loài vi khuẩn nhạy cảm cố định : Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Gonococcus, Meningococcus, Proteus mirabilis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Colibacillus, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus nhạy cảm methicilline, Salmonella, Shigella, Proteus indole dương tính, Citrobacter, Vibrio, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Peptococcus, Peptostreptococcus, Brucella, Yersinia pestis.
- Loài vi khuẩn không cố định : Staphylococcus epidermis, Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Pseudomonas aeruginosa, Chlamydia trachomatis.
- Loài đề kháng : Streptococcus faecalis, Acinetobacter, Staphylococcus aureus kháng methicilline, Listeria monocytogenes.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc điểm của ceftriaxone là thời gian bán hủy dài khoảng 8 giờ ở người lành mạnh. AUC (diện tích dưới đường cong) sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp giống nhau. Điều này có nghĩa là độ khả dụng sinh học của ceftriaxone tiêm bắp là 100%. Khi tiêm tĩnh mạch ceftriaxone khuếch tán nhanh chóng vào dịch gian bào và tính diệt khuẩn tại nơi này kéo dài trong suốt 24 giờ.

- Thải trừ :

Thời gian bán hủy ở người lớn lành mạnh khoảng 8 giờ. Ở trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi và người già trên 75 tuổi, thời gian bán hủy tăng gấp đôi.

Ở người lớn, khoảng 50-60% ceftriaxone được đào thải qua thận dưới dạng không chuyển hóa ; 40 - 50% còn lại đào thải qua mật và bị vi khuẩn đường ruột biến đổi thành dạng không tác dụng. Ở trẻ sơ sinh, 70% ceftriaxone được đào thải qua thận. Ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận hay gan, dược động học ceftriaxone chỉ bị ảnh hưởng rất ít và thời gian bán hủy tăng ít. Nếu suy giảm chức năng thận, việc đào thải qua mật tăng lên, ngược lại, nếu suy giảm chức năng gan, việc đào thải qua thận sẽ tăng lên.

- Gắn kết với protéine :

Ceftriaxone được gắn kết thuận nghịch với albumine, sự gắn kết giảm khi nồng độ tăng.

Thí dụ :

Nồng độ thuốc trong huyết tương < 100 mg/l ; tỷ lệ gắn kết là 95%.

Nồng độ thuốc trong huyết tương 300 mg/l ; tỷ lệ gắn kết là 85%.

Do lượng albumine thấp, tỷ lệ ceftriaxone tự do trong dịch gian bào cao hơn ở trong huyết tương.

Khuếch tán vào dịch não tủy : ceftriaxone khuếch tán tốt vào não đang bị viêm nhiễm của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Độ khuếch tán vào dịch não tủy là 17% so với nồng độ trong huyết tương và như vậy cao gấp 4 lần ở não không nhiễm trùng. Nồng độ Rocéphine trong DNT sau 24 giờ > 1,4 mg/l khi tiêm tĩnh mạch với liều 50-100 mg/kg. Nồng độ Rocéphine trong DNT sau khi dùng liều 50 mg/kg thể trọng, sẽ cao hơn rất nhiều lần MIC của hầu hết vi khuẩn gây viêm màng não trong vòng 2 đến 24 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

1/ Điều trị nội trú :

Các nhiễm trùng nặng do các vi khuẩn nhạy cảm với Rocéphine. Thí dụ : nhiễm trùng huyết, viêm màng não, nhiễm trùng ổ bụng (viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường mật và đường tiêu hóa), nhiễm trùng xương, khớp, da và mô mềm, nhiễm trùng vết thương.

Dự phòng nhiễm trùng trước, trong và sau mổ.

Nhiễm trùng ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Nhiễm trùng thận và đường tiểu.

Nhiễm trùng hô hấp, nhất là viêm phổi và nhiễm trùng tai, mũi, họng.

Nhiễm trùng đường sinh dục, kể cả bệnh lậu.

2/ Điều trị ngoại trú :

Tiếp tục điều trị sau khi xuất viện.

Các thể nặng nhiễm trùng đường hô hấp dưới, đặc biệt ở người có nguy cơ (lớn tuổi, nghiện rượu, suy giảm miễn dịch, hút thuốc, suy hô hấp...), đáng chú ý là :

Bệnh phổi do vi khuẩn Pneumococcus, thường dự đoán là trực khuẩn Gram âm.

Cơn bộc phát của viêm phế quản mãn, thường do bội nhiễm.

Nhiễm trùng đường tiểu nặng và/hoặc do các chủng kháng thuốc.

Viêm đài bể thận cấp.

Nhiễm trùng đường tiểu dưới, kèm hội chứng nhiễm khuẩn.

Cơn bộc phát của viêm tuyến tiền liệt mạn tính.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với céphalosporine.

Không dùng dạng tiêm bắp có chứa lidocaine cho người mẫn cảm với lidocaine và trẻ dưới 30 tháng tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Như đối với các céphalosporine khác, không loại trừ khả năng sốc phản vệ ngay cả khi đã rõ tiền

sử bệnh nhân. Cần chuẩn bị sẵn biện pháp chống sốc như épinephrine tiêm tĩnh mạch (hoặc adrénaline) và theo sau là glucocorticoïde. Rất hiếm trường hợp, siêu âm túi mật thấy bóng mờ làm liên tưởng đến bùn mật. Hiện tượng này sẽ biến mất khi ngưng thuốc hoặc khi hết đợt điều trị với Rocéphine ; không cần phẫu thuật kể cả khi có kèm triệu chứng đau.

Các nghiên cứu in vitro cho thấy, ceftriaxone cũng như các céphalosporine khác có thể chiếm chỗ bilirubine của albumine huyết tương. Nên thận trọng khi dùng Rocéphine cho trẻ sơ sinh có bilirubine huyết cao, nhất là trẻ sơ sinh thiếu tháng. Nên theo dõi công thức máu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rocéphine được dung nạp tốt.

Các tác dụng ngoại ý thường thoáng qua hay chấm dứt khi ngưng thuốc.

Biểu hiện đường tiêu hóa (khoảng 2%) : tiêu chảy, viêm đại tràng giả mạc (rất hiếm).

Biểu hiện ở máu (khoảng 2%) : tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Biểu hiện ở da (khoảng 1%) : nổi mề đay, phát ban dạng sởi, ngứa, nổi ban.

Các tác dụng ngoại ý khác rất hiếm : nhức đầu, khó chịu, tăng transaminase, tăng créatinine huyết, urê huyết...

Viêm tĩnh mạch tại chỗ có thể xảy ra sau khi tiêm.

Nên tiêm chậm : 2 - 4 phút.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Giảm hoạt tính của diazépam, của furosemide.

Tăng nhẹ tác dụng suy giảm miễn dịch do các thuốc cyclophosphamide và dexamethasone nếu phối hợp hai chất này với ceftriaxone.

Rocéphine không được pha trộn với các dung dịch chứa calcium.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cách dùng :

Rocéphine có thể tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch ngắn hạn, tiêm bắp và cũng có thể tiêm dưới da.

Tiêm tĩnh mạch : hòa tan Rocéphine vào dung dịch pha, tiêm chậm 2-4 phút thẳng vào tĩnh mạch hay qua đường truyền dịch. Độ pha loãng tối thiểu : 1 g cho 10 ml.

Truyền tĩnh mạch : hoà tan 2 g Rocéphine trong 40 ml một trong các dung dịch sau : chlorure natri 0,9%, glucose 5% hay 10%, chlorure natri 0,45% + glucose 0,25%, levulose 5%, dextran 6%.

Thời gian truyền 5-15 phút.

Tiêm bắp :

Hoà tan Rocéphine với dung dịch có 1% lidocaine, tiêm sâu.

Không nên tiêm quá 1 g vào cùng một bên.

Dung dịch đã pha bền vững trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 24 giờ ở 5°C.

### **Điều trị nội trú :**

Người lớn : 1 đến 2 g, tiêm một lần duy nhất mỗi ngày.

Trẻ em : trung bình 50 mg/kg/ngày, tiêm 1 lần.

Trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh :

- Trẻ sơ sinh dưới một tháng tuổi, liều khuyến cáo là 50 mg/kg/24 giờ, trong tất cả các chỉ định.

- Ở trẻ nhũ nhi, liều trung bình là 50 mg/kg/24 giờ, tiêm một lần.

Trong viêm màng não : tiêm 1 lần liều 50-100 mg/kg/ngày, liều 100 mg thường để điều trị tấn công. Tuy nhiên, ở trẻ nhũ nhi, 3-12 tháng tuổi, do thời gian bán hủy ngắn hơn, có thể tiêm mỗi 12 giờ 1 lần.

Trong suy thận : không cần giảm liều hay chia liều. Trong trường hợp vừa suy thận và suy gan, nên kiểm soát nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh liều tiêm thích hợp.

Trong thẩm tích máu : Rocéphine ít bị thẩm phân. Liều 2 g sau mỗi đợt thẩm tích đủ hiệu quả đến lần sau.

Trong lậu cấp : dùng liều duy nhất 250 mg tiêm bắp.

Trong dự phòng nhiễm trùng phẫu thuật : trong các phẫu thuật có bội nhiễm hoặc nguy cơ bội nhiễm cao, tùy thuộc vào mức độ nguy cơ tiêm 1 liều duy nhất 1-2 g Rocéphine, trước khi mổ 30 - 90 phút.

#### **Điều trị ngoại trú :**

Người lớn : 1 g mỗi ngày, tiêm 1 lần.

Trẻ em : 50 mg/kg/24 giờ, tiêm 1 lần. Không nên quá 1 g mỗi ngày.

## **446. ROCGEL**

JACQUES LOGEAIS

c/o HYPHENS

hỗn dịch uống : hộp 24 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Oxyde d'aluminium hydrate (Boemite)	8,074 g
tương ứng : theo Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1,212 g
(Saccharose)	(1,9 g)

#### **DƯỢC LỰC**

- Kháng acide.

- Tráng, bảo vệ niêm mạc dạ dày, tá tràng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng những cơn đau do bệnh thực quản - dạ dày - tá tràng.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp bị tiểu đường hay đang áp dụng chế độ ăn kiêng ít đường, nên lưu ý đến lượng đường có trong mỗi gói thuốc.

Bệnh nhân suy thận hay chạy thận nhân tạo cần lưu ý đến thành phần aluminium (do có thể gây bệnh não).

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc kháng acide có thể tương tác với một số thuốc khác dùng bằng đường uống.

Không nên phối hợp :

- Nhóm quinidine : làm tăng nồng độ của quinidine trong huyết tương với nguy cơ gây quá liều (do làm giảm bài tiết sự bài tiết của quinidine ở thận do làm kiềm hóa nước tiểu). Nên dùng một thuốc kháng acide khác.

Thận trọng khi phối hợp :

Đã ghi nhận rằng sự hấp thu qua đường tiêu hóa của một số thuốc bị giảm nếu được uống cùng lúc với thuốc kháng acide. Do thận trọng, nên uống thuốc kháng acide xa thời điểm uống các thuốc khác, trên 2 giờ nếu có thể, đối với những thuốc sau : thuốc kháng lao (éthambutol, isoniazide), kháng sinh nhóm cyclines, nhóm fluoroquinolones, lincosamides, kháng histamine H<sub>2</sub>, aténolol, métoprolol, propranolol, chloroquine, diflunisal, digoxine, diphosphonates, sodium fluoride, glucocorticoides (prednisolone và dexaméthasone), indométacine, kayexalate, kétoconazole, thuốc an thần kinh nhóm phénothiazines, pénicillamine, muối sắt, sparfloxacin.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Nhóm salicylate : Tăng bài tiết các salicylate ở thận do kiềm hóa nước tiểu.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Liên quan đến aluminium hydroxyde : làm giảm phosphore máu khi điều trị lâu dài hay với liều cao, có thể gây táo bón.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống một gói khi có cơn đau, không uống quá 6 gói một ngày.

Phần thuốc trong gói được uống trực tiếp, nguyên chất không phải pha loãng

## **447. RODOGL**

RHÔNE-POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên bao phim : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Spiramycine base	750 000 UI
Métronidazole	125 mg

## DƯỢC LỰC

Rodogyl là thuốc phối hợp spiramycine, kháng sinh họ macrolide, và métronidazole, kháng sinh họ 5-nitroimidazole, đặc trị các bệnh nhiễm trùng răng miệng.

### Phổ kháng khuẩn :

Hoạt tính kháng khuẩn của spiramycine trên các vi khuẩn thường gây bệnh vùng răng miệng như sau :

- Vi khuẩn thường nhạy cảm : liên cầu khuẩn không phải D, phế cầu khuẩn, màng não cầu, Bordetella pertussis, Actinomyces, Corynebacterium, Chlamydia, Mycoplasma ;
- Vi khuẩn không thường xuyên nhạy cảm : tụ cầu khuẩn, lậu cầu khuẩn, liên cầu khuẩn D, Haemophilus influenzae ;
- Vi khuẩn đề kháng (CMI > 8 mg/ml): trực khuẩn hiếu khí Gram - .

Hoạt tính kháng khuẩn của métronidazole trên các vi khuẩn thường gây bệnh vùng răng miệng như sau :

- Vi khuẩn thường nhạy cảm : (CMI : 0,8-6,2 mg/ml) : trực khuẩn kỵ khí bắt buộc : Clostridium, C. perfringens, Bifidobacterium bifidum, Eubacterium, Bacteroides fragilis, Melaninogenicus, Pneumosintes, Fusobacterium, Veillonella, Peptostreptococcus, Peptococcus ;
- Vi khuẩn thường đề kháng : Propionibacterium acnes, Actinomyces, Arachnia ;
- Vi khuẩn đề kháng : trực khuẩn kỵ khí không bắt buộc, trực khuẩn hiếu khí.

Tác dụng hiệp lực : các CMI trung bình của 2 hoạt chất riêng lẻ hoặc khi phối hợp cho thấy có sự hiệp lực ức chế một số chủng vi khuẩn nhạy cảm.

CMI tính bằng mg/ml		
Chủng Bacteroides	melaninogenic	fragilis
Metronidazole	0,25	0,5
Metronidazole + spiramycine 0,125 mg/ml	0,062	0,125
Spiramycine	2	32
Spiramycine + metronidazole 0,125 mg/ml	0,125	2

Như vậy, đối với *B. fragilis*, chỉ cần spiramycine 16 lần ít hơn và metronidazole 4 lần ít hơn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Spiramycine hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn. Biến dưỡng ở gan cho ra chất biến dưỡng chưa biết rõ về cấu trúc hoá học nhưng có hoạt tính. Macrolides xuyên vào và tập trung trong thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào phế nang). Ở người, đạt nồng độ cao trong thực bào. Đặc tính này giải thích hoạt tính của các macrolides đối với các vi khuẩn nội bào.

Thải trừ qua nước tiểu và mật, tại đó nồng độ đạt 15-40 lần cao hơn nồng độ huyết thanh. Thời gian bán hủy huyết tương khoảng 8 giờ. Spiramycine đi qua sữa mẹ.

- Métronidazole được hấp thu, nồng độ hiệu nghiệm trong huyết thanh đạt sau 2-3 giờ và kéo dài hơn 12 giờ sau 1 liều uống duy nhất. Nồng độ cao trong gan và mật. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu làm nước tiểu có màu nâu đỏ. Métronidazole xuyên qua nhau thai và sữa mẹ.

- Sự khuếch tán vào các mô vùng răng miệng :

Hai hoạt chất thành phần của Rodogyl tập trung trong nước bọt, nước và xương ổ răng. Nồng độ spiramycine và métronidazole (mg/ml hoặc mg/g) đo ở người 2 giờ sau khi uống 2 viên Rodogyl như sau :

Nồng độ	Huyết thanh	Nước bọt	Nước	Xương ổ răng
Spiramycine	0,68 +/- 0,22	1,54 +/- 0,41	26,63 +/- 9,65	113,9 +/- 41,16
Métronidazole	35,03 +/- 12,35	15,32 +/- 3,16	7,43 +/- 6,34	5,73 +/- 2,72

### **CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm trùng răng miệng cấp tính, mãn tính hoặc tái phát, đặc biệt là áp-xe răng, viêm tấy, viêm mô tế bào quanh xương hàm, viêm quanh thân răng, viêm nướu, viêm miệng, viêm nha chu, viêm tuyến mang tai, viêm dưới hàm.

- Phòng ngừa nhiễm khuẩn răng miệng hậu phẫu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với imidazole và/hoặc spiramycine và/hoặc tá dược đỏ cochenille A.
- Quá mẫn cảm hoặc không dung nạp với gluten, vì có sự hiện diện của tinh bột mì (gluten).
- Trẻ dưới 6 tuổi (do dạng bào chế không thích hợp).

Tương đối :

- Disulfiram, alcohol : xem phần Tương tác thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :**

Ở động vật, metronidazole không gây quái thai và không độc với phôi thai.

Ở người, do thận trọng, tránh dùng Rodogyl trong 3 tháng đầu thai kỳ vì Rodogyl qua được nhau thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Metronidazole và spiramycine qua sữa mẹ, tránh sử dụng Rodogyl trong lúc nuôi con bú.

#### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chú ý đề phòng :

- Ngưng điều trị khi mất điều hòa, chóng mặt và lẩn tâm thần.
- Lưu ý nguy cơ có thể làm trầm trọng thêm trạng thái tâm thần của người bị bệnh thần kinh trung ương hay ngoại biên, ổn định hay tiến triển.
- Không uống rượu (hiệu ứng antabuse).
- Do sự hiện diện của cochenille A đỏ trong tá dược : có thể phản ứng dị ứng, kể cả suyễn, đặc biệt ở bệnh nhân dị ứng với aspirin.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Theo dõi công thức bạch cầu trong trường hợp có tiền sử rối loạn thể tạng máu hoặc điều trị với liều cao và/hoặc dài ngày.

Trong trường hợp giảm bạch cầu, việc tiếp tục điều trị hay không tùy thuộc mức độ nhiễm trùng.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

##### **Liên quan đến spiramycine :**

- Thận trọng khi phối hợp với lévodopa, liên quan đến carbidopa : ức chế sự hấp thu carbidopa với việc giảm nồng độ lévodopa trong huyết tương. Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều lévodopa.

##### **Liên quan đến métronidazole :**

Khuyến không nên phối hợp :

- Disulfiram : có thể gây những cơn hoang tưởng và rối loạn tâm thần.
- Alcool : hiệu ứng antabuse (nóng, đỏ, nôn mửa, tim đập nhanh).

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc chống đông máu dùng uống (như warfarine) : tăng tác dụng thuốc chống đông máu và tăng nguy cơ xuất huyết (do giảm sự dị hóa ở gan). Kiểm tra thường xuyên hàm lượng prothrombine. Điều chỉnh liều dùng của thuốc chống đông trong thời gian điều trị với métronidazole đến 8 ngày sau khi ngưng điều trị.
- Vécuronium (dẫn chất curare không khử cực) : métronidazole làm tăng tác dụng của vécuronium.
- 5 Fluoro-uracil : làm tăng độc tính của 5 Fluoro-uracil do giảm sự thanh thải.
- Métronidazole có thể làm tăng nồng độ lithium huyết.

Xét nghiệm cận lâm sàng :

Métronidazole có thể làm bất động xoắn khuẩn, do đó làm sai kết quả xét nghiệm Nelson.



### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- Rối loạn tiêu hóa : đau dạ dày, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.
- Phản ứng dị ứng : nổi mề đay.

Liên quan tới métronidazole :

- Vị kim loại trong miệng, viêm lưỡi, viêm miệng. Giảm bạch cầu vừa phải, hồi phục ngay sau khi ngưng dùng thuốc.
- Hiếm thấy, và liên quan đến thời gian điều trị kéo dài : chóng mặt, mất phối hợp, mất điều hòa, dị cảm, viêm đa thần kinh cảm giác và vận động.
- Nước tiểu có màu nâu-đỏ do sự hiện diện của các sắc tố tan trong nước tạo ra từ sự chuyển hóa thuốc.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Người lớn : 4-6 viên/ngày, chia làm 2-3 lần, uống trong bữa ăn. Trường hợp nặng (điều trị tấn công), liều có thể tới 8 viên/ngày.

Trẻ em : 6 - 10 tuổi : 2 viên/ngày ; 10-15 tuổi : 3 viên/ngày.

## 448. ROHTO ANTIBACTERIAL

CT TNHH ROHTO - MENTHOLATUM (VIỆT NAM)

Thuốc nhỏ mắt : chai 10 ml.

THÀNH PHẦN

Sodium Sulfamethoxazole	4,00%
epsi-Aminocaproic Acid	2,00%
Chlorpheniramine Maleate	0,02%
Dipotassium Glycyrrhizinate	0,10%
Thành phần không hoạt tính : Benzalkonium Chloride, Disodium Edetate và Polyoxyethylene Sorbitan Mono-oleate.	

### DƯỢC LỰC

Lẹo mắt (chứng sưng mi mắt cấp tính) là một căn bệnh nhiễm trùng gây bởi vi khuẩn như staphylocoque.

Trị liệu công hiệu cao đối với lẹo mắt là nhỏ thuốc sulfamide có tác dụng dài, ngay với một lượng rất nhỏ cũng cho một tác động kháng khuẩn mạnh và điều này đã được chứng minh bằng nhiều thử nghiệm lâm sàng khác nhau.

Công thức mới của thuốc nhỏ mắt Rohto Antibacterial dựa trên các tác dụng kháng khuẩn của sulfamide trên nhiều loại vi khuẩn. Ngoài ra, thuốc còn có ba loại hoạt chất khác làm giảm viêm, là một triệu chứng của nhiễm trùng (sưng mí mắt, xung huyết kết mạc, nhức mắt) và ngứa mắt.

#### **Đặc điểm của thuốc nhỏ mắt Rohto Antibacterial :**

1. Ưu tiên : Hiệu lực diệt khuẩn :

Ba hoạt chất (Chlorpheniramine Maleate, e-Aminocaproic Acid, Dipotassium Glycyrrhizinate) được kết hợp với sulfamide nhằm làm tăng tác dụng điều trị, chống các bệnh nhiễm trùng mắt. Nghiên cứu về tác dụng cộng hưởng của các chất với tác dụng riêng biệt của sulfamide cho thấy khi dùng kết hợp như vậy làm tăng tác dụng diệt khuẩn lên 4 đến 10 lần so với chỉ dùng chất sulfamide riêng biệt.

2. Làm giảm viêm mắt và những triệu chứng khó chịu khác thường đi kèm với bệnh nhiễm khuẩn :

Hai chất kháng viêm, e-Aminocaproic Acid, Dipotassium Glycyrrhizinate làm giảm những triệu chứng viêm mắt (phù, xung huyết, đau), cùng với tác dụng kháng histamine của Chlorpheniramine Maleate, có tác dụng để loại trừ nhanh chóng những triệu chứng khó chịu như ngứa mắt.

3. Thành phần ổn định và ít kích ứng :

Thuốc nhỏ mắt Rohto Antibacterial có tính ổn định cao, đảm bảo tác dụng trong suốt quá trình sử dụng. Thuốc làm giảm cảm giác đau đớn khó chịu và trẻ em dùng cũng được.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Lẹo mắt, viêm kết mạc, viêm mí mắt, mắt ngứa.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hỏi ý kiến bác sĩ, dược sĩ trước khi dùng :

- Có tiền căn dị ứng với thuốc sulfamide (đỏ mắt, ngứa, ói, sốt).
- Đau mắt nặng.
- Có tiền căn dị ứng với thuốc nhỏ mắt (như xung huyết kết mạc, ngứa, phù, đỏ mắt).
- Đang theo một liệu trình trị liệu.

Lưu ý trước khi dùng :

- Dùng đúng liều qui định.
- Trẻ em chỉ được dùng thuốc dưới sự hướng dẫn của người lớn.
- Không chạm mí mắt vào miệng lọ để tránh nhiễm trùng có thể xảy ra hoặc làm vẩn đục dung dịch do chất tiết hoặc các mầm vi khuẩn.
- Không dùng dung dịch đã vẩn đục.
- Một vài thành phần có thể kết tinh ở miệng lọ do điều kiện bảo quản. Nếu có, lau miệng lọ

bằng gạc sạch trước khi dùng.

- Không dùng thuốc này để mang kính tiếp xúc mềm. Không nhỏ thuốc vào mắt khi đang mang kính tiếp xúc mềm.

- Thuốc này chỉ dùng để nhỏ mắt.

Lưu ý trong và sau khi dùng thuốc :

- Nếu thuốc gây xung huyết, ngứa, sưng mắt hoặc có các triệu chứng khác, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

- Không dùng thuốc liên tục trong một thời gian dài.

- Nếu triệu chứng không cải thiện sau khi dùng vài ngày, ngưng dùng thuốc hoặc hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

- Sau khi nhỏ thuốc, nếu thấy vị đắng, do thuốc chảy qua ống lệ. Đây là việc bình thường, không đáng ngại.

Bảo quản và sử dụng :

- Để thuốc ngoài tầm tay của trẻ em.

- Vặn chặt nắp lọ sau khi dùng. Để thuốc nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp, tránh để thuốc ở nơi có nhiệt độ quá cao hay quá lạnh.

- Để tránh dùng nhầm lẫn và thay đổi chất lượng, không đựng thuốc vào chai lọ khác.

- Không dùng chung với người khác để tránh nhiễm khuẩn có thể xảy ra.

- Không dùng thuốc quá hạn (in bên ngoài hộp thuốc).

Chú ý về lẹo mắt :

- Tránh kích ứng mắt, như dụi mắt chẳng hạn.

- Mụn lẹo có thể xuất hiện như một bệnh bẩm sinh. Tuy nhiên, có thể là do sức khỏe suy giảm do phải làm việc quá sức, ngủ không đủ giấc, do vậy, cần tránh làm việc quá sức và phải ngủ đủ giấc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ mắt mỗi lần 2-3 giọt, 5 đến 6 lần mỗi ngày

## **449. ROHTO KODOMO SOFT**

ROHTO

Thuốc nhỏ mắt dùng cho trẻ em : chai 15 ml.

THÀNH PHẦN

Aminoethylsulfonic Acid	1,00%
-------------------------	-------

epsi-Aminocaproic Acid	1,00%
Chlorpheniramine Maleate	0,01%
Potassium L-Aspartate	0,20%
Thành phần không hoạt tính : boric acid, sodium borate, benzalkonium chloride và dầu polyoxyethylene hydrogenated castor.	

### **TÍNH CHẤT**

Khi bơi lội hoặc đi chơi, chất chlorine (chất dùng để khử trùng hồ bơi), tia cực tím, phấn hoa, v.v... có thể kích thích mắt trẻ gây đỏ, ngứa và các triệu chứng khác.

Thuốc nhỏ mắt Rohto Kodomo Soft ngăn ngừa viêm mắt, bảo vệ mắt trẻ khỏi những bệnh do bơi lội, làm giảm triệu chứng đỏ mắt, ngứa và các triệu chứng khác.

Mặt khác, Rohto Kodomo Soft với độ pH và áp suất thẩm thấu tương tự như nước mắt tự nhiên tạo cảm giác êm dịu khi nhỏ mắt, rất thích hợp cho trẻ.

### **DƯỢC LỰC**

- Aminoethylsulfonic Acid : làm giảm kích ứng mắt do chất chlorine, dùng để khử trùng hồ bơi, và bảo vệ mắt trẻ khỏi những bệnh do bơi lội. Ngoài ra, nó còn cung cấp dinh dưỡng cho mắt và nhanh chóng phục hồi tình trạng mắt.
- epsi-Aminocaproic Acid : loại trừ đỏ mắt nhờ tác dụng kháng viêm và ngăn ngừa các bệnh mắt khác.
- Chlorpheniramine Maleate : loại trừ đỏ mắt, ngứa mắt do viêm mắt.
- Potassium L-Aspartate : làm tăng chuyển hóa và duy trì chức năng bình thường của mắt.

### **CHỈ ĐỊNH**

Mỏi mắt, xung huyết kết mạc, ngăn ngừa bệnh mắt (do bơi lội, bụi, mờ hôi), viêm mắt do tia cực tím hay các nguyên nhân khác (thí dụ như mù tuyết), viêm bờ mi, ngứa mắt và mờ mắt (do chất tiết quá nhiều).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng trong trường hợp :

- Đau mắt nặng.
- Có tiền căn dị ứng với thuốc nhỏ mắt (thí dụ như mắt xung huyết, ngứa, sưng, nổi mẩn, đỏ, v.v...).
- Tăng nhãn áp.
- Đang theo một liệu trình trị liệu liên tục.

Trước khi dùng thuốc, chú ý :

- Dùng đúng liều qui định.

- Trẻ em dùng thuốc dưới sự hướng dẫn của cha mẹ. Dùng cho trẻ trên 4 tháng tuổi.
- Không để mi mắt chạm vào miệng lọ, để tránh nhiễm trùng hoặc làm đục dung dịch do các chất tiết hoặc các vi sinh vật.
- Một vài hoạt chất có thể kết tinh ở miệng lọ trong quá trình bảo quản. Nếu có kết tinh, lau miệng lọ bằng gạc sạch trước khi dùng.
- Không dùng thuốc này như thuốc để mang kính tiếp xúc mềm, không nhỏ vào mắt khi mang kính tiếp xúc mềm.
- Chỉ dùng thuốc này để nhỏ mắt.

Trong và sau khi dùng, chú ý :

- Nếu thuốc gây xung huyết mắt, ngứa, sưng hoặc các triệu chứng khác, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Nếu không khỏi mờ mắt sau khi dùng, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Sau khi dùng 2 tuần mà bệnh vẫn không đỡ, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Lưu ý trong bảo quản và sử dụng :

- Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.
- Vặn chặt nút lọ sau khi dùng. Bảo quản tại nơi mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
- Để tránh nhầm lẫn và giảm chất lượng, không đựng thuốc vào chai hoặc lọ khác.
- Không dùng chung lọ thuốc với người khác để tránh lây nhiễm.
- Không dùng thuốc quá hạn (được in trên hộp). Khi mở lọ thuốc, nên sử dụng càng nhanh càng tốt vì thuốc có thể bị lây nhiễm trong khi sử dụng.
- Để tránh nhầm lẫn, hủy lọ thuốc ngay sau khi dùng hết.

Lưu ý khác :

- Sau khi nhỏ, thuốc có thể chảy xuống miệng tạo vị đắng. Đừng lo lắng vì triệu chứng này.
- Không dùng lọ thuốc nhằm mục đích khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ mắt 2-3 giọt/lần, 5-6 lần/ngày cho trẻ dưới 15 tuổi.

Nếu trẻ chưa quen nhỏ mắt, xin hãy thực hiện các bước sau :

- Đầu tiên, rửa vùng quanh mắt cho trẻ thật kỹ. Sau đó bảo trẻ nhắm mắt lại.
- Nhỏ 2-3 giọt thuốc rồi bảo trẻ từ từ mở mắt ra.
- Thuốc sẽ đi vào mắt. Sau cùng, lau vùng quanh mắt trẻ bằng gạc sạch.

## **450. ROSAMPLINE**

L.D.P

c/o KENI - OCA

viên nang 500 mg : vỉ 10 viên, hộp 100 vỉ.

bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch 1 g : hộp 100 lọ bột.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ampicilline trihydrate	500 mg

cho 1 lọ	
Ampicilline dạng muối Na, tính theo ampicilline	1 g
(Na)	(62 mg)

#### DƯỢC LỰC

Ampicilline là một kháng sinh thuộc họ beta-lactamine, nhóm péricilline A.

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

Các loài thường nhạy cảm : Streptococcus A, B, C, F, G không phân nhóm được, S. pneumoniae nhạy với péricilline, Enterococcus faecalis, Listéria monocytogenes, Corynebacterium diphteriae, Erysipelothrix rhusopathiae, Eikenella, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Clostridium sp., Propionibacterium acnes, Peptostreptococcus, Actinomyces, Leptospire, Borrelia, Treponema.

Loài nhạy cảm không cố định : Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae không nhạy cảm với péricilline hoặc kháng péricilline, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Samonella, Shigella, Vibrio cholerae, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Fusobacterium, Prevotella.

Các loài đề kháng : Staphylocoque, Branhamella catarrhalis, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter diversus, C. freundii, providencia, Morganella morganii, Proteus vulgaris, P. rettgeri, Yersinia enterocolitica, Pseudomonas sp., Acinetobacter sp., Xanthomonas sp., Flaviobacterium sp., Alcaligenes sp., Nocardia sp., Campylobacter sp., Mycoplasmes, Chlamydiae, Rickettsies, Legionella, Mycobacteries, Bacteroides fragilis.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

- ampicilline được hấp thu qua đường tiêu hóa khoảng 40% sau khi uống, phần còn lại được đào thải qua phân.

- sự hấp thu qua ruột giảm khi có thức ăn.

Phân phối :

- Nồng độ tối đa trong huyết thanh sau khi uống 500 mg là từ 3 đến 4 mg/ml, đạt được sau 2 giờ.

- Sau khi tiêm bắp 1 g, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 15 đến 18 mg/ml và đạt được sau khoảng 1 giờ.

- Sau khi tiêm tĩnh mạch 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 mg/ml.

- Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thời gian bán hủy trong huyết tương trung bình khoảng 1 giờ.

- Phân tán đến đa số các mô : sự hiện diện của kháng sinh ở nồng độ điều trị được tìm thấy trong các chất tiết phế quản, các xoang, nước ối, nước bọt, thủy dịch, dịch não tủy, thanh mạc, tai giữa.

- ampicilline qua được sữa mẹ.

- liên kết với protéine huyết tương khoảng 20%.

Biến đổi sinh học :

- ampicilline hầu như không được chuyển hóa trong cơ thể.

Bài tiết :

- đào thải chủ yếu qua nước tiểu (75%) dưới dạng hoạt động (75-80%) ;

- khoảng 20% ampicilline được đào thải qua mật.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng do chủng nhạy cảm, chủ yếu trong các biểu hiện nhiễm trùng đường hô hấp, tai mũi họng và miệng, thận và tiết niệu-sinh dục, phụ khoa, tiêu hóa và mật.

Các biểu hiện nhiễm trùng màng não (thuốc đi qua hàng rào máu-não tốt), nhiễm khuẩn huyết và viêm màng trong tim.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với nhóm pénicilline.

- Chống chỉ định nghiêm ngặt khi có tiền sử dị ứng điển hình với thuốc.

- Nhiễm virus nhóm Herpes, nhất là bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (tăng nguy cơ bị biến chứng ngoài da).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Ngưng trị liệu nếu xuất hiện các biểu hiện dị ứng.

- Một vài trường hợp được ghi nhận có các phản ứng quá mẫn (phản vệ) nặng có thể gây tử vong ở các bệnh nhân được điều trị bằng nhóm pénicilline. Do đó phải hỏi bệnh sử trước khi dùng thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Lưu ý nguy cơ xảy ra dị ứng chéo với các kháng sinh thuộc họ céphalosporine.

- Trường hợp bệnh nhân bị suy thận, liều được điều chỉnh theo thanh thải créatinine hoặc theo

créatinine huyết.

### **LÚC CÓ THAI**

Nhóm péricilline đi qua hàng rào nhau thai. Do đó thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Nhóm péricilline đi qua sữa mẹ và có thể gây tai biến dị ứng ở trẻ. Do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Allopurinol : tăng nguy cơ gây phản ứng ở da.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện dị ứng : sốt, nổi mào đay, tăng bạch cầu ưa acide, phù Quincke, hiếm khi gặp sốc phản vệ.

Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, bệnh nấm do Candida.

Phản ứng máu có thể hồi phục : thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Việc dùng péricilline với liều rất cao có thể gây bệnh não nặng (rối loạn ý thức, cử động bất thường, cơn co giật có thể dẫn đến hôn mê) nhất là ở bệnh nhân suy thận.

Mẩn đỏ ngoài da dạng dát-sần do nguyên nhân dị ứng hay không.

Viêm thận kẽ cấp tính.

Tăng lượng transaminase vừa phải và tạm thời.

Hiếm trường hợp bị viêm tiểu-đại tràng giả mạc.

Hiếm trường hợp bị viêm lưỡi, viêm miệng, viêm da tróc vảy và ban đỏ đa dạng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Đường uống :**

- Người lớn : 2 g/24 giờ, chia làm 2 lần.

- Trẻ em : 50 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần.

#### **Đường tiêm :**

- Người lớn :

đường tiêm bắp : 2 g/24 giờ,

đường tĩnh mạch : 2 g đến 12 g/24 giờ.

- Trẻ em/Trẻ còn bú :

đường tiêm bắp : 50 mg/kg/24 giờ, tiêm 2 lần vào buổi sáng và tối,

đường tĩnh mạch : 100-300 mg/kg/24 giờ.

- Trẻ sơ sinh :

đường tĩnh mạch : 100-300 mg/kg/24 giờ.

- Người suy thận :

Tùy thuộc độ thanh thải créatinine :



- 30 đến 60 ml/phút : 2-4 g/24 giờ ; tối đa : 4 g/24 giờ, chia 2 mũi tiêm.
- 10 đến 30 ml/phút : 1 g, sau đó 500 mg/12 giờ.
- < 10 ml/phút : 1 g, sau đó 500 mg/24 giờ.

## 451. ROVACOR

### RANBAXY

**viên nén 10 mg** vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

**viên nén 20 mg** vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên Rovacor 10	
Lovastatine	10 mg

cho 1 viên Rovacor 20	
Lovastatine	20 mg

### MÔ TẢ

Rovacor có hoạt chất chính là lovastatin, có tên hóa học là acid butanoic 2-methyl-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)-ethyl]-1-naphthalenyl ester, [1S-(1a(R'), 3a, 7b, 8b (2S', 4S'), 8ab)]. Công thức phân tử  $C_{24}H_{36}O_5$  và phân tử lượng là 404,6.

### DƯỢC LỰC

#### Cơ chế tác dụng :

Sau khi được hấp thu qua đường tiêu hóa, lovastatin được thủy phân ngay lập tức tạo thành acid hydroxy dạng mạch hở, là chất ức chế cạnh tranh của men khử HGM-CoA. Enzyme này xúc tác cho quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate, là bước giới hạn chủ yếu trong quá trình tổng hợp cholesterol.

#### Nghiên cứu dược lực học :

Lovastatin ức chế hoạt động của men khử HGM-CoA tùy theo liều. Nó hoạt động cạnh tranh với HGM-CoA để có men này.

Thuốc làm giảm tổng hợp cholesterol cả in vivo lẫn in vitro và làm giảm đáng kể cholesterol và cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp trong huyết tương ở động vật hơn là đối với loài gặm nhấm có lipid máu bình thường hoặc tăng cholesterol máu. Nghiên cứu dược động học

ở người tình nguyện khỏe mạnh chứng tỏ lovastatin ở liều 12,5 đến 100 mg mỗi ngày làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh mà không làm thay đổi đáng kể nồng độ cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử cao, cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp và nồng độ triglyceride huyết thanh.

Lovastatin làm giảm 25-30% nồng độ apolipoprotein B ở người tình nguyện khỏe mạnh uống 6,25 đến 50 mg mỗi ngày hai lần và giảm 23-33% nồng độ apolipoprotein B ở bệnh nhân tăng lipid máu uống 20 đến 40 mg mỗi ngày hai lần, người ta cũng nhận thấy có một lượng tăng ít khoảng 10% nồng độ apolipoprotein AI và AII khi cho những liều tương tự ở bệnh nhân cùng gia đình dị hợp tử hoặc khác gia đình bị chứng tăng cholesterol máu.

Lovastatin làm tăng số thụ thể lipoprotein trọng lượng phân tử thấp ở gan và làm tăng tỷ lệ dị hóa phân đoạn lipoprotein trọng lượng phân tử thấp.

Lovastatin không làm suy yếu chức năng vỏ thượng thận ở bất cứ mức độ nào sau một thời gian ngắn sử dụng lovastatin ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân tăng cholesterol máu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### **Hấp thu :**

Lovastatin được hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc trải qua chuyển hóa lần đầu ở gan, là nơi tác động đầu tiên. Do đó sinh khả dụng của thuốc trong vòng tuần hoàn lớn là thấp và thay đổi. Độ hấp thu của lovastatin, được ước lượng liên quan đến liều tiêm tĩnh mạch trung bình khoảng 30% liều uống. Độ hấp thu giảm khoảng 30% khi uống lúc dạ dày rỗng so với khi có thức ăn. Khả năng gắn với protein huyết tương cao (95%).

#### **Chuyển hóa sinh học :**

Lovastatin bị thủy phân ở gan thành chất chuyển hóa acid b-hydroxy có hoạt tính. Còn có 3 chất chuyển hóa khác cũng được phân lập.

Thời gian bán hủy : 3 giờ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh : 2-4 giờ.

Thời gian tác động : 4 đến 6 tuần sau khi ngưng điều trị liên tục.

Thải trừ : Lovastatin được thải chủ yếu qua phân là phần thuốc chủ yếu không hấp thụ chiếm 83% liều dùng theo đường uống. 10% thuốc được thải trừ qua đường thận.

### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

- Đánh giá lâm sàng mở rộng của Lovastatin (EXCEL) : Lovastatin được so sánh với giả dược ở 8245 bệnh nhân tăng cholesterol máu (cholesterol toàn phần 240-300 mg/dl, cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (> 160 mg/dl) trong một nghiên cứu song song, mù đôi, ngẫu nhiên. Tất cả các thay đổi về các thông số lipid ở các bệnh nhân điều trị lovastatin có liên quan đến liều và đặc biệt khác hẳn giả dược ( $p < 0,001$ ). Các kết quả này duy trì trong suốt quá trình nghiên cứu.

Lovastatin gây giảm triglyceride đáng kể từ trung bình 10% ở liều 20 mg một lần mỗi ngày cho tới 19% ở liều 40 mg hai lần mỗi ngày. Nhóm giả dược có mức tăng trung bình 4%. Những bệnh

nhân không có thay đổi hoặc tăng triglyceride chiếm 54% nhóm giả dược và 37% (20 mg mỗi ngày một lần) đến 25% (40 mg hai lần mỗi ngày) của nhóm lovastatin.

- Lovastatin với liều trung bình 36 mg/ngày trong 16 tuần làm giảm cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp lần lượt chiếm 21+/-11% và 29+/-11% ở 331 bệnh nhân tăng cholesterol máu bị xơ vữa động mạch vành. Lovastatin làm chậm tiến trình xơ vữa động mạch vành và ngăn chặn sự phát triển của tổn thương động mạch vành mới.

- Lovastatin hữu hiệu hơn pravastatin trong việc giảm cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi và có kiểm soát đối với 672 bệnh nhân tăng cholesterol máu.

- Lovastatin làm giảm cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp lần lượt 20% và 28% và làm tăng 8% cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử cao trong thử nghiệm kéo dài 12 tuần trên 182 bệnh nhân mới bị tăng cholesterol máu. Kết quả được cho là tốt hơn so với dùng gemfibrozil.

#### **Tính sinh ung thư / đột biến :**

Ở thú vật thí nghiệm, lovastatin chứng tỏ làm tăng tần suất các khối u tế bào gan và u tuyến và u nhú màng nhầy không tuyến của dạ dày. Tuy nhiên, điều này xảy ra ở liều gấp 3-4 lần liều tối đa khuyến cáo cho người. Các thử nghiệm khác nhau về đột biến gen của lovastatin cho thấy thuốc không gây đột biến gen.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Rovacor được chỉ định phối hợp với chế độ ăn kiêng để làm giảm cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân mới bị tăng cholesterol máu (tăng lipoprotein máu type IIa và IIb) do tăng nồng độ cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh động mạch vành mà không đáp ứng với chế độ ăn kiêng hay các biện pháp riêng lẻ khác.

Rovacor cũng được chỉ định để làm giảm tăng cholesterol lipoprotein trọng lượng phân tử thấp ở bệnh nhân vừa bị tăng cholesterol máu vừa tăng triglyceride máu.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

##### **Tổng quát :**

Lovastatin có thể làm tăng nồng độ creatine phosphokinase và transaminase huyết thanh. Điều này cần được xem xét trong các chẩn đoán phân biệt đau ngực ở bệnh nhân điều trị lovastatin. Rovacor ít hữu hiệu ở bệnh nhân tăng cholesterol máu cùng gia đình đồng hợp tử hiếm, có thể do các bệnh nhân này không có thụ thể lipoprotein trọng lượng phân tử thấp có chức năng. Rovacor có thể làm tăng transaminase huyết thanh ở những bệnh nhân đồng hợp tử này.

Bệnh nhân được yêu cầu báo cáo ngay các triệu chứng đau cơ, nhạy đau hoặc yếu không giải thích được đặc biệt có kèm theo sốt.

#### **Cảnh báo :**

- Các bệnh nhân là người lớn uống lovastatin ít nhất 1 năm được báo cáo có gia tăng đáng kể (đến hơn 3 lần mức trên của giới hạn bình thường) transaminase huyết thanh. Do vậy, các xét nghiệm về chức năng gan cần được thực hiện trong suốt quá trình điều trị lovastatin. Cần theo dõi transaminase huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 6 tuần trong suốt 3 tháng đầu tiên, mỗi 8 tuần trong suốt thời gian còn lại trong năm đầu, và định kỳ sau đó.

- Thuốc nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

- Điều trị lovastatin nên được tạm ngưng ở bệnh nhân có tình trạng nặng, cấp tính gợi ý bệnh cơ hay có nguy cơ tiến triển suy thận thứ phát thành globin cơ niệu kịch phát, nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, trải qua đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nặng, rối loạn nội tiết và rối loạn chất điện giải và các cơn động kinh không kiểm soát được.

#### **Sử dụng trong nhi khoa :**

Các nghiên cứu đầy đủ về mối quan hệ giữa tuổi tác và tác dụng của chất ức chế HMG-CoA ở trẻ em chưa được tiến hành. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 2 tuổi vì cholesterol cần cho sự phát triển bình thường.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các chất ức chế men khử HMG-CoA không được khuyến cáo sử dụng trong suốt thời kỳ mang thai hoặc ở người chuẩn bị mang thai.

Không được sử dụng chất ức chế men khử HMG-CoA trong thời kỳ cho con bú do các tác dụng ngoại ý ở trẻ đang bú mẹ.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Chất chống đông, dẫn xuất coumarine hoặc indandione : Sử dụng đồng thời với chất ức chế men khử HMG-CoA có thể làm tăng thời gian chảy máu hoặc thời gian prothrombin ; cần theo dõi thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng chất ức chế men khử HMG-CoA cùng với chất chống đông.

- Cyclosporin hoặc Erythromycin hoặc Gemfibrozil hoặc thuốc ức chế miễn dịch hoặc Niacin : Sử dụng đồng thời với lovastatin có thể liên quan với nguy cơ gia tăng chứng globin cơ niệu kịch phát và suy thận cấp, điều trị kết hợp chất ức chế men khử HMG-CoA với gemfibrozil, chất ức chế miễn dịch hoặc niacin nên theo dõi cẩn thận để phát hiện các triệu chứng bệnh cơ hoặc globin cơ niệu kịch phát.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tiêu hóa : Đau hơi, tiêu chảy, táo bón và nôn là những tác dụng ngoại ý thường được gặp nhất với lovastatin. Các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa khác như đau bụng, co thắt, chứng khó tiêu, ợ nóng và rối loạn vị giác.

Cơ xương : Bệnh cơ, đặc trưng bằng đau cơ, yếu cơ. Cũng có thể xảy ra globin cơ niệu kịch phát kèm suy thận cấp. Tăng nồng độ isozyme cơ của creatine phosphokinase trong huyết thanh không có triệu chứng có thể xảy ra ở 11% bệnh nhân sử dụng lovastatin.

Mắt : Có thể xảy ra nhìn mờ. Độc thủy tinh thể có thể nặng lên trong quá trình điều trị lovastatin.

Ngoài ra : Có các tác dụng ngoại ý khác như nhức đầu, chóng mặt, phát ban/ngứa, bất lực và mất ngủ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo cho người lớn :

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày một lần vào lúc ăn tối. Khoảng liều khuyến cáo thay đổi từ 10-80 mg/ngày được cho một lần duy nhất hay chia làm nhiều lần.

Liều tối đa khuyến cáo là 80 mg/ngày. Nên điều chỉnh liều sau mỗi 4 tuần hoặc lâu hơn. Liều dùng nên được điều chỉnh riêng cho từng người tùy thuộc đáp ứng của bệnh nhân. Rovacor nên được dùng với bữa ăn. Nếu dùng mỗi ngày một lần thì nên uống thuốc vào bữa cơm tối.

Đối với bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch, lovastatin nên được bắt đầu với liều 10 mg/ngày và không được quá 20 mg/ngày. Liều khuyến cáo cho phụ nữ đã mãn kinh bị tăng cholesterol máu mức độ nhẹ đến vừa là 10 mg/ngày.

Bệnh nhân suy thận :

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên trong trường hợp suy thận nặng không được dùng quá 20 mg/ngày.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, bảo vệ tránh ánh sáng và tránh ẩm.

## **452. ROVAMYCINE**

RHÔNE-POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên bao phim 1,5 MUI : hộp 16 viên.

Viên bao phim 3 MUI : hộp 10 viên.

Bột pha hỗn dịch uống 0,375 MUI cho nhũ nhi : hộp 10 gói.

Bột pha hỗn dịch uống 0,750 MUI cho trẻ em : hộp 10 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Spiramycine	1,5 MUI
-------------	---------

cho 1 viên	
Spiramycine	3 MUI

cho 1 gói	
Spiramycine	0,375 MUI

cho 1 gói	
Spiramycine	0,750 MUI

### **DƯỢC LỰC**

Spiramycine là kháng sinh họ macrolide.

Phổ kháng khuẩn :

Vi khuẩn thường nhạy cảm (CMI  $\leq$  1 mg/ml) : hơn 90% chủng nhạy cảm.

Streptococcus, Staphylococcus nhạy cảm với méticilline, Rhodococcus equi, Branhamella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diptheriae, Moraxella, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella, Chlamydia trachomatis, Treponema palidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira, Propionibacterium acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus, Mycoplasma hominis.

Vi khuẩn nhạy cảm trung bình : kháng sinh có hoạt tính trung bình in vitro, hiệu quả lâm sàng tốt có thể được ghi nhận nếu nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm cao hơn CMI : Neisseria gonorrhoeae, Vibrio, Ureaplasma, Legionella pneumophila.

Vi khuẩn không thường xuyên nhạy cảm : Vì tỉ lệ đề kháng thay đổi nên độ nhạy cảm của vi khuẩn không thể xác định nếu không thực hiện kháng sinh đồ : Streptococcus pneumoniae, Enterococcus, Campylobacter coli, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens.

Vi khuẩn đề kháng (CMI  $>$  4 mg/ml) : hơn 50% chủng đề kháng.

Staphylococcus kháng meticillin, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter, Nocardia, Fusobacterium, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenzae và para-influenzae.

Spiramycine có tác dụng in vitro và in vivo trên Toxoplasma gondii.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Hấp thu nhanh (thời gian bán hấp thu : 20 phút), nhưng không hoàn toàn, sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố :

Sau khi uống 6 triệu đơn vị, nồng độ huyết thanh tối đa đạt 3,3 mg/ml, thời gian bán hủy 8 giờ. Khuếch tán cực tốt vào nước bọt và mô : Phổi : 20-60 mg/g ; Amygdale : 20-80 mg/g ; Xoang bị nhiễm trùng : 75-110 mg/g ; Xương : 5-100 mg/g . 10 ngày sau khi ngưng điều trị, vẫn còn 5-7 mg/g hoạt chất trong lá lách, gan, thận. Rovamycine không qua dịch não tủy, qua sữa mẹ. Ít liên kết với protéine huyết tương (khoảng 10%).

Macrolides xuyên vào và tập trung trong thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào phế nang).

Ở người, đạt nồng độ cao trong thực bào. Đặc tính này giải thích hoạt tính của các macrolides đối với các vi khuẩn nội bào.

Biến đổi sinh học : Chuyển hóa chậm tại gan. Các chất biến dưỡng chưa biết rõ.

Thải trừ : 10% liều uống được thải trừ qua nước tiểu, thải trừ rất nhiều qua mật ; nồng độ trong mật 15-40 lần cao hơn nồng độ huyết thanh. Một lượng khá lớn được tìm thấy trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các bệnh nhiễm do vi khuẩn nhạy cảm :

- Viêm họng.
- Viêm xoang cấp.
- Bội nhiễm viêm phế quản cấp.
- Cơ kích phát viêm phế quản mãn.
- Viêm phổi cộng đồng ở những người :
  - không có yếu tố nguy cơ,
  - không có dấu hiệu lâm sàng nặng,
  - thiếu những yếu tố lâm sàng gợi đến nguyên nhân do pneumocoques.

Trong trường hợp nghi ngờ viêm phổi không điển hình, macrolides được chỉ định trong bất cứ trường hợp bệnh nặng nhẹ hoặc cơ địa nào.

- Nhiễm trùng da lành tính : chốc lở, chốc lở hóa của bệnh da, chốc loét, nhiễm trùng da - dưới da (đặc biệt viêm quầng), bệnh nấm.

- Nhiễm trùng miệng.

- Nhiễm trùng sinh dục không do gonocoques.

- Phòng ngừa viêm màng não do màng não cầu : Trong trường hợp chống chỉ định với rifampicine, mục đích là diệt *N. meningitidis* ở mũi hầu. Spiramycine không dùng để điều trị viêm màng não do màng não cầu, mà chỉ được chỉ định trong phòng ngừa cho bệnh nhân đã điều trị lành bệnh, trước khi trở lại sinh hoạt trong tập thể và cho người đã tiếp xúc với bệnh nhân trong 10 ngày trước khi nhập viện.

- Phòng ngừa tái phát thấp khớp cấp ở bệnh nhân dị ứng với pécicilline.
- Bệnh Toxoplasma ở phụ nữ có thai.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với spiramycine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Spiramycine không bài tiết dưới dạng có hoạt tính qua thận, do đó không cần điều chỉnh liều trong trường hợp suy thận.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai :** Rovamycine có thể dùng cho phụ nữ có thai mà không gây bất cứ một phản ứng bất lợi nào.

**Lúc nuôi con bú :** Vì spiramycine qua sữa mẹ, nên khuyên ngưng cho con bú khi đang dùng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Lưu ý khi phối hợp :

- Lévodopa : ức chế sự hấp thu của carbidopa với giảm nồng độ lévodopa trong huyết tương. Theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều lévodopa.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm : buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, biểu hiện dị ứng ngoài da.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 2-3 viên 3 MUI hoặc 4-6 viên 1,5 MUI (tức 6-9 MUI) một ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần.

Nhũ nhi và trẻ em : 150.000 - 300.000 UI/kg/ngày, chia làm 2-3 lần. Hoặc :

- Nhũ nhi : 2 gói 0,375 MUI/ mỗi 5 kg/ngày.
- Trẻ em : 1 gói 0,750 MUI/ mỗi 5 kg/ngày.
- Trẻ lớn : 1 viên 1,5 MUI/ mỗi 10 kg/ngày.

Viên 3 MUI không sử dụng cho trẻ em.

Phòng ngừa viêm màng não do não cầu khuẩn :

Người lớn : 3 MUI/12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em : 75.000 UI/kg/12 giờ, trong 5 ngày.

### **Cách dùng :**

Thuốc bột : đổ bột trong gói ra ly, đổ nước đầy gói, đổ trở ra ly, khuấy cho tan.

## **453. RULID**

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén pha hỗn dịch uống 50 mg : hộp 10 viên.

Viên nén 150 mg : hộp 10 viên.



## THÀNH PHẦN

Viên nén pha hỗn dịch uống :

cho 1 viên	
Roxithromycine	50 mg

Viên nén 150 mg :

cho 1 viên	
Roxithromycine	150 mg

## DƯỢC LỰC

Roxithromycine là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ macrolide.

### Phổ kháng khuẩn :

- Các loại thường nhạy cảm (CMI  $\leq$  1 mg/l) : *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *psittaci* và *pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Meti-S Staphylococcus*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Propionibacterium acnes*, *Rhodococcus equi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*
- Các loại nhạy cảm trung bình (1 mg/l  $\leq$  CMI  $\leq$  4 mg/l) : *Haemophilus influenzae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio cholerae*.
- Các loại đề kháng (CMI > 4 mg/l) : *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Meti-R Staphylococcus* (*S. aureus* và coagulase âm tính), *Mycoplasma hominis*, *Nocardia*, *Pseudomonas spp.*

### CHỈ ĐỊNH

Nhiễm trùng do chủng được xác định là có nhạy cảm với kháng sinh, chủ yếu trong :

- Nhiễm trùng đường hô hấp trên : viêm họng, viêm amidan, viêm xoang.
- Nhiễm trùng đường hô hấp dưới : viêm phổi, viêm phế quản, bệnh phế quản kinh niên bội nhiễm, viêm phổi không điển hình.
- Nhiễm trùng da và mô mềm.
- Nhiễm trùng cơ quan sinh dục không do lậu cầu : viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung-âm đạo.
- Nhiễm trùng răng miệng.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với nhóm macrolide.

Không dùng chung với các alcaloide gây co mạch của nấm cựa gà (ergotamine và dihydroergotamine).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Khi dùng kháng sinh macrolide kết hợp với các alcaloid gây co mạch của nấm cựa gà, co mạch ở các đầu chi có thể dẫn đến hoại tử đã được ghi nhận. Trước khi kê toa Rulid phải chắc là bệnh nhân không đang dùng các alcaloid này.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Thận trọng trong trường hợp suy gan nặng : giảm nửa liều nếu cần phải dùng Rulid.

Trường hợp suy thận, người già : không cần điều chỉnh liều.

Cảnh giác các đối tượng điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy móc về nguy cơ gây chóng mặt của thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Không có tác dụng sinh quái thai ở động vật.

Ở người, sự an toàn đối với thai nhi chưa được xác định.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Bài tiết yếu qua sữa mẹ. Không dùng thuốc cho mẹ cho con bú hoặc ngưng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp : các alcaloides gây co mạch của nấm cựa gà (ergotamine, dihydroergotamine).

Không nên phối hợp : terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone.

Thận trọng khi phối hợp : chất đối kháng vitamine K, disopyramide, digoxine và các glycosides khác.

Lưu ý khi phối hợp : midazolam, theophylline, ciclosporine A.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Biểu hiện tiêu hóa : buồn nôn, mửa, đau dạ dày, tiêu chảy.

Dị ứng ngoài da : phát ban, mề đay, phù mạch.

Khi dùng liều cao, lượng transaminase tăng tạm thời, hiếm gặp ca gây viêm gan ứ mật.

Cảm giác chóng mặt, nhức đầu, dị cảm. Hiếm gặp trường hợp gây phản ứng quá mẫn nặng (phù Quincke, phản ứng dạng phản vệ).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng thuốc trước các bữa ăn, chia làm 2 lần/ngày.

Người lớn : 300 mg/ngày : 1 viên 150 mg sáng và tối.

Trẻ em : 5-8 mg/kg/ngày. Chia làm 2 lần :

6 - 11 kg : 1/2 viên pha hỗn dịch 50 mg sáng và tối.

12 - 23 kg : 1 viên pha hỗn dịch 50 mg sáng và tối.

24 - 40 kg : 2 viên pha hỗn dịch 50 mg sáng và tối.

Ở trẻ em điều trị tối đa trong 10 ngày.

## THUỐC VẦN S

### 454. SANDIMMUN NEORAL

NOVARTIS

Viên nang mềm 25 mg : hộp 50 viên - Bảng A.

Viên nang mềm 100 mg : hộp 50 viên - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ciclosporine	25 mg

cho 1 viên	
Ciclosporine	100 mg

#### DƯỢC LỰC

Ciclosporin (cũng được biết như ciclosporin A), một polypeptid vòng bao gồm 11 acid amin, là chất có tác dụng ức chế miễn dịch. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc kéo dài đời sống của cơ quan ghép bao gồm da, tim, thận, tụy, tủy xương, ruột non và phổi. Ciclosporin ức chế sự hình thành các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, kể cả miễn dịch dị ghép, phản ứng quá mẫn muộn trên da, viêm não tủy dị ứng thực nghiệm, viêm khớp Freund's adjuvant arthritis, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (graft-versus-host disease : GVHD) và cả sự sản xuất kháng thể phụ thuộc tế bào T.

Ciclosporin cũng ức chế sự sản xuất và giải phóng các lymphokin, bao gồm interleukin 2 (yếu tố tăng trưởng tế bào T : T cell growth factor - TCGF).

Có chứng cứ cho rằng ciclosporin ức chế các tế bào lympho không hoạt động ở các pha G<sub>0</sub> và giai đoạn sớm của G<sub>1</sub> của chu kỳ tế bào và ức chế sự giải phóng các lymphokine từ tế bào T hoạt hóa do sự kích thích của các kháng nguyên.

Các tài liệu hiện có cho rằng ciclosporin tác động tới các tế bào lymphô một cách đặc hiệu và có thể thay đổi được. Không giống các chất kìm tế bào, ciclosporin không làm giảm quá trình tạo máu và không ảnh hưởng tới chức năng của các thực bào, do đó các bệnh nhân ghép cơ quan điều trị với ciclosporin ít có khả năng bị nhiễm trùng hơn những người dùng các thuốc (kìm tế bào) khác.

Sandimmun Neoral đã được sử dụng thành công trong phòng ngừa và điều trị thải ghép và GVHD ở người ghép tạng và tủy xương ; các lợi ích điều trị cũng được ghi nhận trong điều trị các bệnh tự miễn.

Sandimmun Neoral là một dạng dược chất mới của ciclosporin dựa trên nguyên tắc cấu tạo vi nhũ tương có tác dụng làm giảm sự thay đổi về dược động học, kết hợp được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong cơ thể với liều dùng với tính năng hấp thu ổn định hơn, và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn đưa vào. Dạng thuốc mới là một loại vi nhũ tương được cô đặc từ trước nhờ vậy các nghiên cứu về dược động học và lâm sàng đã cho thấy mối liên quan chặt chẽ hơn rất nhiều giữa nồng độ thuốc tối thiểu và lượng thuốc được hấp thụ so với dạng Sandimmun. Dạng vi nhũ tương hiện diện ngay khi dịch thuốc tiếp xúc với nước (trong nước uống hoặc dịch dạ dày).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sinh khả dụng hoàn toàn của Sandimmun có thể đạt tới 50% ở các bệnh nhân ghép cơ quan trong thời gian điều trị 3 tháng. Tại tình trạng ổn định là khoảng 20-50%. Hấp thu thuốc bị giảm trong trường hợp ỉa chảy.

So với Sandimmun, Sandimmun Neoral cho thấy sự cải thiện về sự hấp thu của thuốc tương quan với liều dùng (AUC), sự hấp thu thuốc ổn định hơn và ít bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn và nhịp thời gian hơn. Các đặc tính này có được là do dược động học của ciclosporin ít thay đổi hơn và mối liên quan chặt chẽ hơn giữa nồng độ thuốc tối thiểu với tổng lượng thuốc được hấp thụ (AUC).

Hấp thu :

Sandimmun Neoral dạng viên nang dạng dung dịch uống có đặc tính sinh học giống nhau.

Các tài liệu cho thấy với liều chuyển đổi theo tỷ lệ 1:1 từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral, nồng độ thuốc tối thiểu trong máu là tương đương và giữ nguyên được mức nồng độ (tối thiểu) hiệu dụng. So với các dạng uống của Sandimmun, Sandimmun Neoral được hấp thu nhanh hơn (thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trung bình sớm hơn 1 giờ và nồng độ thuốc tối đa trung bình cao hơn 59%) và cho thấy tính sinh khả dụng trung bình (AUC) cao hơn 29% với liều duy trì dùng cho các bệnh nhân ghép thận. Ở những bệnh nhân hấp thu ciclosporin kém từ Sandimmun (đặc biệt với liều uống cao) sự khác biệt về sinh khả dụng với Sandimmun Neoral có thể tới hơn 100%.

Phân phối :

Ciclosporin được phân phối chủ yếu ở ngoài thể tích máu với thể tích phân phối trung bình 3,5

l/kg. Trong máu, phân phối thuốc phụ thuộc vào nồng độ của hoạt chất : 33-47% có ở trong huyết tương, 4-9% trong tế bào lymphô, 5-12% trong bạch cầu hạt và 41-58% trong hồng cầu. Với nồng độ đậm đặc cao sẽ có bão hòa trong tế bào bạch cầu và hồng cầu. Trong huyết tương, khoảng 90% lượng thuốc gắn với protein (hầu hết là lipoprotein).

Chuyển hóa :

Ciclosporin được chuyển hóa mạnh và có hơn 15 hoạt chất đã được phát hiện. Chuyển hóa chủ yếu qua hệ cytochrome P<sub>450</sub>, NF (họ CYP 3A) - phụ thuộc monooxygenase tại gan và con đường chuyển hóa chủ yếu là monohydroxylation, dihydroxylation và N-demethylation tại các vị trí phân tử khác nhau. Các thuốc được biết có ức chế hoặc cảm ứng với hệ enzyme phụ thuộc cytochrome P<sub>450</sub>, NF (họ CYP 3A) được biết làm tăng hoặc giảm nồng độ ciclosporin trong máu (xem phần Tương tác thuốc). Tất cả các hoạt chất chuyển hóa được phát hiện cho tới nay đều có chứa cấu trúc peptid không bị biến đổi của hoạt chất và một số hoạt chất chuyển hóa có tác dụng ức chế miễn dịch nhẹ (tới 10% của lượng thuốc dưới dạng không đổi).

Thải trừ :

Các thông số về thời gian bán hủy sau cùng của ciclosporin thay đổi đáng kể tùy thuộc vào phương pháp xác định và đối tượng nghiên cứu, ở mức từ 6,3 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh tới 20,4 giờ ở bệnh nhân có bệnh gan nặng. Đào thải chủ yếu qua mật với chỉ 6% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và ít hơn 1% dưới dạng không đổi.

#### **Động học trong các trường hợp đặc biệt :**

Người già :

Hiện chưa có tài liệu về hấp thu thuốc ở người già. Phân phối thuốc không có gì khác biệt với người ở độ tuổi trung niên.

Trẻ em :

Đào thải thuốc nói chung hơi nhanh hơn ở người lớn. Vì vậy có thể cần dùng liều cao hơn (tương quan với cân nặng) để đạt được nồng độ thuốc trong máu tương đương.

Suy thận :

Không ảnh hưởng tới dược động học trên lâm sàng vì ciclosporin được đào thải qua gan.

Suy gan :

Làm chậm quá trình đào thải thuốc, cần theo dõi chặt chẽ creatinine huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong máu so với mức điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Hội chứng thận hư :

Hiện không thấy có báo cáo về thay đổi dược động học ở những bệnh nhân điều trị đường uống và do vậy không cần phải điều chỉnh liều.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Các chỉ định đã được kiểm chứng :

Ghép cơ quan :

- Ghép tạng : Phòng ngừa phản ứng thải ghép trong ghép thận, gan, tim, tim-phổi, phổi và tụy.

Điều trị phản ứng thải ghép ở những bệnh nhân trước đã điều trị các thuốc ức chế miễn dịch khác.

- Ghép tủy xương : Phòng ngừa phản ứng thải ghép. Phòng ngừa và điều trị bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ (graft-versus-host disease: GVHD).

Các chỉ định khác ngoài ghép cơ quan :

Việc chẩn đoán và quyết định kê đơn thuốc Sandimmun Neoral phải được thực hiện bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt với ciclosporin (xem phần Thận trọng lúc dùng).

- Viêm màng bồ đào nội sinh : Intermediate uveitis hay posterior uveitis tiến triển đe dọa đến thị giác không do nguyên nhân nhiễm trùng khi điều trị thông thường không có kết quả hoặc gây ra các tác dụng phụ không tiếp tục điều trị được. Viêm màng bồ đào Behcet uveitis với nhiễm trùng tái diễn ảnh hưởng tới võng mạc ở những bệnh nhân 7-70 tuổi với chức năng thận bình thường.

- Bệnh vẩy nến : Các trường hợp nặng mà các trị liệu khác không có kết quả hoặc không thích hợp.

- Viêm da dị ứng : Các trường hợp nặng trong đó các trị liệu thông thường không có kết quả hoặc không thích hợp.

- Viêm khớp dạng thấp : Các trường hợp nặng trong đó các trị liệu tiêu chuẩn không có kết quả hoặc không thích hợp.

Các khả năng có thể được dùng khác :

- Hội chứng thận hư : Hội chứng thận hư nguyên phát phụ thuộc steroid và kháng steroid (sinh thiết cho thấy tổn thương tối thiểu -minimal-change disease [MCD] hoặc tổn thương xơ cầu thận mảnh, ổ - focal segmental glomerulosclerosis [FSGS] trong hầu hết các trường hợp) đã điều trị thất bại với các thuốc thông thường, nhưng chỉ khi các chỉ số về chức năng thận bằng ít nhất 50% hoặc bình thường. Có thể được dùng để tạo tác dụng thuyên giảm bệnh, hoặc duy trì bệnh ổn định tạo ra được nhờ các thuốc khác, bao gồm cả corticosteroids, và nhờ vậy cho phép ngừng thuốc đó.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cho tất cả các chỉ định :

- Quá mẫn với ciclosporin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cho các chỉ định khác ngoài ghép cơ quan :

- Suy thận, trừ trường hợp bệnh nhân có hội chứng thận hư có lượng creatinine huyết thanh tăng vừa phải (tối đa 200 mmol/l ở người lớn và 140 mmol/l ở trẻ em) được phép điều trị để cải thiện tình trạng bệnh một cách thận trọng (tối đa 2,5 mg/kg/ngày).

- Cao huyết áp không kiểm chế được.

- Nhiễm trùng không kiểm soát được.

- Có tiền sử hoặc được chẩn đoán có bệnh ác tính bất cứ loại nào ngoại trừ những thay đổi tiền

ác tính hoặc ác tính tại da.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chung cho mọi trường hợp :

- Chỉ có các bác sỹ có kinh nghiệm với điều trị ức chế miễn dịch và có điều kiện kiểm tra theo dõi thường xuyên (thăm khám toàn diện lâm sàng, huyết áp, các xét nghiệm) mới được kê thuốc Sandimmun Neoral. Bệnh nhân ghép cơ quan cao cần được điều trị tại các trung tâm có đầy đủ các phương tiện cần thiết đồng thời người bác sỹ chịu trách nhiệm điều trị duy trì và tiếp tục cần phải được biết mọi thông tin cần thiết để chăm sóc bệnh nhân được tốt.

- Dùng cho trẻ em : Tài liệu về việc sử dụng Sandimmun Neoral còn hạn chế ngoại trừ trường hợp hội chứng thận hư. Việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân dưới 16 tuổi trong các chỉ định khác ngoài cấy ghép cơ quan do vậy không được đề nghị trừ trường hợp hội chứng thận hư.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến việc chuyển sang dùng các dạng thuốc ciclosporin khác :

Khi đã bắt đầu điều trị với Sandimmun Neoral, cần theo dõi sát nồng độ ciclosporin trong máu, creatinine huyết thanh và huyết áp trước khi chuyển sang một dạng ciclosporin uống khác vì chắc chắn sẽ có sự khác biệt về sinh khả dụng. Nguyên tắc này không áp dụng khi chuyển từ Sandimmun Neoral viên nang mềm sang dạng Sandimmun Neoral dung dịch uống vì hai dạng này có hoạt tính sinh học giống nhau.

Việc sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác :

Sandimmun Neoral không được dùng kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác ngoại trừ corticosteroid, mặc dù có một số trung tâm dùng thuốc này kết hợp với azathioprine và corticosteroid hay các thuốc ức chế miễn dịch khác (tất cả đều với liều thấp) cho bệnh nhân ghép cơ quan nhằm làm giảm sự xuất hiện các tác dụng ngoại ý về chức năng hay cấu trúc của thận. Nếu việc dùng kết hợp được thực hiện cần lưu ý tới nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức, cùng với sự tăng nhạy cảm với nhiễm trùng và sự hình thành u lympho.

Tác động tới chức năng thận :

Tăng creatinine và urê huyết là một biến chứng khá thường gặp và nặng có thể xuất hiện trong một vài tuần đầu điều trị, tuy vậy các rối loạn chức năng này thường tùy thuộc vào liều dùng và sẽ trở về bình thường khi giảm liều. Khi điều trị lâu dài có thể dẫn tới thay đổi về cấu trúc của thận (như xơ kẽ) đòi hỏi phải phân biệt với các dấu hiệu thải ghép mãn tính ở bệnh nhân ghép thận.

Tác động tới chức năng gan :

Sandimmun Neoral cũng có thể làm tăng bilirubin huyết thanh phụ thuộc liều dùng và có thể trở về bình thường được và hiếm gặp hơn, tăng enzyme gan. Do vậy cần kiểm tra thường xuyên các chỉ số về chức năng gan và thận, cùng với việc giảm liều nếu cần.

Xác định nồng độ ciclosporin trong máu :

- Nồng độ ciclosporin trong máu được xác định tốt nhất bằng cách dùng một loại kháng thể đặc hiệu đơn dòng vô tính. Một chọn lựa khác là có thể dùng HPLC cũng định lượng được dạng

thuốc không đổi. Thử nghiệm về huyết tương hay huyết thanh cần có một bảng mẫu ghi riêng rẽ (thời gian và nhiệt độ). Bắt đầu theo dõi nồng độ thuốc trong máu ở bệnh nhân ghép gan cần thực hiện phương thức dùng kháng thể đặc hiệu đơn dòng hay tiến hành song song cả phương pháp trên cùng việc dùng kháng thể không đặc hiệu đơn dòng để đảm bảo có được nồng độ có tác dụng ức chế miễn dịch thích hợp.

- Cần lưu ý nồng độ ciclosporin trong máu, trong huyết tương hay huyết thanh chỉ là một trong nhiều yếu tố tạo nên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Các kết quả thu được do vậy chỉ giúp cho việc định hướng liều dùng trong mối tương quan với thực tế lâm sàng và các chỉ số về xét nghiệm (thông tin chi tiết có trong cuốn Hướng dẫn thực hành theo dõi Sandimmun được cung cấp theo nhu cầu).

Theo dõi huyết áp :

Cần kiểm tra huyết áp đều đặn trong khi điều trị Sandimmun Neoral và dùng các thuốc chữa tăng huyết áp thích hợp khi cần thiết.

Các thay đổi về sinh hóa :

- Điều trị với Sandimmun đôi khi có thể làm tăng nhẹ, có hồi phục lipid máu nên cần định lượng lipid trước và sau khi điều trị được 1 tháng. Nếu trường hợp này xảy ra có thể thực hiện chế độ ăn kiêng và nếu có thể, giảm liều Sandimmun Neoral.

- Bệnh nhân điều trị Sandimmun Neoral cần tránh chế độ ăn nhiều kali và không được dùng các thuốc có kali hay thuốc lợi tiểu giữ kali. Vì Sandimmun Neoral đôi khi gây ra hoặc thúc đẩy tình trạng tăng kali máu, hoặc làm giảm magiê, cần theo dõi kali và magiê huyết thanh ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận nặng.

- Thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân tăng acid uric máu.

Các thuốc phối hợp (xem thêm trong Tương tác thuốc) :

- Bệnh nhân vẩy nến không được dùng đồng thời các thuốc ức chế beta hoặc lợi tiểu.

- Tiêm chủng có thể kém hiệu quả khi đang điều trị với Sandimmun Neoral và cần tránh sử dụng vaccin sống.

Phát hiện sớm các rối loạn tăng sinh mô bạch huyết và các khối u ác tính :

Cũng như với các thuốc ức chế miễn dịch khác, cần lưu ý tới các nguy cơ rối loạn tăng sinh mô bạch huyết và khối u ác tính (đặc biệt là ở da). Bệnh nhân dùng Sandimmun Neoral lâu dài phải được theo dõi chặt chẽ để đảm bảo phát hiện sớm các rối loạn này và cần ngừng điều trị khi các dấu hiệu tiền ác tính hoặc ác tính được xác định.

Phản ứng với tia tử ngoại :

Do nguy cơ về các biến đổi da ác tính, bệnh nhân điều trị Sandimmun Neoral, đặc biệt ở những người điều trị bệnh vẩy nến hay viêm da dị ứng, cần được khuyến cáo tránh phơi nắng dưới ánh sáng mặt trời mà thiếu phương tiện bảo vệ và phải tránh điều trị đồng thời tia tử ngoại B cũng như trị liệu quang hóa học PUVA (xem thêm trong Tương tác thuốc).

**LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**



Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật không cho thấy nguy cơ tổn thương nào cho thai nhi, nhưng hiện chưa được xác nhận bằng các nghiên cứu có kiểm soát ở phụ nữ mang thai.

Các kết quả nghiên cứu ở người được ghép cho thấy nguy cơ về các tác động lên quá trình thai nghén và chuyển dạ của Sandimmun Neoral không cao hơn so với các loại thuốc thông thường. Tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu có kiểm soát chính xác nào được tiến hành và Sandimmun Neoral do vậy chỉ được dùng khi các lợi ích mang lại lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra.

Ciclosporin được bài tiết qua sữa và người mẹ dùng thuốc Sandimmun Neoral do vậy không nên cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Với thức ăn :**

Uống nước bữa cùng lúc với uống thuốc được biết làm tăng tính khả dụng sinh học của ciclosporin.

### **Tương tác thuốc :**

Những thuốc được biết gây ra tác dụng hiệp lực gây độc với thận : acyclovir, aminoglycosides (bao gồm cả gentamycin và tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, furosemide, mannitol, melphalan, trimethoprim (+ sulfamethoxazole), vancomycin, NSAIDs (bao gồm diclofenac, indomethacin, naproxen và sulindac).

Những thuốc được biết làm giảm nồng độ ciclosporin : barbiturate, carbamazepine, phenytoin, nafcillin, sulfadimidine dùng tĩnh mạch, rifampicin, octreotide, probucol, trimethoprim dùng tĩnh mạch.

Những thuốc được biết làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu : kháng sinh nhóm chloroquine, macrolide (erythromycin, josamycin, ponsinomycin, pristinamycin), ketoconazole (và, với tác dụng kém rõ ràng hơn, fluconazole và itraconazole), diltiazem, nicardipine, verapamil, metoclopramide, thuốc tránh thai uống, danazol, methyprednisolone (liều cao), allopurinol, amiodarone, acid cholic và các dẫn xuất, doxycycline, propafenone.

Một số thuốc khác :

- Tiêm chủng có thể bị giảm tác dụng trong khi điều trị với Sandimmun Neoral và cần tránh dùng các vaccin sống.
- Việc dùng đồng thời nifedipine với Sandimmun Neoral có thể làm tăng tỷ lệ phì đại lợi so với dùng Sandimmun Neoral đơn trị.
- Sử dụng đồng thời diclofenac và Sandimmun được biết làm tăng đáng kể sinh khả dụng của diclofenac, có thể gây biến chứng suy thận có hồi phục, có thể nhất là do hiện tượng giảm lượng thuốc không được hấp thụ (first-pass effect) vốn ở mức cao của diclofenac. Sử dụng đồng thời các thuốc NSAID có lượng thuốc không được hấp thụ thấp (như acid acetylsalicylic) với Sandimmun thường không làm tăng sinh khả dụng của các thuốc đó.
- Sandimmun có thể làm giảm độ thanh thải của digoxin, colchicine, lovastatin và prednisolone.

Điều này dẫn tới ngộ độc digoxin và làm tăng nguy cơ của lovastatin và colchicine gây độc cơ (gồm đau và nhược cơ), viêm cơ và globin cơ niệu kịch phát.

**Đề nghị :** Trong những trường hợp việc dùng thuốc phối hợp là không tránh khỏi, cần tuân theo những khuyến nghị dưới đây :

- Với những thuốc có tác dụng hiệp đồng độc với thận : Cần theo dõi sát chức năng thận (đặc biệt là creatinine huyết thanh). Trường hợp chức năng thận bị suy giảm đáng kể cần phải giảm liều hoặc chuyển sang phương thức điều trị khác.

- Với những thuốc làm giảm hoặc tăng sinh khả dụng của ciclosporin :

Ở những người được ghép cần xác định nồng độ ciclosporin máu thường xuyên, đặc biệt khi bắt đầu hay khi ngừng điều trị một loại thuốc khác, và điều chỉnh liều Sandimmun Neoral nếu cần.

Với các chỉ định khác ngoài ghép cơ quan, nồng độ ciclosporin máu không thật giá trị vì mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả điều trị kém thuyết phục hơn. Trong trường hợp dùng các thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin, cần kiểm tra thường xuyên hơn chức năng thận và theo dõi sát các tác dụng phụ của ciclosporin có thể thích hợp hơn là định lượng nồng độ thuốc trong máu.

- Cần tránh điều trị đồng thời với nifedipine ở những bệnh nhân trước đã có biểu hiện chứng phì đại lợi khi điều trị với Sandimmun.

- Các thuốc NSAID được biết có tỷ lệ không được hấp thụ cao (first-pass effect) như diclofenac, nên cần được dùng với liều thấp hơn ở người không điều trị với ciclosporin.

- Nếu điều trị đồng thời với digoxin, colchicine hoặc lovastatin cần phải theo dõi chặt chẽ về lâm sàng do vậy các tác dụng độc có thể được phát hiện sớm và tiến hành giảm liều hay ngừng thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý dưới đây gặp ở Sandimmun cũng có thể xảy ra với Sandimmun Neoral. Các triệu chứng này thường liên quan đến liều dùng và đáp ứng với việc giảm liều.

Các tác dụng phụ thường giống nhau ở tất cả các chỉ định của thuốc, mặc dù có sự khác biệt về tần số xuất hiện và mức độ nặng. Do dùng liều cao hơn trong ghép cơ quan nên các tác dụng ngoại ý cũng thường gặp hơn và nặng hơn ở những người nhận ghép so với bệnh nhân được điều trị cho các bệnh khác.

Những tác dụng phụ hay gặp nhất là :

Giảm chức năng thận (chiếm khoảng 10-50%), tăng huyết áp (15-40%), run (10-20%), rậm lông (15-40%), rối loạn tiêu hóa (gồm ăn kém ngon, buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, ỉa chảy; 20-40%); phì đại lợi (10-30%), suy gan (khoảng 20%), nhiễm trùng (15-35%), mệt mỏi (tới khoảng 30%), đau đầu (tới khoảng 15%) và dị cảm (đặc biệt là cảm giác nóng rát ở tay và chân, thường trong tuần đầu điều trị, tỷ lệ 10-50%).

Các tác dụng phụ dưới đây được ghi nhận là ít gặp hơn (khoảng 1-3%) :

Mụn trứng cá, ban (có thể dị ứng), tăng đường huyết, tăng axit uric huyết, tăng kali huyết, giảm

magiê huyết ; thiếu máu ; loét dạ dày tá tràng, phù, tăng cân, co giật ; đau bụng kinh hay mất kinh có thể phục hồi được. Ở bệnh nhân viêm màng bồ đào cá biệt có trường hợp xuất huyết (tại mắt và nơi khác).

Các tác dụng ngoại ý khác (khoảng < 1%) được liệt kê dưới đây :

Cảm giác nóng bừng, ngứa, chuột rút, yếu cơ, bệnh về cơ ; tăng lipid máu, rối loạn tăng sinh mô bạch huyết (đặc biệt thâm nhiễm lymphô bào lành tính và u lymphô bào B) ; giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu ; thiếu máu cục bộ cơ tim ; viêm tụy cấp ; lẫn lộn ; rối loạn ý thức, rối loạn thính giác, rối loạn thị giác, sốt cao, chứng vú to ở nam giới. Có một vài báo cáo về viêm ruột kết.

Các dấu hiệu của bệnh não, rối loạn thị giác, vận động và mất ý thức được ghi nhận, đặc biệt ở bệnh nhân ghép gan.

Có một vài báo cáo gặp giảm số lượng tiểu cầu, trong một vài trường hợp có liên quan với thiếu máu tan máu ở mao mạch và suy thận (haemolytic uraemic syndrome) được ghi nhận. Cũng có ít trường hợp báo cáo về co giật.

Vì điều trị corticoid Sandimmun có thể đôi khi dẫn tới tăng lipid máu nhẹ có thể hồi phục, cần định lượng lipid máu trước khi điều trị và sau đó một tháng. Trường hợp thấy tăng cần giảm liều và/hoặc giảm lượng chất béo ăn vào.

Các rối loạn khối u và tăng sinh mô bạch huyết :

Có ghi nhận về khối u ác tính và rối loạn tạo mô bạch huyết, nhưng không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ và sự phân bố so với những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Rối loạn tăng sinh mô bạch huyết xuất hiện ở một vài bệnh nhân vẩy nến điều trị với Sandimmun nhưng sẽ hết sau khi ngừng thuốc ngay sau đó.

Diễn biến ác tính (bao gồm cả bệnh u lymphô Hodgkin's) đã được ghi nhận ở bệnh nhân có hội chứng thận hư được điều trị các thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm cả Sandimmun).

Viêm khớp dạng thấp thường gắn liền với nguy cơ rối loạn tăng sinh mô bạch huyết và rối loạn này có thể tăng lên do tác dụng ức chế miễn dịch của Sandimmun Neoral. Cá biệt có báo cáo về u lymphô ác tính ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị Sandimmun.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Dùng thuốc Sandimmun Neoral đường uống được khuyến nghị trong hầu hết các trường hợp.

Các ngoại lệ được liệt kê trong phần thông tin về dạng thuốc Sandimmun truyền tĩnh mạch.

Sandimmun Neoral được hấp thu nhanh hơn (thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trung bình sớm hơn 1 giờ và nồng độ thuốc tối đa trung bình cao hơn 59%) và cho thấy tính sinh khả dụng trung bình (AUC) cao hơn 29% với liều duy trì dùng cho các bệnh nhân ghép thận. Ở những bệnh nhân hấp thu ciclosporin kém từ Sandimmun (đặc biệt với liều uống cao) sự khác biệt về sinh khả dụng với Sandimmun Neoral có thể tới hơn 100%.

Tổng liều lượng dùng hàng ngày của Sandimmun Neoral nên chia làm hai lần (sáng và tối).

Xem thêm phần "Chuyển từ điều trị Sandimmun sang Sandimmun Neoral" để biết chi tiết về

liều lượng và theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân trước đó đã điều trị với Sandimmun.

#### **Ghép cơ quan :**

Mức liều được đề nghị dưới đây chỉ mang tính chất hướng dẫn gợi ý. Cần theo dõi đều đặn nồng độ ciclosporin trong máu ; công việc này có thể thực hiện được bằng phương pháp RIA dựa trên các kháng thể đơn dòng vô tính. Kết quả thu được giúp cho việc quyết định liều dùng thực tế để đạt được nồng độ thuốc theo nhu cầu (xem mục "Xác định nồng độ ciclosporin trong máu" trong phần Thận trọng lúc dùng).

#### **Ghép tạng :**

Cần bắt đầu với liều từ 10-15 mg/kg chia làm 2 lần trước phẫu thuật tối đa 12 giờ và tiếp tục duy trì hàng ngày trong 1-2 tuần sau mổ. Sau đó giảm dần liều lượng cho tới khi đạt được liều duy trì khoảng 2-6 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (tùy theo nồng độ thuốc trong máu). Tổng liều lượng dùng hàng ngày của Sandimmun Neoral nên chia làm hai lần.

Ở các bệnh nhân ghép thận các liều dùng ở mức thấp trong khoảng trên (< 3-4 mg/kg/ngày), tạo được mức nồng độ tối thiểu dưới 50-100 ng/ml, thường gắn liền với nguy cơ tăng thải ghép.

Khi dùng Sandimmun Neoral cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác (như corticosteroid hay khi dùng phối hợp 3-4 thuốc) có thể cần giảm liều (ví dụ 3-6 mg/kg/ngày trong giai đoạn đầu điều trị).

#### **Ghép tủy xương :**

Liều ban đầu được dùng một ngày trước khi ghép, nên dùng đường truyền tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân bắt đầu với đường uống cần dùng với liều 12,5-15 mg/kg/ngày, bắt đầu 1 ngày trước khi ghép.

Điều trị duy trì với liều khoảng 12,5 mg/kg/ngày phải được thực hiện từ 3-6 tháng (nên điều trị 6 tháng) trước khi giảm dần liều cho tới khi ngừng thuốc là một năm sau khi ghép.

Có thể phải dùng liều cao hơn hoặc theo đường tĩnh mạch trong trường hợp có rối loạn tiêu hóa làm giảm hấp thu.

Tổng liều lượng dùng hàng ngày của Sandimmun Neoral nên chia làm hai lần (sáng và tối).

Bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ (GVHD) có thể xuất hiện sau khi ngừng thuốc Sandimmun nhưng thường đáp ứng với việc dùng lại thuốc. Cần dùng với liều thấp trong trường hợp điều trị GVHD nhẹ, mạn tính.

#### **Các chỉ định khác ngoài ghép :**

Hiện chưa có kinh nghiệm với dạng thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa với các chỉ định ngoài ghép cơ quan.

#### **Viêm màng bồ đào nội sinh :**

##### **Liều dùng :**

Bắt đầu uống 5 mg/kg/ngày chia 2 lần tới khi tình trạng viêm và thị lực được cải thiện. Trường hợp bệnh dai dẳng khó chữa có thể phải tăng liều tới 7 mg/kg/ngày trong một thời gian ngắn.

Có thể kết hợp thêm điều trị toàn thân steroid (ví dụ prednisone 0,2-0,6 mg/kg/ngày) với Sandimmun Neoral để đẩy mạnh quá trình lui bệnh lúc đầu hoặc nhằm chống lại những đợt viêm mắt và/hoặc nếu dùng đơn trị với loại này không hoàn toàn kiểm chế được bệnh. Cần ngừng thuốc Sandimmun Neoral nếu không đạt được cải thiện sau ba tháng.

Trong khi điều trị duy trì, cần giảm dần tới liều hữu dụng thấp nhất và liều này không vượt quá 5 mg/kg/ngày trong thời kỳ lui bệnh.

Theo dõi chức năng thận :

Sandimmun Neoral có thể ảnh hưởng tới chức năng thận và do vậy cần xác định giá trị tin cậy về creatinine huyết thanh trước khi điều trị. Giá trị này cần được lấy từ ít nhất 2 lần xét nghiệm, cả hai lần đều cho thấy chức năng thận bình thường khi dùng các cách xác định độ thanh thải creatinine thích hợp (như DETTLI). Định lượng creatinine huyết thanh và đo huyết áp cần được tiến hành hàng tuần trong vòng 4 tuần đầu điều trị và hàng tháng tiếp theo, hoặc thường xuyên hơn khi tăng liều. Cần giảm liều khoảng 25-50% nếu creatinine huyết thanh vượt quá mức thông thường 30% - ngay cả khi giá trị này vẫn nằm trong giới hạn bình thường - và ngừng thuốc Sandimmun Neoral nếu chỉ số đó không giảm trong vòng một tháng. Trong trường hợp creatinine vượt quá giá trị thông thường 20-30% trong một thời gian ngắn, cần loại trừ khả năng tăng không do thận bằng cách làm xét nghiệm nhiều lần. Nếu huyết áp tăng đáng kể so với mức bình thường cần điều trị hạ áp và giảm liều Sandimmun Neoral hoặc ngừng thuốc nếu tình trạng bình thường không đạt được sau đó.

Các chỉ định về da liễu :

Liều dùng cho bệnh vẩy nến :

Để tạo tác dụng lui bệnh, liều dùng ban đầu (uống) được đề nghị là 2,5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, tăng liều nếu tình trạng bệnh không được cải thiện sau khi điều trị 4 tuần với mức 0,5-1 mg/kg hàng tháng cho tới liều 5 mg/kg/ngày. Ngừng điều trị ở những bệnh nhân không đạt được sự cải thiện tại nơi tổn thương trong vòng 4 tuần với liều 5 mg/kg/ngày, hay ở những người có mức liều hữu dụng không phù hợp với các hướng dẫn về an toàn đưa ra dưới đây (xem phần Chú ý đặc biệt). Liều ban đầu 5 mg/kg/ngày được áp dụng cho những bệnh nhân trong tình trạng cần được cải thiện nhanh.

Điều trị duy trì liều lượng cần được điều chỉnh trong từng trường hợp cụ thể cho tới mức liều hữu dụng thấp nhất có thể được và không vượt quá 5 mg/kg/ngày. Nếu tình trạng lui bệnh được duy trì trong thời gian 6 tháng, cần giảm liều Sandimmun Neoral cho tới hết, mặc dù nguy cơ tái phát sau khi ngừng thuốc là rất cao.

Liều dùng trong viêm da dị ứng :

Mức liều được đề nghị ở người lớn và thanh niên hơn 16 tuổi là 2,5-5 mg/kg/ngày uống làm 2 lần. Nếu liều ban đầu 2,5 mg/kg/ngày không đạt được đáp ứng tốt trong 2 tuần điều trị, có thể tăng nhanh lên tối đa là 5 mg/kg. Trong các trường hợp rất nặng, tác dụng lui bệnh tốt và nhanh thường đạt được với liều ban đầu 5 mg/kg/ngày.

Kinh nghiệm với Sandimmun trong điều trị dài ngày viêm da dị ứng còn hạn chế và do vậy từng đợt điều trị cụ thể cần được áp dụng và tối đa là 8 tuần.

Cần ngừng điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng thích đáng sau một tháng điều trị với liều 5 mg/kg/ngày.

**Chú ý đặc biệt :**

- Trước khi điều trị bệnh nhân phải được thông báo kỹ về những lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi điều trị Sandimmun Neoral, và về những vấn đề hay gặp phải do bệnh tái phát sau khi ngừng thuốc.

- Bệnh nhân suy thận, tăng huyết áp không kiểm chế được hay bị nhiễm trùng hoặc có các biểu hiện ác tính ngoại trừ ở da, không được điều trị với Sandimmun Neoral. Lưu ý ở những bệnh nhân tăng acid uric huyết.

- Ngừng Sandimmun Neoral nếu có tăng huyết áp không đáp ứng với điều trị.

- Theo dõi chức năng thận : xem phần "Viêm màng bồ đào nội sinh" ở trên.

- Bệnh vẩy nến và khối u da: sự tiến triển của các biểu hiện ác tính (đặc biệt tại da) được ghi nhận trên các bệnh nhân được điều trị với Sandimmun cũng như khi dùng các phương pháp điều trị khác. Những tổn thương không đặc trưng cho vẩy nến hoặc có khả năng là ác tính hay tiền ác tính do vậy phải được sinh thiết trước khi điều trị Sandimmun Neoral. Những bệnh nhân có thay đổi ác tính hay tiền ác tính tại da chỉ được dùng Sandimmun sau khi đã điều trị thích đáng và chỉ khi không còn phương pháp điều trị hiệu quả nào khác (xem Chống chỉ định).

- Viêm da dị ứng và nhiễm trùng da : nhiễm herpes simplex tiến triển cần được điều trị hết trước khi bắt đầu điều trị Sandimmun Neoral nhưng không nhất thiết phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện trong quá trình điều trị, chỉ trừ trường hợp viêm nhiễm nặng. Nhiễm trùng da do Staphylococcus aureus không phải là chống chỉ định tuyệt đối dùng Sandimmun Neoral, nhưng cần được điều trị với thuốc kháng khuẩn thích hợp. Tuy nhiên không được dùng erythromycin dạng uống vì được biết có khả năng làm tăng lượng ciclosporin trong máu (xem Tương tác thuốc). Nếu không còn chọn lựa nào khác thì phải theo dõi sát nồng độ ciclosporin trong máu, chức năng thận và các tác dụng ngoại ý của ciclosporin.

Viêm khớp dạng thấp :

Liều dùng :

Trong 6 tuần đầu, uống 3 mg/kg/ngày chia làm 2 lần. Nếu chưa đạt được tác dụng tốt, cần tăng dần tới liều tối đa là 5 mg/kg, tùy thuộc vào các điều kiện đưa ra dưới đây. Cần ngừng điều trị nếu không đạt được đáp ứng rõ ràng sau 3 tháng. Điều trị duy trì cần điều chỉnh liều cho từng trường hợp cụ thể tùy thuộc vào khả năng dung nạp. Sandimmun Neoral có thể được sử dụng cùng với corticosteroid liều thấp và/hoặc NSAID.

**Chú ý đặc biệt :**

- Trước khi điều trị bệnh nhân phải được thông báo kỹ về những lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi điều trị Sandimmun Neoral.

- Những bệnh nhân suy thận, cao huyết áp không kiểm soát được hoặc bị nhiễm trùng, hay bất cứ biểu hiện ác tính nào không được điều trị với Sandimmun Neoral (xem Chống chỉ định). Lưu ý những bệnh nhân tăng acid uric máu hoặc tăng kali huyết.

- Sandimmun Neoral có thể làm ảnh hưởng tới chức năng thận do vậy cần định lượng mức creatinine huyết thanh tin cậy trước khi điều trị. Kết quả này cần được xác định từ ít nhất hai lần xét nghiệm, cả hai lần đều cho thấy chức năng thận bình thường khi dùng các cách xác định độ thanh thải creatinine thích hợp (như DETTLI). Định lượng creatinine huyết thanh và đo huyết áp cần được tiến hành hàng tuần trong vòng 4 tuần đầu điều trị và hàng tháng tiếp theo, hoặc thường xuyên hơn khi taống liều, và khi NSAID được bổ sung vào phác đồ điều trị hoặc khi tăng liều thuốc NSAID đang dùng. Cần giảm liều creatinine huyết thanh vượt quá mức thông thường 30% từ 2 lần trở lên, ngay cả khi nó vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Trường hợp creatinine vượt quá mức thông thường 20-30%, sự tăng nhất thời không do thận phải được loại trừ bằng cách làm xét nghiệm nhiều lần. Trường hợp chỉ số xét nghiệm tăng hơn 50% cần giảm một nửa liều dùng Sandimmun Neoral. Cần ngừng điều trị nếu không có đáp ứng với việc giảm liều trong vòng một tháng.

- Nếu huyết áp tăng đáng kể so với mức bình thường cần điều trị hạ áp thích hợp và giảm liều Sandimmun Neoral hoặc ngừng thuốc nếu tình trạng bình thường không đạt được sau đó.

- Cũng như với các phương pháp điều trị ức chế miễn dịch lâu dài khác, cần lưu ý tới khả năng tăng sinh mô bạch huyết.

Hội chứng thận hư :

Liều dùng :

Để tạo tác dụng lui bệnh nên uống ngày hai lần, người lớn 5 mg/kg/ngày và trẻ em 6 mg/kg/ngày, ngoại trừ ở bệnh nhân suy thận, liều ban đầu không nên vượt quá 2,5 mg/kg/ngày (Chống chỉ định khi creatinine huyết thanh > 200 mmol/l ở người lớn và > 140 mmol/l ở trẻ em).

Các bệnh nhân (đặc biệt nhóm kháng steroid) không đáp ứng thích đáng với Sandimmun Neoral đơn trị cần được dùng đồng thời steroid uống với liều thấp. Sau ba tháng điều trị, nếu bệnh không được cải thiện cần ngưng trị với Sandimmun Neoral.

Liều dùng cần được điều chỉnh cho từng cá thể tùy theo mức độ hiệu quả về phục hồi chức năng (protein niệu) và độ an toàn (chủ yếu là creatinine huyết thanh), nhưng không vượt quá 5 mg/kg/ngày ở người lớn và 6 mg/kg/ngày cho trẻ em.

Khi điều trị duy trì cần giảm liều dần tới mức hữu hiệu thấp nhất.

Theo dõi chức năng thận :

Sandimmun Neoral có thể làm ảnh hưởng tới chức năng thận nên cần định lượng creatinine huyết thanh ít nhất 2 lần trước khi điều trị. Định lượng creatinine huyết thanh và đo huyết áp cần được tiến hành hàng tuần trong vòng 4 tuần đầu điều trị và hàng tháng tiếp theo, hoặc thường xuyên hơn khi tăng liều. Cần giảm liều khoảng 25-50% nếu creatinine huyết thanh vượt

quá mức thông thường hơn 30%, trường hợp creatinine vượt quá mức thông thường 20-30%, sự tăng nhất thời ngoài thận phải được loại trừ bằng cách làm xét nghiệm nhiều lần.

Nếu huyết áp tăng cao đáng kể so với mức bình thường cần điều trị hạ áp thích hợp và giảm liều Sandimmun Neoral hoặc ngừng thuốc nếu tình trạng bình thường không đạt được sau đó. Những bệnh nhân có các chỉ số về chức năng thận bất thường phải được bắt đầu với liều điều trị 2,5 mg/kg/ngày và được theo dõi chặt chẽ. Không dùng Sandimmun Neoral cho người lớn có mức creatinine > 200 mmol/l (> 140 mmol/l ở trẻ em) (xem Chống chỉ định). Do bản thân hội chứng thận hư tự nó đã bao gồm sự suy giảm về chức năng thận, những thay đổi do Sandimmun Neoral có thể khó được phát hiện, và điều này đã giải thích tại sao có một vài báo cáo về những thay đổi về cấu trúc thận không kèm tăng creatinine huyết thanh. Do vậy sinh thiết thận cần được quan tâm đến ở những bệnh nhân tổn thương tối thiểu phụ thuộc steroid sử dụng Sandimmun Neoral trong thời gian hơn một năm.

Hiện chưa có tài liệu về Sandimmun Neoral ở trẻ nhỏ và tài liệu về Sandimmun ở lứa tuổi này còn hạn chế mặc dù không có rối loạn nào được báo cáo ở trẻ hơn một tuổi với liều dùng tiêu chuẩn. Một vài nghiên cứu về nhi khoa cho thấy rằng trẻ em cần và dung nạp liều thuốc tính theo kg thể trọng cao hơn ở người lớn. Bệnh nhân với các rối loạn suy gan nặng cần được theo dõi chặt chẽ creatinine huyết thanh và, nếu có thể nồng độ ciclosporin, kèm theo là việc điều chỉnh liều nếu cần thiết.

#### **Chuyển từ điều trị Sandimmun sang Sandimmun Neoral :**

Các tài liệu hiện có cho thấy sau khi chuyển từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral với liều theo tỷ lệ 1:1, nồng độ thuốc tối thiểu của ciclosporin trong máu là tương đương. Tuy vậy nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và tổng lượng thuốc được hấp thụ (AUC) đạt được mức cao hơn ở nhiều bệnh nhân (trung bình là 59% và 29% theo thứ tự) và có một tỷ lệ nhỏ các trường hợp hiện tượng tăng này rõ rệt đủ để biểu hiện trên lâm sàng. Mức độ thay đổi liên quan chặt chẽ với nồng độ ciclosporin được hấp thụ so với việc dùng Sandimmun trước đó, được biết là loại thuốc có tính khả dụng sinh học dễ thay đổi (xem Dược lực và Thận trọng lúc dùng).

Bệnh nhân với nồng độ thuốc tối thiểu hay biến đổi hoặc ở người cần dùng liều Sandimmun rất cao có thể là những người hấp thu kém hay hấp thu không ổn định ciclosporin (như bệnh nhân xơ túi mật, bệnh nhân ghép gan có kèm ứ mật hay việc bài tiết mật kém, trẻ em hoặc một vài bệnh nhân ghép thận) có thể có khả năng hấp thu tốt khi chuyển sang dùng Sandimmun Neoral. Do vậy ở nhóm người này việc tăng tính khả dụng sinh học của ciclosporin có thể mạnh hơn sau khi chuyển với liều tương đương từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral và liều dùng Sandimmun Neoral do đó cần điều chỉnh xuống cho phù hợp với nồng độ thuốc tối thiểu cụ thể cần đạt.

Cần nhấn mạnh rằng sự hấp thu của ciclosporin từ Sandimmun Neoral ít bị thay đổi hơn và mối tương quan giữa nồng độ ciclosporin tối thiểu và lượng thuốc được hấp thụ (AUC) chặt chẽ hơn nhiều so với Sandimmun. Điều này làm cho nồng độ ciclosporin tối thiểu ổn định hơn và đáng



tin cậy hơn trong quá trình theo dõi điều trị.

Do việc chuyển đổi từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral có thể làm tăng lượng thuốc được hấp thu nên cần phải lưu ý tới những qui định dưới đây :

Bệnh nhân ghép cơ quan :

Sandimmun Neoral cần được bắt đầu điều trị với liều tương đương với liều Sandimmun. Cần theo dõi  $C_{min}$  khoảng 4-7 ngày sau khi chuyển sang dùng Sandimmun Neoral và cần theo dõi các chỉ số an toàn lâm sàng như creatinine huyết thanh và huyết áp trong vòng 2 tháng đầu sau khi chuyển thuốc và điều chỉnh liều dùng nếu nồng độ thuốc tối thiểu vượt ra ngoài mức liều điều trị và/hoặc khi các thông số an toàn lâm sàng thay đổi.

Bệnh nhân với các chỉ định khác ngoài ghép cơ quan :

Sandimmun Neoral cần được bắt đầu với liều tương đương với Sandimmun trong trường hợp bác sỹ kê toa thấy sự giảm hiệu quả điều trị có thể làm xuất hiện nguy cơ đáng kể cho người bệnh (như giảm thị lực trong viêm màng bồ đào nội sinh). Liều lượng cần được giảm xuống nếu thấy xuất hiện các tác dụng ngoại ý.

Trong những trường hợp bác sỹ kê toa cho rằng sự giảm hiệu quả tạm thời là chấp nhận được (như trong các chỉ định về da liễu), Sandimmun Neoral cần được bắt đầu với liều 2,5-3 mg/kg/ngày và sau đó điều chỉnh lại theo các thông số về hiệu quả và an toàn.

Cần theo dõi huyết áp và creatinine hàng tuần trong tháng đầu sau khi chuyển thuốc và hàng tháng tiếp theo. Giảm liều nếu huyết áp tăng đáng kể hoặc khi creatinine huyết thanh vượt quá giá trị đo được trước đó 30% qua 2 lần xác định trở lên (xem thêm phần Theo dõi chức năng thận trong mục Chú ý đặc biệt cho mỗi Chỉ định). Trường hợp creatinine vượt quá mức thông thường 20-30%, khả năng tăng tạm thời không do thận phải được loại trừ bằng cách làm xét nghiệm nhiều lần. Nếu xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc không mong muốn hoặc ciclosporin không tạo được tác dụng mong muốn cần xác định nồng độ thuốc tối thiểu trong máu.

#### **Cách dùng :**

Tổng liều dùng hàng ngày của Sandimmun Neoral nên chia làm hai lần (sáng và tối).

Có thể nhận thấy mùi vị đặc biệt của thuốc khi mở vỉ thuốc, điều này là bình thường và không cho thấy có sự thay đổi gì đối với viên thuốc.

Viên nang :

Cần nuốt cả viên khi uống.

Không nên lấy viên thuốc ra khỏi vỉ cho tới ngay trước khi sử dụng.

Trong trường hợp bệnh nhân (đặc biệt với người cân nặng thấp) nếu không đạt được chính xác mức liều mong muốn khi dùng thuốc hai liều như nhau vào buổi sáng và tối, có thể thực hiện theo các bước sau :

- Có thể dùng các liều khác nhau vào buổi sáng và tối.

- Nếu chưa đạt được thành công, người bệnh có thể chuyển sang dạng dung dịch uống.

Dung dịch uống :

Hướng dẫn cho lần sử dụng đầu tiên :

- Mở nắp bằng plastic.
- Tháo hết vòng niêm phong.
- Tháo và bỏ nút lọ màu đen.
- Đặt ống đơn vị cố định ở cổ chai.
- Đưa syringe vào.
- Hút lượng dịch thuốc cần thiết.
- Bơm ra và tạo thành các bọt bóng lớn bằng cách ấn và rút pít-tông vài lần trước khi lấy syringe chứa lượng dịch thuốc cần thiết ra khỏi lọ. Sự xuất hiện của một vài bọt nhỏ không quan trọng và không ảnh hưởng gì tới liều dùng.
- Sau khi dùng, làm sạch syringe chỉ ở bên ngoài với mảnh giấy vải khô mịn dùng một lần. Không tráng rửa bằng nước, cồn hay bất cứ một loại dịch nào khác. Nút trắng và ống nên giữ lại trong lọ. Đậy kín lọ bằng nắp có sẵn.

Sử dụng sau đó :

Thực hiện lại từ bước thứ 5 trở đi.

Syringe được tính theo milimét, mỗi vạch ứng với 0,1 ml.

Dịch thuốc phải được pha thêm ngay trước khi dùng, tốt nhất là với nước cam hay nước táo, hay thức uống khác khoảng chứa alcohol cũng có thể được. Tuy nhiên không được dùng nước bưởi, do nguy cơ tương tác tại chỗ liên quan đến hệ enzyme phụ thuộc P<sub>450</sub>. Dịch thuốc phải được khuấy đều và uống ngay. Không được để syringe tiếp xúc với dịch pha loãng.

Để chắc chắn rằng sẽ dùng hết toàn bộ liều thuốc, sau khi uống cần cho thêm một chút dịch pha vào cốc, lắc đều sau đó uống hết. Cần luôn dùng cùng một loại dịch pha.

## **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu và triệu chứng :

Tài liệu về sử dụng quá liều cấp với Sandimmun Neoral còn hạn chế. Hậu quả lâm sàng của liều uống tới 10 g (khoảng 150 mg/kg) tương đối ít, gồm có nôn, buồn ngủ, đau đầu, mạch nhanh và, trong vài trường hợp, suy thận vừa có hồi phục. Tuy vậy quá liều do tình cờ uống thuốc ở trẻ nhỏ gây nên tình trạng ngộ độc nặng.

Xử trí :

Điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ trong tất cả các trường hợp. Biện pháp gây nôn và rửa dạ dày trong vài giờ đầu sau khi uống thuốc có thể hữu ích. Cả thẩm phân và truyền than hoạt đều không làm sạch hoàn toàn được ciclosporin trong cơ thể.

## **BẢO QUẢN**

Viên nang phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Dịch thuốc uống luôn phải được giữ ở nhiệt độ từ 15-30°C, nhưng không được để ở nhiệt độ dưới 20°C trong một thời gian dài. Thuốc không được để trong tủ lạnh do có chứa chất dầu tự nhiên có thể bị đông lại ở nhiệt độ thấp. Ở nhiệt độ dưới 20°C thuốc có thể trở thành dạng gel,

lên bông nhẹ hay kết tủa. Những thay đổi này có thể trở lại dạng cũ ở nhiệt độ 25-30°C và không ảnh hưởng tới tác dụng hay độ an toàn của thuốc hoặc tới liều dùng khi sử dụng loại syringe được cung cấp.

Khi lọ thuốc đã được mở, cần dùng hết thuốc trong thời gian 2 tháng.

## 455. SANDOSTATIN

### NOVARTIS

Dung dịch tiêm 50 mg/ml : ống 1 ml, hộp 5 ống - Bảng B.

Dung dịch tiêm 100 mg/ml : ống 1 ml, hộp 5 ống - Bảng B.

Dung dịch tiêm 500 mg/ml : ống 1 ml, hộp 5 ống - Bảng B.

Dung dịch tiêm 200 mg/ml : lọ đa liều 5 ml - Bảng B.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Octreotide acetate, tương ứng với octreotide (peptide tự do)	50 mg
(Lactic acid, mannitol)	

cho 1 ống	
Octreotide acetate, tương ứng với octreotide (peptide tự do)	100 mg
(Lactic acid, mannitol)	

cho 1 ống	
Octreotide acetate, tương ứng với octreotide (peptide tự do)	500 mg
(Lactic acid, mannitol)	

cho 1 ml (lọ đa liều)	
Octreotide acetate, tương ứng với octreotide (peptide tự do)	200 mg
(Lactic acid, mannitol)	

## DƯỢC LỰC

Octreotide là chất octapeptide tổng hợp có tác dụng dược lý tương tự như somatostatin tự nhiên, nhưng có thời gian tác dụng dài hơn đáng kể. Thuốc ức chế sự bài tiết của các peptide của hệ nội tiết dạ dày - ruột - tụy (GEP : gastroenteropancreatic) và hormone tăng trưởng (GH). Ở động vật, octreotide có tác dụng ức chế hormone tăng trưởng, ức chế sự giải phóng glucagon và insulin mạnh hơn somatostatin, cũng như có tác dụng chọn lọc hơn trong việc ức chế GH và glucagon. Dùng thuốc trong thời gian dài (26 tuần) với liều lên tới 1 mg/kg/ngày (tiêm màng bụng) đối với chuột và tới 0,5 mg/kg/ngày (đường tĩnh mạch) ở chó cho thấy dung nạp tốt.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, Sandostatin cho thấy các tác dụng ức chế đối với :

- Sự giải phóng hormone tăng trưởng (GH) kích thích bởi arginine, giảm đường huyết do hoạt động thể dục hoặc do insulin.
- Sự giải phóng insulin, glucagon, gastrin, các peptide khác thuộc hệ GEP sau bữa ăn và sự giải phóng insulin và glucagon kích hoạt bởi arginine.
- Sự giải phóng kích giáp tố (TSH: thyroid stimulating hormone) trong đáp ứng với TRH (thyrotropine-releasing hormone).

Ở bệnh nhân to viển cực, bao gồm cả những người không đáp ứng với điều trị phẫu thuật, tia xạ hay dùng chủ vận dopamine, Sandostatin làm giảm nồng độ hormone tăng trưởng và/hoặc somatomedin-C. Việc giảm đáng kể lượng GH trên lâm sàng (50% hoặc hơn) diễn ra trên hầu hết bệnh nhân, và sự bình thường hóa (lượng GH trong máu < 5 ng/ml) đạt được với khoảng 50% trường hợp. Trên hầu hết bệnh nhân, có sự giảm đáng kể các triệu chứng lâm sàng của bệnh, ví dụ như đau đầu, sưng nề da và các mô mềm, tăng tiết mồ hôi, đau khớp và dị cảm. Ở những bệnh nhân có khối u tuyến yên lớn, điều trị Sandostatine có thể làm khối u nhỏ lại. Với những bệnh nhân có khối u thuộc hệ nội tiết dạ dày - ruột - tụy (GEP), Sandostatin, do tác dụng nhiều mặt về nội tiết, làm thay đổi nhiều bệnh cảnh lâm sàng. Do vậy các bệnh nhân với các triệu chứng nặng do khối u mặc dù trước đó đã được điều trị bằng phẫu thuật, làm tắc động mạch gan, hóa trị liệu (như streptozotocin và 5-fluorouracil) v.v... có thể cho thấy sự cải thiện đáng kể về lâm sàng.

Các tác dụng của Sandostatin được liệt kê dưới đây :

Hội chứng carcinoid :

Đặc biệt các triệu chứng đỏ bừng và ỉa chảy có thể cho thấy tình trạng cải thiện, trong một số

trường hợp tác dụng này đi kèm với sự giảm lượng serotonin trong huyết tương và sự giảm bài tiết 5-hydroxyindole acetic acid qua nước tiểu. Nếu không thấy có đáp ứng khi điều trị với Sandostatin, không nên tiếp tục điều trị kéo dài hơn một tuần.

Hội chứng VIPoma :

Được gọi như vậy là do đặc tính sinh hóa chủ yếu của nó là sự sản xuất quá mức các hormone peptide ruột vận mạch (vasoactive intestinal peptide - VIP), hội chứng VIPoma được đặc trưng trên lâm sàng bởi ỉa chảy nặng do tăng xuất tiết. Tình trạng này thuyên giảm trong hầu hết các trường hợp điều trị với Sandostatin, nhờ vậy cải thiện được chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Tình trạng mất dịch và điện giải kèm theo (ví dụ hạ kali máu) được giảm bớt, cho phép ngừng bồi phụ nước và điện giải qua đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa. Ở một số bệnh nhân, chụp cắt lớp điện toán gợi ý tới sự làm chậm lại hay ngừng phát triển của khối u, hoặc thậm chí thu nhỏ lại, đặc biệt trong trường hợp di căn gan. Cải thiện lâm sàng thường đi cùng với sự giảm hoặc thậm chí trở về bình thường của nồng độ VIP trong huyết tương.

Glucagonomas (u tế bào alpha tiểu đảo tụy) :

Trong hầu hết các trường hợp có sự cải thiện đáng kể tình trạng ban da hoại tử di trú là dấu hiệu đặc trưng của bệnh lý này. Sandostatine ít có tác dụng tới tình trạng tiểu đường nhẹ là dấu hiệu dễ mắc ở nhóm bệnh nhân này, và nói chung không phải giảm liều dùng insulin hay các thuốc uống hạ đường huyết. Sandostatin tạo được sự thuyên giảm cho bệnh nhân bị ỉa chảy và làm tăng cân. Trong nhiều trường hợp có hiện tượng giảm ngay lượng glucagon trong huyết tương nhưng quá trình này không kéo dài ; tình trạng lâm sàng do vậy vẫn tiếp tục được cải thiện.

Gastrinoma/hội chứng Zollinger-Ellison :

Loét dạ dày tái diễn do tăng tiết acid dạ dày mãn tính do kích thích tăng tiết gastrin thường không phải lúc nào cũng đáp ứng với các thuốc phong bế chọn lọc thụ thể  $H_2$  và các antacid, trong khi tình trạng ỉa chảy, có thể là dấu hiệu nổi trội, ít được giảm bớt.

Trong các trường hợp đó, điều trị Sandostatin - có thể kết hợp với một thuốc đối kháng thụ thể  $H_2$  - có thể làm giảm sự tăng tiết quá mức dịch vị và làm giảm các triệu chứng lâm sàng (bao gồm cả ỉa chảy) trong tới 50% các trường hợp. Các biểu hiện khác có thể gặp do khối u làm tăng sinh peptide (như nóng bừng) cũng có thể có đáp ứng. Ở một số bệnh nhân có sự giảm lượng gastrin trong huyết tương.

U đảo tụy :

Có hiện tượng giảm lượng insulin đáp ứng miễn dịch lưu thông, nhưng thường không kéo dài (khoảng 2 giờ). Ở những bệnh nhân có khả năng phẫu thuật, có thể dùng Sandostatin trước mổ nhằm đạt được và duy trì mức đường huyết bình thường. Đối với những bệnh nhân có khối u lành hoặc ác tính không có khả năng phẫu thuật, việc kiểm soát đường huyết có thể được cải thiện không kèm theo hiện tượng giảm insulin lưu thông.

GRFomas :

Đây là loại khối u hiếm gặp tiết ra yếu tố giải phóng hormone tăng trưởng (GRF : growth hormone releasing factor) riêng rẽ hay kết hợp với các peptide hoạt động khác, gây ra các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh to viễn cực. Trong một nửa số trường hợp được nghiên cứu cho tới nay, Sandostatin có tác dụng cải thiện các biểu hiện lâm sàng, có khả năng là do sự ức chế bài tiết yếu tố GRF và hormone tăng trưởng, và kèm theo đó có thể có sự giảm bớt kích cỡ tuyến yên.

Ngăn ngừa các biến chứng sau phẫu thuật tụy :

Ở những bệnh nhân phẫu thuật tụy, dùng Sandostatin trước và sau mổ làm giảm sự xuất hiện các biến chứng đặc thù (như dò tụy, áp-xe sau đó gây nhiễm khuẩn, viêm tụy cấp sau mổ).

Ở bệnh nhân xuất huyết dạ dày - thực quản do giãn vỡ tĩnh mạch :

Các kết quả nghiên cứu cho thấy dùng Sandostatin kết hợp với điều trị làm xơ trong điều trị xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch dạ dày - thực quản thứ phát do xơ gan tạo ra kết quả tốt hơn trong tác dụng kiểm chế chảy máu và chảy máu tái phát sớm, làm giảm nhu cầu bù dịch và làm tăng tỷ lệ sống còn trong 5 ngày đầu. Trong khi cơ chế tác dụng cụ thể của Sandostatin chưa được hiểu rõ hoàn toàn, người ta cho rằng Sandostatin làm giảm lượng máu lưu thông nội tạng nhờ ức chế các hormone hoạt mạch như VIP và glucagon.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi tiêm dưới da, Sandostatin được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút. Quá trình đào thải thuốc sau khi tiêm dưới da có thời gian bán hủy là 100 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được thải trừ qua 2 pha với thời gian bán hủy theo thứ tự là 10 phút và 90 phút. Lượng thuốc được phân phối là 0,27 l/kg và hệ số thanh thải toàn bộ là 160 ml/phút. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương lên tới 65%. Lượng Sandostatin gắn với tế bào máu là không đáng kể.

Dược động học ở bệnh nhân suy gan :

Xơ gan, nhưng không phải là gan nhiễm mỡ, đi kèm với hiện tượng giảm thải trừ octreotide 30%.

#### CHỈ ĐỊNH

- Kiểm chế các triệu chứng và giảm tiết hormone tăng trưởng và somatomedin-C trong huyết tương ở những bệnh nhân to viễn cực không đáp ứng với điều trị phẫu thuật, xạ trị hoặc dopamine chủ vận ; những bệnh nhân không có khả năng hay không muốn phẫu thuật ; hoặc trong giai đoạn có tác dụng tiềm tàng trước khi xạ trị đạt được tác dụng hoàn toàn.

- Làm giảm các triệu chứng do khối u thuộc hệ nội tiết dạ dày-ruột-tụy (GEP) :

Các loại khối u đã có nhiều bằng chứng về hiệu quả của thuốc :

- U carcinoid với các đặc điểm của hội chứng carcinoid.
- VIPoma.
- Glucagonoma.

Các loại khối u cho thấy thuốc có tác dụng trong khoảng 50% trường hợp (hiện với số lượng bệnh nhân hạn chế). Trong các trường hợp này, tác dụng của Sandostatine giới hạn trong việc làm giảm các dấu hiệu và triệu chứng, không phải là thuốc đặc trị :

- Gastrinomas/hội chứng Zollinger-Ellison (thường kết hợp với điều trị thuốc kháng H<sub>2</sub> chọn lọc có kèm hoặc không với thuốc kháng acid).
- U đảo tụy (insulinoma, trong việc kiểm chế hạ glucose huyết trước khi phẫu thuật và trong điều trị duy trì).
- GRFoma.
- Phòng ngừa các biến chứng sau phẫu thuật tụy.
- Điều trị cấp cứu xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch dạ dày - thực quản do xơ gan dùng kết hợp với điều trị đặc hiệu như làm xơ qua nội soi.

Công trình nghiên cứu tại Viện Lao và Bệnh Phổi Trung Ương dùng Sandostatin điều trị cấp cứu ho ra máu ở bệnh nhân lao phổi bước đầu cho thấy kết quả tốt (giáo sư Hoàng Minh và cộng sự).

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Do khối u tuyến yên bài tiết GH đôi khi có thể phát triển gây các biến chứng nặng (như giảm thị trường), cần theo dõi tất cả các bệnh nhân cẩn thận. Nếu có các dấu hiệu khối u tăng kích thước, có thể lựa chọn phương thức điều trị khác.

Sự hình thành sỏi mật được ghi nhận từ 10-20% bệnh nhân dùng Sandostatin trong thời gian dài. Kiểm tra siêu âm túi mật trước và trong quá trình điều trị Sandostatin mỗi 6-12 tháng là cần thiết.

Ở một vài bệnh nhân có khối u thuộc hệ nội tiết dạ dày - ruột-tụy điều trị Sandostatin có gặp trường hợp bột phát không kiểm chế được các triệu chứng với biểu hiện tái phát các triệu chứng nặng.

Ở những bệnh nhân u đảo tụy, Sandostatin có thể làm tăng tình trạng hạ đường huyết và kéo dài do có tác dụng ức chế bài tiết hormone tăng trưởng và glucagon tương đối mạnh hơn là insulin. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu điều trị với Sandostatin và mỗi khi thay đổi liều dùng. Những biến đổi về nồng độ glucose trong máu có thể được hạn chế bằng việc dùng những liều nhỏ và thường xuyên hơn. Đối với những bệnh nhân đái đường phụ thuộc insulin, có thể cần điều chỉnh lượng insulin điều trị khi dùng kết hợp với Sandostatin. Ở bệnh nhân xơ gan trong trường hợp xuất huyết làm tăng nguy cơ đái đường phụ thuộc insulin hoặc các thay đổi về nhu cầu dùng insulin ở những người đã mắc bệnh đái đường từ trước, việc theo dõi chặt chẽ nồng độ glucose trong máu là cần thiết.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không cho thấy có nguy cơ nào về tổn thương bào

thai nhưng hiện chưa có kinh nghiệm về sử dụng Sandostatin ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Những bệnh nhân này vì vậy chỉ được dùng thuốc nếu thật cần thiết.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

Sandostatin làm giảm hấp thu ciclosporin đường tiêu hóa và làm hấp thu chậm cimetidine.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Các tác dụng phụ chính gặp phải khi điều trị Sandostatin thường là ở tại chỗ và đường tiêu hóa. Phản ứng tại chỗ sau khi dùng thuốc qua đường dưới da bao gồm đau hay cảm giác nhức, cảm giác nhói hay nóng tại chỗ tiêm, sưng và đỏ. Các dấu hiệu này thường ít khi kéo dài quá 15 phút và có thể làm giảm nhẹ bằng cách để dịch thuốc lên tới nhiệt độ trong phòng trước khi tiêm hay tiêm với liều lượng nhỏ hơn với dịch thuốc đặc hơn.

Các tác dụng ở đường tiêu hóa bao gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, chướng bụng, đầy hơi, phân lỏng, ỉa chảy và đi ngoài phân mỡ.

Dù lượng mỡ đào thải qua phân có thể tăng, hiện chưa thấy có bằng chứng về việc điều trị lâu dài với Sandostatin có thể dẫn tới suy dinh dưỡng do giảm hấp thu. Trong một số ít trường hợp có thể có các triệu chứng giống tắc ruột cấp như đau nặng vùng thượng vị và nhạy cảm đau khi ấn, chướng và nề bụng. Có thể làm giảm các tác dụng phụ nhờ tránh ăn ở quanh thời điểm dùng thuốc, tiêm thuốc ở khoảng giữa các bữa ăn hay khi đi ngủ.

Điều trị lâu dài Sandostatin có thể tạo nên sỏi mật (xem Thận trọng lúc dùng).

Do tác dụng kiềm chế sự giải phóng hormone tăng trưởng, glucagon và insulin, Sandostatin có thể làm ảnh hưởng đến sự điều hòa glucose. Dung nạp glucose sau khi ăn có thể bị ảnh hưởng và dẫn tới làm tăng đường huyết thường xuyên ở một vài bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian dài.

Hạ đường huyết cũng được ghi nhận.

Hiếm gặp rụng tóc ở bệnh nhân điều trị với Sandostatin.

Viêm tụy cấp được ghi nhận ở một vài trường hợp, thường thấy xuất hiện trong vòng vài giờ hay vài ngày đầu điều trị Sandostatin và hết dần sau khi ngừng thuốc. Viêm tụy cấp cũng có thể gặp ở những bệnh nhân điều trị Sandostatin lâu dài có phát triển sỏi mật.

Trường hợp cá biệt, ghi nhận có rối loạn chức năng gan khi dùng Sandostatin. Các biểu hiện này bao gồm :

- Viêm gan cấp không kèm theo ứ mật và chỉ số transaminase sẽ trở về bình thường khi ngừng thuốc.
- Tăng bilirubin huyết kèm với sự tăng alkaline phosphatase, g-glutamyl transferase và ở mức độ thấp hơn, transaminase.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Bệnh to viển cực :

Liều ban đầu 0,05-0,1 mg tiêm dưới da mỗi 8 giờ, sau đó điều chỉnh liều tùy theo đánh giá về lượng GH hàng tháng và các triệu chứng lâm sàng, và khả năng dung nạp thuốc. Đối với hầu hết



bệnh nhân, liều dùng hàng ngày tốt nhất là 0,2-0,3 mg. Không nên dùng quá liều 1,5 mg/ngày. Có thể giảm liều sau vài tháng điều trị kết hợp với theo dõi nồng độ GH trong huyết tương. Nếu lượng GH không giảm và các triệu chứng lâm sàng không được cải thiện sau một tháng điều trị, cần nghĩ tới việc ngừng điều trị.

Khối u thuộc hệ nội tiết đường dạ dày - ruột - tụy :

Liều dùng ban đầu 0,05 mg, 1-2 lần/ngày, tiêm dưới da, tăng dần liều tới 0,2 mg, 3 lần/ngày tùy theo tình trạng dung nạp và đáp ứng với điều trị (đáp ứng lâm sàng, nồng độ của các hormone do khối u tiết ra). Có thể cần dùng liều cao hơn trong một số trường hợp. Liều duy trì cần được điều chỉnh tùy theo từng trường hợp.

Các biến chứng sau phẫu thuật tụy :

0,1 mg x 3 lần hàng ngày tiêm dưới da trong 7 ngày liên tiếp, bắt đầu vào ngày trước phẫu thuật ít nhất 1 giờ trước mổ.

Xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản :

0,025 mg/giờ truyền tĩnh mạch liên tục tối đa 5 ngày. Sandostatin có thể được pha loãng với nước muối sinh lý (xem Hướng dẫn sử dụng).

Hiện chưa có chứng cứ về khả năng dung nạp bị giảm hay cần thay đổi liều dùng ở người già được điều trị với Sandostatin.

Kinh nghiệm điều trị Sandostatine ở trẻ em còn rất hạn chế.

Lưu ý : Bệnh nhân tự tiêm thuốc dưới da phải được bác sỹ hay y tá hướng dẫn cụ thể. Để giảm các phản ứng tại chỗ cho bệnh nhân, dịch thuốc cần đạt tới nhiệt độ phòng trước khi tiêm.

Trường hợp tiêm nhiều lần cách nhau trong thời gian ngắn, cần tránh tiêm ở cùng một vị trí. Để tránh nhiễm bẩn, không chích qua nắp lọ nhiều quá 10 lần (lọ chứa nhiều liều).

Ở bệnh nhân suy gan xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch dạ dày-thực quản, Sandostatin được dung nạp tốt với liều 0,05 mg/giờ truyền tĩnh mạch liên tục trong 5 ngày.

Hướng dẫn sử dụng :

Trong các trường hợp dùng Sandostatin truyền tĩnh mạch, một ống 0,5 mg thường được hòa tan trong 60 ml dung dịch nước muối sinh lý. Nhằm đạt được liều dùng được đề nghị là 0,025 mg/giờ, dung dịch pha loãng cần được truyền trong 20 giờ với một bơm truyền.

Trị liệu này cần được lặp lại thường xuyên nếu cần thiết cho tới khi đạt được thời gian điều trị theo chỉ định. Sandostatin đã được truyền với độ đặc thấp hơn và với dung dịch glucose.

Dung dịch truyền bền vững trong 24 giờ sau khi được pha.

#### QUÁ LIỀU

Hiện chưa có báo cáo nào về phản ứng phụ nguy hiểm đến tính mạng sau khi dùng quá liều cấp được ghi nhận. Liều đơn trị cao nhất cho tới nay cho một bệnh nhân người lớn là 1 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Các dấu hiệu và triệu chứng quan sát được là giảm nhịp tim, đỏ bừng mặt, đau bụng, ỉa chảy, cảm giác trống rỗng trong dạ dày và buồn nôn, tất cả các biểu hiện này hồi phục trong vòng 24 giờ.

Một bệnh nhân được báo cáo đã tình cờ dùng thuốc Sandostatin quá liều do truyền liên tiếp (0,25 mg/giờ trong 48 giờ thay vì 0,025 mg/giờ). Bệnh nhân này không biểu hiện tác dụng phụ. Xử trí quá liều chỉ gồm điều trị triệu chứng.

#### BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C và tránh ánh sáng. Đối với việc dùng thuốc hàng ngày có thể để thuốc ở nhiệt độ phòng trong 2 tuần

## 456. SANOFORMINE

MAYOLY-SPINDLER

c/o TEDIS

viên nén dùng pha dung dịch súc miệng và rửa âm đạo : hộp 50 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Đồng sulfate khan	40 mg
Natri fluorure	40 mg
(Menthol)	
(Tinh dầu)	

Lưu ý sự hiện diện của menthol.

#### DƯỢC LỰC

Thuốc sát khuẩn.

#### CHỈ ĐỊNH

Vệ sinh, tẩy trùng niêm mạc.

- trong khoa tai mũi họng : viêm miệng, viêm họng đỏ.

- trong phụ khoa : viêm âm đạo, huyết trắng.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Liên quan đến menthol : trẻ dưới 30 tháng tuổi.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Trường hợp sử dụng trên niêm mạc : sử dụng thận trọng ở trẻ dưới 7 tuổi.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Có khả năng gây hiệu lực toàn thân.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Không được uống.

**Dùng cho Người lớn/Trẻ em.** Sử dụng thận trọng ở Trẻ em dưới 7 tuổi.

2 đến 3 viên/lít nước nóng dùng để súc miệng hoặc ngâm, rửa âm đạo.

## **457. SECTRAL 200**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

viên nén 200 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acébutolol chlorhydrate tính theo dạng base	200 mg
(Lactose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc chẹn beta chọn lọc trên beta-1.

Acébutolol được đặc trưng bởi ba đặc tính dược lý :

- tác động chẹn beta chọn lọc trên beta-1,
- tác dụng chống loạn nhịp,
- có khả năng chủ vận từng phần (hoặc tác động giống giao cảm nội sinh).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Hấp thu : dùng đường uống, acébutolol được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ; tuy nhiên bị chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu và có sinh khả dụng là 40% ; đỉnh hấp thu trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 đến 4 giờ.

Cần lưu ý rằng ở trẻ em, khi dùng cùng một liều với người lớn, sẽ có nồng độ tối đa trong huyết tương hơi cao hơn.

- Chuyển hóa : phần lớn acébutolol được chuyển hóa ở gan thành dẫn xuất N-acétyl là diacétolol là một chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 4 giờ, chiếm gấp đôi nồng độ của acébutolol trong huyết tương.

- Phân phối :

- liên kết yếu với protéine huyết tương : 9 đến 11% đối với acébutolol, 6 đến 9% đối với diacétolol.

- thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương của acébutolol là khoảng 4 giờ và của diacétolol là 10 giờ.

- Đào thải : acébutolol và diacétolol được đào thải chủ yếu qua thận.

Dân số có nguy cơ :

- Suy thận : đào thải qua nước tiểu giảm và tăng thời gian bán hủy của acébutolol, nhất là của diacétolol.

Có sự tương quan rất đáng kể giữa thanh thải créatinine và thanh thải ở thận của diacétolol.

Có nguy cơ gây tích tụ khi bệnh nhân bị suy thận, chủ yếu khi dùng liều 2 lần/ngày. Cần giảm liều và tăng cường theo dõi lâm sàng, chẳng hạn trên tác dụng gây chậm nhịp tim (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

- Người già : sinh lý của chức năng thận giảm có thể dẫn đến tăng thời gian bán hủy của acébutolol và diacétolol.

- Phụ nữ có thai : acébutolol qua được nhau thai. Tỷ lệ trung bình giữa nồng độ trong máu ở dây rốn/máu người mẹ của acébutolol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là diacétolol là khoảng 1,6 đối với các liều từ 200 đến 400 mg.

Nồng độ tối đa được ghi nhận đối với acébutolol là 4 đến 5 giờ sau liều dùng cuối cùng, và đối với diacétolol là 5 đến 7 giờ sau đó.

- Phụ nữ nuôi con bú : acébutolol được bài tiết qua sữa mẹ ; nồng độ acébutolol đạt tối đa trong sữa mẹ từ 4 giờ 30 đến 6 giờ sau khi uống thuốc. Tỷ lệ trung bình giữa nồng độ trong sữa mẹ / máu người mẹ thay đổi từ 4 đến 5,5 đối với các liều từ 200 đến 400 mg. Đối với diacétolol, tỷ lệ này thay đổi từ 3 đến 4, nồng độ tối đa được ghi nhận là 7 giờ sau khi dùng liều 200 mg và 12 giờ sau khi dùng liều 400 mg.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị cao huyết áp.

Dự phòng cơn đau thắt ngực do cố gắng.

Điều trị một vài rối loạn nhịp : trên tâm thất (nhịp tim nhanh, cuồng động và rung nhĩ, nhịp tim nhanh bộ nối) hoặc tâm thất (ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh thất).

Điều trị dài hạn sau nhồi máu cơ tim (acébutolol làm giảm nguy cơ tái phát nhồi máu cơ tim và giảm tử vong, nhất là đột tử).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Hen suyễn và các bệnh phế quản-phổi mãn tính tắc nghẽn.

- Suy tim không kiểm soát.

- Sốc tim.

- Bloc nhĩ-thất bậc hai và bậc ba không được đặt máy tạo nhịp.

- Đau thắt ngực Prinzmetal.

- Bệnh ở xoang tim (kể cả bloc xoang-nhĩ).

- Nhịp tim chậm (< 40-50 lần/phút).

- Hiện tượng Raynaud và các rối loạn động mạch ngoại biên.
- U túy thượng thận không được điều trị.
- Hạ huyết áp.
- Quá mẫn cảm với acébutolol.
- Tiền sử có phản ứng phản vệ.
- Phối hợp với floctafénine và sultopride : xem Tương tác thuốc.
- Phụ nữ nuôi con bú : xem Lúc nuôi con bú.

Chống chỉ định tương đối :

- Phối hợp với amiodarone : xem Tương tác thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không được ngưng thuốc đột ngột khi điều trị bằng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân đau thắt ngực : ngưng thuốc đột ngột có thể gây rối loạn nhịp nặng, nhồi máu cơ tim hoặc đột tử.

### **THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

Ngưng thuốc : không được ngưng điều trị đột ngột, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh tim tắc nghẽn. Liều dùng phải được giảm từ từ, tốt nhất là trong một đến hai tuần, đồng thời nếu thấy cần, nên bắt đầu một liệu pháp thay thế, để tránh làm trầm trọng thêm chứng đau thắt ngực. Hen suyễn và các bệnh phế quản-phổi mãn tính tắc nghẽn : chỉ dùng thuốc chẹn beta khi tình trạng hen suyễn và các bệnh phế quản-phổi chỉ ở dạng nhẹ và dùng liều thấp lúc đầu. Trước khi bắt đầu điều trị nên làm các kiểm tra chức năng hô hấp.

Nếu trong quá trình điều trị có xảy ra cơn hen phế quản, có thể sử dụng thuốc làm giãn phế quản có tác động giống beta.

Suy tim : ở bệnh nhân suy tim có kiểm soát bằng một điều trị thích hợp và trong trường hợp cần thiết, acébutolol được sử dụng với liều rất thấp sau đó tăng dần và phải được theo dõi y khoa cẩn thận.

Nhịp tim chậm : nếu tần số giảm dưới 50-55 nhịp đập/phút lúc nghỉ ngơi và nếu bệnh nhân có những dấu hiệu liên quan đến bệnh nhịp tim chậm, cần phải giảm liều.

Bloc nhĩ-thất độ một : do đặc tính dẫn truyền trong tim âm tính, các thuốc chẹn beta phải được sử dụng thật thận trọng ở những bệnh nhân bị bloc nhĩ-thất giai đoạn một.

Đau thắt ngực Prinzmetal : thuốc chẹn beta có thể làm tăng số lần và thời gian kéo dài của cơn đau thắt ngực Prinzmetal. Có thể dùng thuốc chẹn beta-1 chọn lọc trên tim trong các thể nhẹ và có phối hợp, với điều kiện phải kèm với một thuốc gây giãn mạch.

Rối loạn động mạch ngoại biên : ở bệnh nhân có những rối loạn động mạch ngoại biên (bệnh hoặc hội chứng Raynaud, viêm động mạch hoặc bệnh động mạch mãn tính tắc nghẽn ở các chi dưới), thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các rối loạn này. Trong các trường hợp này, nên ưu tiên dùng thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim và có khả năng chủ vận từng phần, và sử dụng một cách thận trọng.

U túy thượng thận : dùng thuốc chẹn beta trong điều trị cao huyết áp do u túy thượng thận cần

phải được theo dõi sát về huyết áp động mạch.

Người già : ở người già, cần nghiêm chỉnh chấp hành những điểm đã ghi trong mục Chống chỉ định. Cần bắt đầu điều trị với liều thấp và theo dõi sát.

Suy thận : điều chỉnh liều theo tình trạng của chức năng thận, kiểm tra nhịp tim, giảm liều nếu nhịp tim chậm quá mức (< 50-55 nhịp/phút lúc nghỉ ngơi).

Bệnh nhân đái tháo đường : cảnh giác bệnh nhân về việc tăng cường tự theo dõi đường huyết thời gian đầu điều trị. Các dấu hiệu cho thấy hạ đường huyết có thể bị che lấp, đặc biệt là nhịp tim nhanh, đánh trống ngực và toát mồ hôi.

Bệnh vẩy nến : bệnh có thể bị trầm trọng lên khi bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn beta, do đó việc chỉ định dùng thuốc này cần phải được cân nhắc.

Phản ứng dị ứng : ở những bệnh nhân có cơ địa có thể bị phản ứng phản vệ nặng, do bất kỳ nguyên nhân gì, đặc biệt đối với các thuốc cản quang có iode hoặc floctafénine (xem Tương tác thuốc) hoặc trong thời gian điều trị bằng các thuốc gây giải cảm ứng, việc điều trị bằng thuốc chẹn beta có thể làm phản ứng nặng thêm và dẫn đến đề kháng với adrénaline được sử dụng để điều trị dị ứng ở liều thông thường.

Thuốc gây mê : dùng thuốc chẹn beta sẽ dẫn đến giảm phản xạ làm tim đập nhanh và tăng nguy cơ gây tụt huyết áp. Nếu duy trì việc điều trị bằng thuốc chẹn beta sẽ giảm nguy cơ bị loạn nhịp, thiếu máu cục bộ ở cơ tim và cao huyết áp kịch phát. Cần nên thông báo cho chuyên viên gây mê biết rằng bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chẹn beta.

- Nếu cần thiết phải ngưng điều trị, việc gián đoạn 48 giờ có thể được coi là đủ để cho bệnh nhân nhạy cảm trở lại với catécholamine.

- Trong một vài trường hợp không thể ngưng thuốc chẹn beta :

- ở những bệnh nhân bị suy mạch vành, nên tiếp tục điều trị cho đến khi phẫu thuật, vì dễ xuất hiện các nguy cơ do ngưng đột ngột thuốc chẹn beta ;

- trong trường hợp cấp cứu hoặc không thể ngưng thuốc được, bệnh nhân phải được bảo vệ ưu tiên trên dây thần kinh phế vị bằng cách sử dụng atropine trước đó để phòng ngừa và lặp lại tùy theo nhu cầu. Cần dùng thuốc gây mê ít gây suy cơ tim và nếu có mất máu phải được bù ngay.

- Nguy cơ bị sốc phản vệ cũng phải được lưu ý đến.

Tăng năng tuyến giáp : thuốc chẹn beta có thể che lấp một số dấu hiệu tim mạch.

Vận động viên thể thao : các vận động viên thể thao cần lưu ý do sử dụng thuốc chẹn beta có thể cho kết quả dương tính xét nghiệm sử dụng chất kích thích.

## **LÚC CÓ THAI**

Khảo sát gây quái thai :

Thuốc không gây quái thai trên thú vật. Trên người, cho đến nay chưa ghi nhận được trường hợp gây quái thai nào do dùng thuốc và các kết quả nghiên cứu thăm dò có kiểm soát với một vài loại thuốc chẹn beta không cho thấy có khả năng gây dị dạng ở trẻ sơ sinh.

Khảo sát trên trẻ sơ sinh :

Ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị, tác động của thuốc chẹn bêta có thể kéo dài trong nhiều ngày sau khi đưa bé ra đời : sự tồn đọng này có thể không gây hậu quả gì trên lâm sàng, tuy nhiên cũng có thể gây trụy tim cần phải được nhập viện để săn sóc đặc biệt (xem Quá liều), tránh dùng các dung dịch thay thế (có thể gây phù phổi cấp tính) ; mặt khác cũng ghi nhận một số trường hợp bị chậm nhịp tim, suy hô hấp, hạ đường huyết. Do đó trẻ sơ sinh cần được theo dõi đặc biệt (về tần số tim và đường huyết trong 3 đến 5 ngày đầu của cuộc sống) trong bệnh viện chuyên khoa.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Acébutolol được bài tiết nhiều qua sữa mẹ (xem Dược động học) và gây chẹn các thụ thể bêta ở trẻ sơ sinh (hạ đường huyết, nhịp tim chậm). Do đó chống chỉ định acébutolol cho bà mẹ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Floctafénine : trường hợp bị sốc hoặc tụt huyết áp do floctafénine, thuốc chẹn bêta làm giảm các phản ứng bù trừ tim mạch.
- Sultopride : rối loạn tính tự động (nhịp tim chậm quá mức) do phối hợp tác dụng làm chậm nhịp tim.

Khuyến không nên phối hợp :

- Amiodarone : rối loạn co bóp, tính tự động và dẫn truyền (hủy cơ chế bù trừ giao cảm).

Cần thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc gây mê bay hơi dẫn xuất halogène : thuốc chẹn bêta làm giảm phản ứng bù trừ tim mạch (ức chế bêta adrénergic có thể tăng trong thời gian phẫu thuật có dùng các thuốc kích thích bêta). Về nguyên tắc chung, không được ngưng thuốc chẹn bêta, và trong mọi trường hợp, tránh ngưng thuốc đột ngột. Thông báo cho chuyên viên gây mê về việc bệnh nhân đang dùng thuốc.
- Thuốc đối kháng calcium (bébridil, diltiazem và vérapamil) : rối loạn tính tự động (chậm nhịp tim quá mức, ngưng xoang), rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất và trụy tim (hiệp đồng các tác động).
- Thuốc chống loạn nhịp (propafénone và nhóm I a : quinidine, hydroquinine, dysopyramide) : rối loạn co bóp, tính tự động và dẫn truyền (hủy cơ chế bù trừ giao cảm).

Tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

- Baclofène : tăng tác dụng hạ huyết áp.

Theo dõi huyết áp động mạch và điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp nếu thấy cần thiết.

- Insuline, sulfamide hạ đường huyết : tất cả các thuốc chẹn bêta có thể che lấp một vài triệu chứng hạ đường huyết như đánh trống ngực và nhịp tim nhanh. Báo trước cho bệnh nhân điều này và khuyến bệnh nhân nên tăng cường tự theo dõi đường huyết.

- Lidocaine (mô tả cho propranolol, métoprolol, nadolol) : tăng nồng độ lidocaine trong huyết tương và có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý trên thần kinh và tim mạch (do giảm chuyển hóa

lidocaine ở gan).

Điều chỉnh liều lidocaine. Theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và nếu có thể, nồng độ của lidocaine trong thời gian và sau khi ngưng điều trị bằng thuốc chẹn beta.

- Thuốc cản quang có iode : trường hợp bị sốc hoặc tụt huyết áp gây bởi các thuốc cản quang có iode, thuốc chẹn beta làm giảm các phản ứng bù trừ tim mạch.

Phải ngưng điều trị bằng thuốc chẹn beta nếu có thể mỗi khi cần phải làm các xét nghiệm bằng quang tuyến. Nếu không thể ngưng thuốc được, bác sĩ cần phải trang bị các phương tiện cấp cứu hồi sức thích hợp.

Một số phối hợp cũng cần nên lưu ý :

- Thuốc kháng viêm không stéroide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do các thuốc kháng viêm không stéroide nói chung gây ức chế các prostaglandine gây giãn mạch và nhóm pyrazolé gây giữ muối-nước).

- Thuốc đối kháng calcium (dihydropyridine) : hạ huyết áp, trụ tim ở bệnh nhân có suy tim tiềm ẩn hoặc không được kiểm soát (nhóm dihydropyridine có tác dụng inotrope âm tính in vitro, ít nhiều đáng được lưu ý tùy theo sản phẩm và có thể hiệp đồng với tác dụng inotrope âm tính của thuốc chẹn beta). Việc điều trị bằng thuốc chẹn beta mặt khác có thể làm giảm các phản ứng giao cảm do phản xạ trong trường hợp động lực máu tăng quá mức.

- Thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine (ba vòng), thuốc an thần kinh : tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ gây hạ huyết áp thể đứng (hiệp đồng tác dụng).

- Corticoide, tétracosactide : giảm tác dụng hạ huyết áp (do corticoide có tác dụng gây giữ muối-nước).

- Méfloquine : nguy cơ bị chậm nhịp tim (hiệp đồng tác dụng làm chậm nhịp tim).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Về phương diện lâm sàng :

Những tác dụng ngoại ý thường được ghi nhận : suy nhược, cảm giác lạnh đầu chi, chậm nhịp tim, nặng hơn nếu có dip, rối loạn tiêu hóa (đau bao tử, nôn, mửa), bất lực, mất ngủ, có ác mộng.

Rất hiếm gặp hơn : chậm dẫn truyền nhĩ-thất hoặc nặng thêm tình trạng bloc nhĩ-thất đã có, suy tim, tụt huyết áp, co thắt phế quản, hạ đường huyết, hội chứng Raynaud, nặng thêm chứng khập khểnh cách hồi đã có, các biểu hiện ngoài da khác nhau kể cả phát ban dạng vẩy nến.

Về phương diện sinh học :

Trong một số trường hợp rất hiếm, có thể xuất hiện kháng thể kháng nhân và chỉ trong trường hợp ngoại lệ có phối hợp với các biểu hiện lâm sàng kiểu hội chứng lupus và khởi khi ngưng điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cao huyết áp : 400 mg/ngày, dùng một lần vào buổi sáng hoặc chia làm 2 lần vào buổi sáng và tối.



Dự phòng cơn đau thắt ngực và rối loạn nhịp tim nhanh : 400 đến 800 mg/ngày.

Điều trị dài hạn sau nhồi máu cơ tim : mỗi lần 200 mg, 2 lần/ngày, vào buổi sáng và tối.

### QUÁ LIỀU

Trường hợp chậm nhịp tim hoặc huyết áp giảm quá mức, có thể áp dụng một số biện pháp :

- atropine, liều 1 đến 2 mg, đường tĩnh mạch,
- glucagon, liều 1 mg, có thể lặp lại,
- sau đó, nếu cần, tiêm chậm isoprénaline 25mg hoặc dobutamine 2,5 đến 10 mg/kg/phút.

Trường hợp trẻ sơ sinh bị mất bù ở tim do mẹ được điều trị bằng thuốc chẹn beta :

- glucagon, liều cơ bản 0,3 mg/kg,
- nhập viện và săn sóc đặc biệt,
- isoprénaline và dobutamine : thường dùng liều cao và điều trị kéo dài cần phải được theo dõi ở bệnh viện chuyên khoa (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

## 458. SEDUXEN

GEDEON RICHTER

viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

dung dịch tiêm 10 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 5 ống.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diazepam	5 mg

cho 1 ống	
Diazepam	10 mg
Lidocaine	4 mg

### DƯỢC LỰC

Diazepam có tác dụng giúp làm thuận lợi tác dụng gây ức chế của GABA, trước hết là ở vùng chất cấu tạo dưới vỏ não. Tác dụng giải lo của diazepam khác với barbiturate và ethanol, vì nó không tạo ra sự ức chế toàn thể hệ thần kinh. Nó cũng có tác dụng làm giãn cơ và chống động kinh, và không gây ra những tác dụng không mong muốn ngoại tháp.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi được hấp thụ nhanh, diazepam liên kết mạnh với protein huyết tương. Những chất chuyển hóa chính của nó là N-desmethyldiazepam, oxazepam. Trong huyết tương, nồng độ của diazepam giảm theo hai pha : pha phân phối nhanh đầu tiên kéo dài khoảng 1 giờ, tiếp theo là pha thải trừ kéo dài 24-48 giờ, thậm chí còn lâu hơn nếu tính đến cả những chất chuyển hóa. Ngoài sự bài tiết vào nước tiểu, thuốc cũng qua vòng tuần hoàn gan ruột. Ở trẻ sơ sinh, người cao tuổi, người bệnh suy gan thận thời gian bán thải có thể tăng gấp nhiều lần.

## **CHỈ ĐỊNH**

Viên nén :

Điều trị bổ sung các bệnh liên quan đến chứng lo âu (bệnh thần kinh). Điều trị stress thoáng qua sau chấn thương tâm lý, tình trạng bồn chồn, những triệu chứng thần kinh thực vật (đổ mồ hôi, run, hồi hộp...). Điều trị hỗ trợ các chứng rối loạn tâm thần có nguồn gốc thực thể.

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch chậm :

Dùng diazepam trước khi can thiệp điều trị hoặc can thiệp phẫu thuật (nội soi, khử rung tim, đặt ống thông tim, tiểu phẫu, tái định vị sai khớp và gãy xương, sinh thiết, thay băng khi bị bỏng...) để giảm kích động hay các phản ứng stress cấp tính, dẫn mê hoặc bổ sung thuốc gây mê.

Trong khoa tâm thần : để điều trị các trạng thái kích thích, bồn chồn, hoảng sợ có nguồn gốc từ trạng thái kích động ; mê sảng rượu cấp.

Điều trị cấp tính cho các hội chứng co giật, như động kinh cơn lớn, động kinh cơn bé, động kinh liên tục và các tình trạng co giật khác (uốn ván, kinh giật).

Chỉ định chung cho cả đường tiêm và đường uống :

Trong trường hợp chấn thương tại chỗ (tổn thương, viêm) dùng điều trị hỗ trợ để giảm co thắt cơ phản xạ.

Trong những chấn thương nội thần kinh trên gai và cột sống dùng diazepam để đối kháng tình trạng co thắt như co thắt nguồn gốc não, bệnh bại liệt trẻ em, chứng liệt hai chi dưới, rối loạn vận động có đặc tính tăng vận động, hội chứng Stiff-man.

Trong trường hợp cai rượu cấp - đã vượt qua chứng nghiện rượu - việc dùng thuốc phải được quyết định dựa trên từng trường hợp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với những dẫn xuất benzodiazepine khác.

- Nhược cơ năng.

Bệnh tăng nhãn áp góc hẹp và bệnh tăng nhãn áp cấp thì phải chống chỉ định dùng thuốc này, nhưng diazepam có thể được dùng cho những bệnh nhân có bệnh tăng nhãn áp góc mở đã dùng liệu pháp điều trị thích hợp.

- Bệnh tăng CO<sub>2</sub> huyết mạn tính và trầm trọng.

- 3 tháng đầu của thai kỳ. Thời kỳ cho con bú.

Chống chỉ định tương đối :

- Dùng với sự thận trọng cao trong trường hợp ngừng thở gây ngủ, suy tim-hô hấp (điều này đặc biệt có giá trị đối với thuốc tiêm).

- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tiêm bắp nên tiêm sâu vào trong cơ.

Tiêm tĩnh mạch chỉ nên tiêm chậm, tốc độ 0,5 ml/30 giây. Tiêm nhanh có thể gây ngừng thở.

Thiết bị hồi sức nên có sẵn. Ngoài ra, nên tránh tiêm vào những tĩnh mạch nhỏ, tránh tiêm ra ngoài mạch hoặc trong động mạch.

Thuốc tiêm Seduxen không nên dùng chung ống tiêm với bất kỳ chế phẩm nào khác, vì có nguy cơ kết tủa.

Nếu cần, thuốc tiêm Seduxen nên được hòa với dung dịch dịch truyền glucose 5% theo cách sau :

- Không quá 5 ống tiêm Seduxen (10 ml) nên hòa với 500 ml dịch truyền glucose 5%, hoặc

- Không quá 1 ống tiêm Seduxen (2 ml) nên hòa với 100 ml dịch truyền glucose 5%.

- Dung dịch này nên được pha ngay trước khi dùng.

- Chỉ truyền dịch nhỏ giọt dung dịch mới pha.

Thứ tự pha loãng không nên thay đổi, thuốc tiêm Seduxen phải luôn luôn pha vào dịch truyền glucose 5%.

Trong trường hợp suy hô hấp, ngừng thở gây ngủ và hôn mê, việc sử dụng thuốc này nên được cân nhắc kỹ càng, do nguy cơ trụy hô hấp.

Liều lượng nên được xác định với sự thận trọng tối đa trong trường hợp người bệnh suy chức năng thận và gan, có suy phổi mạn, người già và suy nhược, nữ nhi và trẻ em.

Nếu trầm cảm nặng và nghi ngờ có trầm cảm tiềm ẩn, thì người bệnh chỉ có thể được điều trị với sự chú ý cao độ, vì sự nguy hiểm của nguy cơ tự vẫn tăng mạnh. Việc dùng thuốc lâu và kéo dài có thể dẫn đến sự lệ thuộc thuốc. Trường hợp ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị lâu dài, thì triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra.

Với trẻ dưới 6 tuổi, không nên dùng các dạng an thần, trừ những chỉ định bắt buộc.

Trường hợp nhạy cảm với lactose, nên tính mỗi viên Seduxen chứa 120 mg lactose.

Điều trị thời gian dài, nên kiểm tra định kỳ chức năng gan và công thức máu.

Trường hợp nữ nhi dưới 6 tháng :

Nên tính đến sự chuyển hóa thuốc chưa phát triển, không nên dùng viên nén này. Đối với trẻ sơ sinh dưới 30 ngày, sự an toàn và hiệu quả của việc dùng thuốc tiêm chưa được chứng minh.

Lái xe và vận hành máy móc :

Trong pha đầu dùng Seduxen, cấm lái xe hoặc làm các công việc nguy hiểm 12-24 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó mức độ hạn chế nên được xác định theo từng cá thể. Thời gian thải trừ kéo

dài, đặc biệt ở người cao tuổi và những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, nên được cân nhắc. Trong giai đoạn điều trị và do tác dụng của thuốc, cấm uống các loại đồ uống có cồn.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Đối với người mang thai, dựa trên những kết quả thực nghiệm, trong 3 tháng đầu của thai kỳ, benzodiazepin làm tăng nguy cơ xuất hiện dị dạng, vì thế cấm dùng Seduxen trong thời kỳ này. Dùng thuốc trong những tháng tiếp theo của thai kỳ, có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, vì vậy thầy thuốc nên cân nhắc việc dùng thuốc theo từng cá thể, cân nhắc kỹ giữa lợi và hại.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Trong thời kỳ cho con bú, không nên dùng thuốc, vì thuốc có thể bài tiết qua sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc chống co giật hoặc hướng tâm thần khác có thể làm tăng tác dụng của Seduxen (thuốc ngủ, barbiturat, phenothiazine, thuốc giảm đau, thuốc ức chế MAO, và các thuốc chống trầm cảm, rượu).

Những thuốc có tác dụng gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc, trong đó có thuốc chống động kinh (như carbamazepin, phenytoin) có thể làm tăng thải trừ Seduxen.

Dùng cimetidine hoặc omeprazol một thời gian dài làm giảm sự thanh thải của Seduxen. Dùng chung với những thuốc giãn cơ khác, tác dụng của Seduxen không thể đoán trước được, có thể gặp nguy cơ ngừng thở.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý thường xuyên nhất như mệt mỏi, buồn ngủ, yếu cơ phụ thuộc liều. Trong phần lớn các trường hợp, những triệu chứng này tự biến mất sau một vài ngày hoặc có thể tránh được bằng cách giảm liều.

Các phản ứng bất lợi hiếm, như mất điều hòa, lú lẫn, choáng váng, nhức đầu, run sợ, thay đổi tính khí, rối loạn thị giác, phát ban, xuất hiện các rối loạn thần kinh thực vật, táo bón, loạn vận ngôn, giảm huyết áp, không kiềm chế được nước tiểu, bí tiểu, buồn nôn, khô miệng hoặc tăng tiết nước bọt, ngoại ban, run rẩy, thay đổi dục năng, nhịp tim chậm, rối loạn thích nghi.

Rất hiếm khi xuất hiện sự tăng chứng vàng da cũng như các trị số transaminase và phosphatase kiềm. Sau khi tiêm tĩnh mạch quá nhanh có thể làm tăng huyết khối tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch, kích ứng tại chỗ, sưng hoặc những phản ứng mạch ít hơn có thể xuất hiện.

Trường hợp tiêm bắp, có thể xuất hiện đau tại chỗ, hiếm khi kèm ban đỏ.

Chủ yếu sau khi tiêm tĩnh mạch, xuất hiện trụy hô hấp, chứng quên về trước.

Tăng hưng phấn và lo âu, ảo giác, mất ngủ, tăng trương lực cơ có thể xuất hiện như những phản ứng nghịch thường. Trong những trường hợp này, nên ngừng dùng thuốc. Trong tài liệu, chứng vàng da ứ mật và giảm bạch cầu trung tính cũng được đề cập đến.

Lệ thuộc thuốc :

Benzodiazepine có thể gây lệ thuộc thuốc - đặc biệt trường hợp dùng thuốc dài ngày, liều cao ở những người bệnh đã có khuynh hướng đó.

Trong những trường hợp ít trầm trọng hơn, những triệu chứng bỏ thuốc là run rẩy, bồn chồn, rối loạn giấc ngủ, sợ hãi, nhức đầu và giảm khả năng tập trung. Đổ mồ hôi, co thắt bụng và cơ, rối loạn cảm giác, mê sảng và co giật do não cũng hiếm khi xuất hiện.

Chú ý : để làm giảm nguy cơ lệ thuộc thuốc, nên dùng Seduxen trên cơ sở xem xét thận trọng từng chỉ định và tốt hơn là chỉ dùng trong thời gian ngắn.

Để tránh triệu chứng cai thuốc, nên kết thúc điều trị bằng cách giảm liều từ từ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên cân nhắc theo từng cá thể, tình trạng đáp ứng lâm sàng, vì vậy ở đây chỉ có thể đưa ra những hướng dẫn. Nên bắt đầu điều trị với liều thấp và tăng liều dần dần đến liều thấp nhất có hiệu lực.

#### **Thuốc tiêm :**

Trường hợp dùng đường tiêm tĩnh mạch, cần tiêm chậm (tối đa 0,5 ml/30 giây) vì tiêm nhanh có thể gây ngừng thở (xin đọc phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Trong trường hợp bồn chồn do tâm thần vận động, lo lắng cấp tính :

Đối với người lớn từ 10-20 mg tiêm bắp, trong những trường hợp trầm trọng thì tiêm tĩnh mạch (trong những trường hợp đặc biệt, liều có thể được tăng đến 30 mg cho tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp), tiếp tục điều trị 10 mg mỗi lần, dùng 3-4 lần/24 giờ.

Trong trường hợp động kinh liên tục và các cơn động kinh tái phát :

Liều khởi đầu 10-30 mg tiêm tĩnh mạch đối với người lớn, 2-10 mg đối với trẻ em, có thể được lặp lại sau 1/2-1 giờ, sau đó cứ mỗi 4 giờ thì lại lặp lại. Liều hàng ngày đối với người lớn không nên vượt quá 80-100 mg. Khi các cơn động kinh ngừng hoặc giảm, có thể tiếp tục điều trị với đường tiêm bắp từng 4-6 giờ (đối với người lớn 10 mg, trẻ em 5 mg) và dùng trong một vài ngày nếu cần thiết. Để phòng tránh các cơn động kinh mới, tiêm bắp 10 mg (trẻ em, 5 mg).

Trong trường hợp cai rượu cấp, mê sảng rượu cấp, ảo giác :

Để làm giảm các triệu chứng, không nên dùng liều cao hơn 10 mg tiêm bắp, có thể lặp lại 3-4 lần/ 24 giờ. Liều khởi đầu có thể tiêm tĩnh mạch chậm, nếu cần thiết.

Chuẩn bị phẫu thuật và khử rung tim :

Liều thấp hơn 10 mg tiêm bắp, 30 phút trước khi can thiệp phẫu thuật.

Điều trị co thắt, cứng cơ và hội chứng Stiff-man :

Liều thấp hơn 10 mg tiêm bắp hoặc khởi đầu với liều tiêm tĩnh mạch, có thể lặp lại 3-4 lần/ 24 giờ, nếu cần. Điều trị uốn ván có thể phải dùng liều cao hơn.

#### **Người cao tuổi và bệnh nhân suy nhược :**

Sự bài tiết Seduxen ở các đối tượng này có thể dài hơn một cách đáng kể, thậm chí gấp đến 3-4 lần. Điều trị những bệnh nhân này, nên bắt đầu với liều thấp, không vượt quá 1/2 liều bình thường, tức là 2-5 mg.

### Trường hợp suy chức năng gan :

Dựa trên sự cân nhắc tương tự - nên dùng liều rất thận trọng.

### Trẻ em :

Trong chỉ định cho trẻ em, liều lượng nên được xác định theo từng cá thể trong từng phạm vi chỉ định, theo tuổi, giai đoạn phát triển, trạng thái chung và phản ứng lâm sàng. Ở trẻ em nên tiêm thật chậm (hơn 3 phút) với liều thấp hơn 0,25 mg/kg thể trọng. Liều đơn này có thể được lặp lại sau 2-4 giờ. Chỉ dùng hơn 3 liều đơn/24 giờ trong trường hợp uốn ván và động kinh liên tục.

Trong hội chứng co giật, có thể dùng 0,2 - 0,3 mg/kg thể trọng hoặc 1 mg/tuổi, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Trong những chỉ định khác, có thể dùng 0,2 mg/kg thể trọng.

### **Thuốc uống :**

Việc chia liều hàng ngày thành 2-4 phần được xác định theo từng cá thể. Nên dùng 2/3 liều hàng ngày vào buổi tối. Do sự khác nhau lớn trong đáp ứng thuốc giữa các người bệnh, nên khởi đầu với những liều nhỏ nhất, sau đó tăng lên đến liều hiệu quả tối ưu, dung nạp tốt.

### Người lớn :

Trong trường hợp rối loạn thần kinh, triệu chứng tâm thần cơ thể, lo lắng :

Liều đơn thông thường 2,5-5 mg (1/2-1 viên). Liều thông thường hàng ngày đối với người lớn 5-20 mg. Liều đơn không nên vượt quá 10 mg.

Điều trị hỗ trợ trong hội chứng co giật :

Liều thông thường 2,5-10 mg (1/2-2 viên), 2-4 lần/24 giờ.

Cai rượu cấp, mê sảng và rối loạn tâm thần nội sinh :

Liều khởi đầu thông thường là 20-40 mg/24 giờ (4-8 viên), liều duy trì là 15-20 mg/24 giờ (3-4 viên).

Co thắt cơ, co cứng và co giật cơ :

5-20 mg/24 giờ (1-4 viên).

### Đối với người cao tuổi và bệnh nhân suy nhược, hoặc suy chức năng gan :

Thời gian thải trừ của Seduxen có thể kéo dài một cách đáng kể. Nên bắt đầu điều trị với liều thấp, khoảng nửa liều thông thường, sau đó có thể tăng liều tùy theo sự dung nạp của từng cá thể.

### Liều cho trẻ em :

Nên được xác định cho từng cá thể theo từng phạm vi chỉ định, cân nhắc tuổi, sự trưởng thành, trạng thái chung và phản ứng lâm sàng của từng cá thể. Liều khởi đầu thông thường đối với trẻ em, theo những cân nhắc trên, là 1,25 - 2,5 mg/24 giờ, 2-4 lần, nếu cần. Liều này có thể giảm hoặc tăng phụ thuộc vào đáp ứng từng cá thể.

Đối với trẻ em dưới 6 tuổi, không nên dùng các loại thuốc an thần hay giải lo, ngoại trừ những chỉ định bắt buộc, liều 0,1-0,3 mg/kg thể trọng/24 giờ.

## QUÁ LIỀU

Triệu chứng :

Suy hệ thần kinh trung ương có thể xuất hiện với triệu chứng yếu cơ, buồn ngủ, lú lẫn và hôn mê, hiếm khi kèm theo những hưng phấn nghịch thường.

Quá liều trầm trọng có thể gây hôn mê, mất phản xạ, trụy tim- hô hấp, ngừng thở.

Xử trí :

Nếu uống quá liều thuốc viên được phát hiện sớm, có thể tiến hành rửa dạ dày.

Trị số hô hấp và tuần hoàn, chức năng thận của bệnh nhân nên được kiểm tra liên tục. Điều trị hỗ trợ và triệu chứng chung, nên bảo đảm thông thoáng đường hô hấp truyền dịch tĩnh mạch và nếu cần, hô hấp nhân tạo và sử dụng chế phẩm tăng trương lực mạch. Có thể dùng flumazenil như một thuốc đối kháng ở thụ thể benzodiazepine đặc hiệu.

Thẩm tách có ít tác dụng trong điều trị quá liều.

## BẢO QUẢN

Thuốc tiêm : ở nhiệt độ 8-15°C, tránh ánh sáng.

Viên nén : ở nhiệt độ 15-30°C.

## 459. SELBEX

EISAI

c/o DIETHELM

viên nang 50 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Teprenone	50 mg

## DƯỢC LỰC

Terpene là những chất hữu cơ có trong tự nhiên, được tìm thấy trong các loại tinh dầu, trong cây và nhựa cây. Các chất này đã được người ta biết đến từ lâu với đặc tính làm phục hồi các tổn thương mô.

Teprenone, chất đồng đẳng của terpene, là hoạt chất chính của Selbex, có tác dụng kích thích sự sinh tổng hợp các glycoprotein phân tử lớn và phospholipid - là những thành phần cơ bản của chất nhầy và niêm mạc dạ dày, tham gia vào quá trình tái sinh và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Teprenone cũng làm tăng nồng độ bicarbonate trong chất nhầy dạ dày. Hơn nữa, nó còn ngăn cản sự suy giảm khả năng tái sinh của các tế bào niêm mạc gây ra do tổn thương niêm mạc dạ dày và đẩy mạnh quá trình phục hồi các tổn thương.

Teprenone có hiệu quả rất tốt về mặt lâm sàng trong điều trị viêm dạ dày cấp, cơn cấp của viêm

dạ dày mãn và loét dạ dày.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

### **Hiệu quả chống loét và cải thiện các tổn thương niêm mạc dạ dày**

Teprenone đã được chứng minh có tác dụng điều trị các vết loét thực nghiệm trên chuột (gây ra do nhiều nguyên nhân bao gồm loét do chịu nhiệt độ lạnh, do thuốc như indomethacin, aspirin, reserpine, acetic acid và do nhiệt) và cải thiện đáng kể các loại tổn thương thực nghiệm của niêm mạc dạ dày (gây ra do HCl + aspirin, cồn hoặc phóng xạ) ; đồng thời Teprenone không làm ảnh hưởng chức năng sinh lý bình thường của dạ dày như sự tiết dịch và nhu động dạ dày.

### **Thúc đẩy sự sinh tổng hợp của glycoprotein phân tử lớn và phospholipid**

Teprenone thúc đẩy sự sinh tổng hợp của glycoprotein phân tử lớn và phospholipid - là những thành phần cơ bản của chất nhầy và niêm mạc dạ dày, tham gia vào quá trình tái sinh và bảo vệ niêm mạc dạ dày ở người và chuột. Teprenone cũng làm tăng nồng độ bicarbonate trong chất nhầy dạ dày.

### **Duy trì tính hằng định nội mô của sự tái sinh tế bào niêm mạc dạ dày**

Teprenone làm phục hồi các suy giảm tái sinh tế bào niêm mạc dạ dày gây ra do corticoid và duy trì tính hằng định nội mô của sự tái sinh các tế bào này ở chuột. Chính vì thế Teprenone thúc đẩy quá trình liền sẹo của các vết loét trong niêm mạc dạ dày.

### **Tăng cường sự sinh tổng hợp của PG<sub>2</sub> ở niêm mạc dạ dày**

Thực nghiệm trên chuột đã chứng minh Teprenone làm tăng sự tổng hợp prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) trong niêm mạc dạ dày ở vùng môn vị và thân vị.

### **Cải thiện tuần hoàn niêm mạc dạ dày**

Teprenone cải thiện tuần hoàn của niêm mạc dạ dày sau khi tuần hoàn bị suy giảm do sốc mất máu hoặc do stress khi dìm con vật thí nghiệm xuống nước.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ trong máu :

Nồng độ tối đa trong huyết tương của Teprenone (C<sub>max</sub>) là 1.669 ng/ml, đạt được 5 giờ sau khi uống 150 mg Teprenone (3 viên nang Selbex) sau bữa ăn trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương đạt một đỉnh khác là 675 ng/ml sau khi uống 10 giờ. Biểu hiện 2 pha này là do sự khác biệt trong thời gian cần thiết để đạt được nồng độ tối đa C<sub>max</sub>.

Hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ :

Trong vòng 24 giờ sau khi uống 125 mg/kg Teprenone gắn <sup>14</sup>C cho chuột, khoảng 27% lượng thuốc dùng được hấp thu qua hệ thống bạch huyết trong đó khoảng 84,4% ở dạng chưa chuyển hóa. Hoạt tính phóng xạ ở gan, đường tiêu hóa (dạng chưa chuyển hóa gắn ở bề mặt niêm mạc), tuyến thượng thận, thận và tụy cao hơn trong máu. Hoạt tính phóng xạ ở não và tinh hoàn tương đương trong máu.

Thuốc được thải trừ qua nước tiểu 22,7% và qua phân 29,3% liều dùng trong vòng 4 ngày sau khi dùng. Thải trừ qua khí thở ra 27,7% liều dùng trong vòng 3 ngày sau khi dùng.



## **CHỈ ĐỊNH**

Viêm dạ dày cấp tính và cơn bộc phát của viêm dạ dày mãn tính.

Loét dạ dày.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tính an toàn khi sử dụng Selbex cho trẻ em chưa được xác định (các nghiên cứu lâm sàng đầy đủ chưa được tiến hành).

## **LÚC CÓ THAI**

Tính an toàn khi sử dụng Selbex trong thai kỳ chưa được xác định. Thuốc này chỉ nên sử dụng cho bệnh nhân đang mang thai hoặc nghi ngờ có thai nếu sự ích lợi lớn hơn nhiều so với các nguy cơ có thể xảy ra.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rất hiếm khi gặp các triệu chứng và dấu hiệu sau :

Tiêu hóa : táo bón, cảm giác đầy bụng.

Gan : tăng nhẹ GOT và GPT.

Tâm thần kinh : nhức đầu.

Da : phát ban. Ngưng điều trị nếu triệu chứng này xuất hiện.

Các phản ứng phụ khác : tăng nồng độ cholestérol toàn phần.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thông thường đối với người lớn là 3 viên/ngày (150 mg Teprenone), chia làm 3 lần uống sau mỗi bữa ăn. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo tuổi của bệnh nhân và mức độ trầm trọng của triệu chứng.

## **BẢO QUẢN**

Viên nang Selbex nên được lưu trữ ở nhiệt độ phòng.

## **460. SELSUN**

ABBOTT

Dung dịch dùng ngoài 2,5% : chai 120 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Selenium sulfide	2,5 g

Tá dược : bentonite, lauric diethanolamide, ethylene glycol monostearate, titanium dioxide, amphoteric-2, sodium lauryl sulfate, sodium phosphate (monobasic), glyceryl monoricinoleate, acid citric, captan và hương liệu.	
---	--

### **DƯỢC LỰC**

Selenium sulfide có tác dụng kìm chế sự tăng trưởng của biểu bì và biểu mô tuyến bã, giảm sự sản xuất vảy biểu bì.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị lang ben, viêm da tiết bã ở da đầu và điều trị gàu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng với những thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không được sử dụng khi có viêm hoặc tiết dịch vì có thể gia tăng hấp thu thuốc.

Chỉ dùng ngoài da. Không sử dụng trên da bị trầy xước hoặc những vùng da bị viêm. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, ngừng sử dụng. Tránh để dầu gội tiếp xúc với mắt hoặc tiếp xúc với vùng sinh dục và những vùng nếp gấp vì có thể gây kích thích và phỏng. Nên rửa kỹ những vùng này sau khi dùng thuốc.

Sử dụng cho trẻ em : Tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được xác minh.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Sinh ung : Sử dụng ngoài da dung dịch 25% và 50% của dung dịch 2,5% selenium sulfide trên chuột qua 48 tuần, cho thấy không có tác dụng sinh ung thư.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Những nghiên cứu về quá trình sinh sản trên súc vật không được thực hiện với Selsun. Người ta cũng không biết Selsun có gây nguy hiểm cho thai hay không khi dùng thuốc ngoài da trên phụ nữ mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Trong những tình huống thông thường không nên dùng Selsun để điều trị lang ben cho những phụ nữ có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Theo thứ tự độ trầm trọng giảm dần : kích thích da ; đôi khi có những báo cáo về tăng rụng tóc bình thường ; mất màu của tóc (có thể tránh hoặc giảm đến mức tối thiểu bằng cách rửa kỹ tóc sau khi điều trị). Giống như những dầu gội đầu khác, tóc và da có thể bị nhờn hoặc khô.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Điều trị lang ben :

Thoa vào vùng bị tổn thương với một ít nước. Để thuốc trên da khoảng 10 phút, sau đó rửa sạch. Lặp lại cách thức này mỗi ngày 1 lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm da tiết bã và gàu :

Thường dùng 2 lần/tuần trong 2 tuần, đủ để khống chế bệnh. Sau đó, có thể sử dụng ít thường xuyên hơn - mỗi tuần, mỗi 2 tuần, hoặc mỗi 3 hoặc 4 tuần trong một số trường hợp. Không nên sử dụng thường xuyên để duy trì sự khống chế bệnh.

**Hướng dẫn sử dụng :**

Đậy nắp chặt.

Lắc kỹ trước khi dùng. Thuốc có thể làm hồng nữ trang, nên tháo rời nữ trang trước khi dùng.

Để điều trị lang ben :

- Thoa vào vùng da bị tổn thương với một ít nước.
- Để khoảng 10 phút.
- Rửa sạch hoàn toàn.
- Lặp lại cách thức này mỗi ngày 1 lần trong 7 ngày.

Để trị gàu và viêm da tiết bã trên da đầu :

- Thoa khoảng 1-2 muỗng dầu gội đầu vào da đầu.
- Để khoảng 2 đến 3 phút.
- Rửa sạch hoàn toàn da đầu.
- Lặp lại như trên và rửa sạch hoàn toàn.
- Sau trị liệu, rửa tay sạch.
- Lặp lại trị liệu tùy theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

**QUÁ LIỀU**

Uống nhầm : Không có báo cáo nào ghi nhận độc tính trầm trọng ở người do uống Selsun cấp tính, tuy nhiên, những nghiên cứu về độc tính cấp trên súc vật gợi ý rằng việc tiêu hóa lượng lớn có thể gây ra độc tính tiềm tàng. Rửa dạ dày nên được xem xét trong những trường hợp tiêu hóa qua đường miệng cấp tính.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 86°F (30°C)

**461. SELSUN GOLD**

ABBOTT

Dầu gội 1% : chai 30 ml, 120 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Selenium sulfide	1 g

### **DƯỢC LỰC**

Selenium sulfide có tác dụng kìm chế sự tăng sừng của biểu bì và biểu mô tuyến bã, giảm sự sản xuất vảy biểu bì.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc gội trị gàu, ngứa da đầu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được sử dụng cho bệnh nhân dị ứng với những thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thuốc chỉ để dùng ngoài. Không được dùng trên da bị trầy xước hoặc các vùng bị viêm.

Tránh dây vào mắt. Nếu bị dây vào mắt, phải rửa kỹ mắt bằng nước.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Xoa đều khoảng 1-2 muỗng cà phê dầu gội lên vùng da đầu có tóc đã được làm ướt.
- Để yên thuốc trên da khoảng 2-3 phút.
- Rửa sạch vùng da đầu.
- Xoa lại một lần nữa và rửa lại thật kỹ.
- Sau khi gội, rửa tay sạch.

Để có kết quả tốt nhất, nên dùng thường xuyên, ít nhất 2 lần một tuần hoặc theo hướng dẫn của bác sĩ. Có thể dùng cho thuốc nhuộm màu hoặc tóc uốn, nếu dùng theo đúng chỉ dẫn.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 86°F (30°C).

## **462. SEMPREX**

GLAXOWELLCOME

viên nang 8 mg : hộp 24 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Acrivastine	8 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng histamine.

Acrivastine có tác dụng làm giảm triệu chứng trong những bệnh lý phụ thuộc toàn bộ hay một phần sự phóng thích ồ ạt histamine.

Acrivastine là chất đối kháng mạnh với histamine, tương tranh lên thụ thể H<sub>1</sub> nhưng không gây tác động kháng cholinergique và khả năng xuyên thấm vào hệ thần kinh trung ương rất thấp. Sau một liều uống duy nhất 8 mg acrivastine ở người lớn, thời gian bắt đầu tác dụng của thuốc, được đo bằng khả năng ngăn chặn sự xuất hiện sẩn phù và hồng ban ở da gây ra bởi histamine, vào khoảng 30 phút ; tác dụng tối đa xuất hiện 90 phút (đối với hồng ban) và 2 giờ (đối với sẩn phù). Mặc dù tác động giảm dần về sau, tính kháng histamine đáng kể vẫn được duy trì đến 12 giờ sau khi uống trong khi các triệu chứng viêm mũi dị ứng giảm rõ ràng trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc đường toàn thân.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Acrivastine hấp thu tốt qua ruột. Ở người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong huyết tương vào khoảng 150 ng/ml, đạt được trong khoảng 1,5 giờ sau khi uống 8 mg acrivastine. Thời gian bán hủy trong huyết tương vào khoảng 1,5 giờ. Trong các nghiên cứu dùng nhiều liều liên tiếp trong vòng 6 ngày, không ghi nhận được có sự tích tụ của acrivastine. Chuyển hóa : 87% liều acrivastine được đánh dấu phóng xạ dùng ở người tình nguyện được tìm thấy trong nước tiểu sau khoảng thời gian là 3 ngày, 80% được tìm thấy trong 12 giờ đầu, chủ yếu dưới dạng không đổi, 13% còn lại của liều được tìm thấy trong phân. Một chất chuyển hóa trong đó nhánh bên acide acrylique của acrivastine đã bị khử, được tìm thấy trong huyết tương và nước tiểu. Trong nước tiểu, chất chuyển hóa này chiếm khoảng 1/7 liều dùng. Acrivastine và chất chuyển hóa chính được đào thải chủ yếu ở thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Làm giảm triệu chứng viêm mũi dị ứng kể cả dị ứng phấn hoa, bệnh da qua trung gian histamine ví dụ như nổi mề đay tự phát mãn tính, triệu chứng ngứa da, nổi mề đay tiết acetylcholine, nổi mề đay tự phát do lạnh và ngứa do eczema dị ứng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân có mẫn cảm với acrivastine hay triprolidine.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua hệ thống thận, do đó, nếu chưa làm các xét nghiệm đặc hiệu, không nên dùng Semprex cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải créatinine nhỏ hơn 50 ml/phút hay créatinine huyết thanh lớn hơn 150 mmol/l)

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hầu hết các bệnh nhân dùng Semprex không bị buồn ngủ. Tuy nhiên, do có sự khác biệt đáp ứng với thuốc ở mỗi cá nhân, cũng nên đề phòng đối với các bệnh nhân có những hoạt động cần sự tập trung như lái xe hay thao tác máy cho đến khi họ biết được sự đáp ứng của cơ thể với thuốc.

Nên thường xuyên khuyên bệnh nhân không làm những việc cần tập trung trong khi đang bị

ảnh hưởng của rượu hay những chất làm ức chế hệ thần kinh trung ương. Dùng đồng thời với acrivastine có thể làm nặng thêm ở một số cá nhân.

**Tính gây ung thư** : acrivastine không được ghi nhận có gây ung thư trong các nghiên cứu dài ngày ở chuột cống và chuột nhắt.

**Tính gây biến dị** : Kết quả của những xét nghiệm ở nhiều mức độ khác nhau về tính gây biến dị cho thấy rằng acrivastine không có nguy cơ gây thay đổi về di truyền ở người.

**Tính gây quái thai** : dùng acrivastine đường toàn thân không gây độc thai hay gây quái thai trong nghiên cứu về sinh sản ở súc vật.

**Giảm khả năng sinh sản** : dùng acrivastine đường toàn thân không làm giảm khả năng sinh sản trong nghiên cứu về khả năng sinh sản ở súc vật. Không thấy có tác động của Semprex lên sự sinh sản ở người.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có thông tin về ảnh hưởng của Semprex trên thai kỳ của người. Giống như đa số các thuốc, không nên dùng acrivastine lúc có thai trừ khi lợi ích trị liệu cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra.

Không có thông tin về các mức độ hiện diện của acrivastine trong sữa mẹ khi dùng viên nang Semprex.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rất hiếm có trường hợp buồn ngủ trực tiếp gây ra do Semprex được báo cáo. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tác dụng an thần của thuốc cũng không lớn hơn của placebo. Đối với đa số bệnh nhân, trị liệu bằng Semprex không gây ra những tác dụng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng về tác dụng an thần hay kháng cholinergique.

Đôi khi có những báo cáo về một vài trường hợp nổi ban do điều trị với Semprex nhưng mối liên quan giữa tác dụng này với thuốc không được xác định chắc chắn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi** : 1 viên, 3 lần mỗi ngày.

**Trẻ em dưới 12 tuổi** : chưa có thông tin về sử dụng Semprex ở trẻ em.

**Người già** : mặc dù kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy không cần thận trọng đặc biệt khi dùng Semprex cho người lớn tuổi, có thể nên kiểm soát chức năng thận.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : Mặc dù chưa có trường hợp quá liều cấp nào với Semprex, 25 bệnh nhân dùng acrivastine với liều cao đến 1200 mg mỗi ngày không thấy có hoặc chỉ xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng nhẹ (rối loạn tiêu hóa, nhức đầu và buồn ngủ)

Điều trị : Nếu cần, chủ yếu điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Có thể gây nôn ở bệnh nhân còn tỉnh táo. Nếu có chỉ định, có thể rửa dạ dày. Nên có biện pháp theo dõi về hô hấp, đặc biệt ở trẻ em. Không có thông tin về sự hữu hiệu của thẩm phân.

## BẢO QUẢN

Dưới 25°C, ở nơi khô và tránh ánh sáng.

## 463. SEPTRIN

GLAXOWELLCOME

Septin-S viên nén 400 mg/80 mg.

Septin viên nang 400 mg/80 mg.

Septin viên liều gấp đôi 800 mg/160 mg.

Septin viên cho trẻ em 100 mg/20 mg.

Septin hỗn dịch cho trẻ em : chai 50 ml.

### THÀNH PHẦN

Septin -S viên nén :

cho 1 viên	
Trimethoprim	80 mg
Sulfamethoxazole	400 mg

Septin viên nang :

cho 1 viên	
Trimethoprim	80 mg
Sulfamethoxazole	400 mg

Septin viên liều gấp đôi :

cho 1 viên	
Trimethoprim	160 mg
Sulfamethoxazole	800 mg

Septin viên cho trẻ em :

cho 1 viên	
------------	--

Trimethoprim	20 mg
Sulfamethoxazole	100 mg

Septin hỗn dịch cho trẻ em :

cho 5 ml	
Trimethoprim	40 mg
Sulfamethoxazole	200 mg

### CHỈ ĐỊNH

Septin được chỉ định cho điều trị :

Nhiễm trùng tiết niệu (trên và dưới) : nhiễm trùng cấp, dự phòng dài hạn tái phát nhiễm trùng mãn tính sau khi nước tiểu sạch khuẩn, viêm tiền liệt tuyến nhiễm khuẩn.

Nhiễm trùng hô hấp : viêm tai giữa ; viêm xoang ; viêm phế quản cấp, mãn ; viêm phổi ; điều trị và dự phòng viêm thành phế nang do Pneumocystis carinii.

Đường sinh dục : lậu, viêm vòi trứng, hạ cam, bệnh Nicolas-Favre.

Đường tiêu hóa : bệnh do Shigella, thương hàn hay phó thương hàn, người mang vi khuẩn thương hàn mãn tính.

Nhiễm trùng da và vết thương : áp-xe, trứng cá, mụn nhọt, viêm da mủ, vết thương nhiễm khuẩn.

Nhiễm trùng do các vi khuẩn nhạy cảm khác : bệnh Brucella cấp, u actinomyces, bệnh do Nocardia trừ những trường hợp thực sự do nấm, viêm xương tủy cấp và mãn, nhiễm trùng huyết.

Bệnh nhiễm trùng do nấm : bệnh nấm Blastomyces Nam Mỹ.

Septin có thể dùng trong nhiễm trùng răng và nha chu, nhiễm trùng tiêu hóa do E. coli gây bệnh đường ruột, viêm màng não do các chủng nhạy cảm trên in vitro, bệnh do Toxoplasmos.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamide, trimethoprim hoặc co-trimoxazole.

Bệnh nhân bị tổn thương nhu mô gan nặng. Ngoại trừ có sự theo dõi của bác sĩ, Septin chống chỉ định cho bệnh nhân có bệnh nghiêm trọng về huyết học. Dùng co-trimoxazole không có hoặc có rất ít tác dụng phụ đến tủy xương và tế bào máu ngoại vi ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc độc tế bào. Không được dùng Septin cho trẻ sinh non và trẻ sơ sinh.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Cần thường xuyên kiểm tra công thức máu để phát hiện những biến đổi xét nghiệm máu mà không biểu hiện triệu chứng do thiếu acid folic khi dùng Septin kéo dài. Những thay đổi này có thể hồi phục khi dùng acid folic (3-6 mg/ngày) không ảnh hưởng đến tác dụng kháng khuẩn. Cần



theo dõi đặc biệt những bệnh nhân lớn tuổi hoặc nghi ngờ thiếu acid folic ; cần cân nhắc dùng thêm acid folic.

Nếu dùng Septrin liều cao dài ngày cũng cần phải uống thêm acid folic.

Đối với những bệnh nhân suy thận phải theo dõi các chỉ số liên quan (xem phần trên). Cần theo dõi để duy trì lượng nước tiểu 24 tiếng. Để phát hiện tinh thể niệu, chú ý tìm tinh thể muối sulphonamide trong nước tiểu để lắng. Ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng nguy cơ này tăng lên.

Điều trị bệnh nhân viêm amidan - họng do liên cầu tan huyết beta nhóm A bằng Septrin không hiệu quả bằng với penicillin. Kháng thuốc chéo có thể xảy ra giữa Septrin và kết hợp của pyrimethamine/sulphonamide.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có tài liệu kết luận về an toàn sử dụng Septrin cho phụ nữ mang thai. Ở liều lớn hơn nhiều so với liều đề nghị, trimethoprim có thể gây quái thai ở chuột với biểu hiện điển hình của các thuốc kháng acid folic, và có thể phòng tránh bằng chế độ ăn giàu acid folic.

Không có dấu hiệu nào cho thấy có sự liên quan của thuốc với dị dạng thai ở thỏ, nhưng với liều khoảng 10 lần lớn hơn liều điều trị cho người thì ghi nhận có tăng tỷ lệ thai chết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Có vài báo cáo về việc dùng đồng thời co-trimoxazole với pyrimethamine như thuốc phòng sốt rét ở liều cao hơn 25 mg/tuần có thể bị thiếu máu nguyên bào khổng lồ. Co-trimoxazole cho thấy có thể làm tăng tác dụng chống đông máu của wafarin mặc dù cơ chế chưa rõ ràng. Theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống đông máu đồng thời dùng Septrin. Co-trimoxazole kéo dài thời gian bán hủy của phenytoin nên thầy thuốc cần lưu ý điều này khi cho bệnh nhân dùng đồng thời 2 thứ thuốc trên. Co-trimoxazole có thể ảnh hưởng đến chức năng của tuyến giáp trạng nhưng ý nghĩa lâm sàng còn cần phải kiểm tra lại.

Sử dụng đồng thời Septrin với rifampicine có thể làm giảm thời gian bán hủy trong huyết tương của trimethoprim nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vì Septrin có chứa trimethoprim và sulfonamide nên có thể dự đoán được những tác dụng phụ do những thành phần này gây ra.

Những tác dụng phụ được báo cáo là buồn nôn, có nôn hoặc không và nổi mẩn.

Tiêu chảy và viêm lưỡi.

Viêm đại tràng giả mạc, và bệnh nấm monilia có thể xảy ra.

Hiếm gặp phản ứng dị ứng da nặng như ban đỏ bọng nước đa dạng (hội chứng Stevens-Johnson) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell). Có một vài báo cáo về thay đổi công thức máu chủ yếu là giảm bạch cầu, tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và ban xuất huyết.

Người lớn tuổi bị loạn chức năng gan, thận hoặc thiếu acid folic thì có nguy cơ cao. Những bệnh

nhân thiếu G6PD, dùng Septrin có thể có nguy cơ tan máu. Có một vài tài liệu về những cảm giác chủ quan như đau đầu, trầm cảm, chóng mặt, ảo giác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên uống Septrin với thức ăn hoặc đồ uống để giảm thiểu các rối loạn tiêu hóa.

#### **Liều chuẩn :**

Septrin viên nén, viên nang :

- Người lớn và trẻ trên 12 tuổi : 2 viên mỗi 12 giờ.
- Trẻ từ 6-12 tuổi : 1 viên mỗi 12 giờ.

Septrin viên liều gấp đôi :

- Người lớn và trẻ trên 12 tuổi : 1 viên mỗi 12 giờ.
- Trẻ dưới 12 tuổi : không nên dùng dạng này.

Septrin viên cho trẻ em :

- Trẻ từ 6 -12 tuổi : 4 viên mỗi 12 giờ.
- Trẻ 6 tháng - 5 tuổi : 2 viên mỗi 12 giờ.

Septrin hỗn dịch cho trẻ em :

- Trẻ 6-12 tuổi : 10 ml mỗi 12 giờ.
- Trẻ 6 tháng đến 5 tuổi : 5 ml mỗi 12 giờ.
- Trẻ 6 tuần đến 5 tháng tuổi : 2,5 ml mỗi 12 giờ.

Hỗn dịch Septrin có thể pha loãng với sirô BP. Trong các nhiễm khuẩn cấp phải dùng thuốc thêm 2 ngày sau khi hết triệu chứng. Phần lớn các trường hợp cần dùng thuốc ít nhất 5 ngày. Trong những trường hợp nặng, ở mọi lứa tuổi có thể tăng liều gấp rưỡi.

#### **Liều đặc biệt :**

Trừ phi có những chỉ định khác, dùng liều chuẩn.

Nếu bác sĩ chỉ định viên thì được hiểu đó là viên cho người lớn. Nếu là các dạng bào chế khác phải có chỉ định cụ thể.

Dự phòng dài hạn tái phát nhiễm trùng mãn tính sau tiết trùng nước tiểu :

Người lớn và trẻ trên 12 tuổi : 1 viên vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Trẻ dưới 12 tuổi : dùng liều đơn 2 mg trimethoprim và 10 mg sulfamethoxazole/kg cân nặng trước khi đi ngủ.

Điều trị có thể kéo dài 3 -12 tháng hoặc dài hơn nữa nếu cần.

Viêm tiền liệt tuyến mãn :

Thời gian đầu, nên dùng liều cao hơn liều chuẩn thông thường. Đợt điều trị nên kéo dài 3 tháng để giảm nguy cơ tái phát.

Viêm thành phế nang do *Pneumocystis carinii* :

- Điều trị : 20 mg trimethoprim và 100 mg sulfamethoxazole/kg cân nặng/mỗi ngày chia 2 lần hoặc hơn và kéo dài trong 2 tuần.

- Dự phòng : dùng liều chuẩn trong suốt thời gian có nguy cơ.

Lậu :

Có thể dùng những liều dưới đây thay cho liều chuẩn cho người lớn trong 5-7 ngày :

- Lậu không biến chứng :

4 viên mỗi 12 giờ trong 2 ngày hoặc uống 5 viên rồi uống nhắc lại 5 viên sau 8 tiếng. Nếu bệnh nhân nghèo thì liều duy nhất 8 viên cũng có thể thích hợp nhưng cần có theo dõi của bác sỹ.

- Nhiễm khuẩn hầu-họng do lậu cầu : 2 viên x 3 lần/ngày trong 7 ngày.

Bệnh hạ cam và bệnh Nicolas-Favre :

Liệu trình điều trị nên kéo dài 10-15 ngày.

Bệnh Brucella cấp :

Điều trị cần kéo dài ít nhất 4 tuần, và nên điều trị nhắc lại

Người mang vi khuẩn thương hàn và phó thương hàn :

Cần điều trị trong ít nhất 1-3 tháng

**Đối với bệnh nhân suy thận :**

Cho người lớn và trẻ trên 12 tuổi (không có số liệu đối với trẻ dưới 12 tuổi) :

Liều lượng cần điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin :

Trên 25 ml/phút : Liều chuẩn.

Từ 15-25 ml/phút : dùng liều chuẩn trong tối đa 3 ngày đầu, tiếp theo bằng nửa liều chuẩn.

Dưới 15 ml/phút : không nên dùng trừ phi có chạy thận nhân tạo thì dùng bằng nửa liều chuẩn.

Cứ 2-3 ngày một lần cần đo nồng độ sulfamethosazole trong huyết tương sau khi uống Septrin 12 tiếng. Nếu nồng độ của sulfamethoxazole cao quá 150 mg/ml thì ngừng dùng thuốc cho tới khi chỉ số xuống dưới 120 mg/ml.

### **QUÁ LIỀU**

Buồn nôn, nôn, chóng mặt, và lẫn có thể là triệu chứng của quá liều. Ngừng điều trị. Nếu chưa nôn có thể cần làm cho bệnh nhân nôn. Có thể rửa dạ dày tuy sự hấp thu từ hệ tiêu hóa thường khá nhanh và kết thúc trong vòng 2 giờ. Acid hóa nước tiểu làm tăng sự đào thải trimethoprim. Dùng thuốc lợi tiểu và kiềm hóa nước tiểu làm tăng sự đào thải sulfamethoxazole. Nhưng kiềm hóa lại làm giảm thải trimethoprim. Calci pholinate (3-6 mg/ngày) chống lại các tác dụng có hại lên tủy xương của trimethoprim. Cần làm các xét nghiệm để kiểm tra.

Cả trimethoprim và sulfamethoxazole đều có thể lọc bằng cách lọc cầu thận.

### **BẢO QUẢN**

Viên nén (bao gồm cả viên nén cho trẻ em) : bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng.

Viên nén hàm lượng gấp đôi : bảo quản dưới 35°C, tránh ánh sáng.

Hỗn dịch : bảo quản dưới 25°C, tránh ánh sáng.

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên nén 8 mg : hộp 100 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Bétahistine dichlorhydrate	8 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc trị chóng mặt.

Cơ chế tác động của bétahistine về mặt tác dụng điều trị thì chưa được nắm rõ. Tuy nhiên, in vitro, bétahistine tạo dễ dàng cho sự dẫn truyền histamine do tác động đồng vận một phần trên các thụ thể H<sub>1</sub>, và tác dụng ức chế các thụ thể H<sub>3</sub> (mặt khác, bétahistine làm giảm hoạt tính điện của các tế bào thần kinh đa sinape ở trung tâm tiền đình sau khi tiêm tĩnh mạch ở động vật).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, bétahistine được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Bétahistine được đào thải theo nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa là acide 2-pyridyl acétique.

Thời gian bán hủy đào thải khoảng 3 giờ rưỡi.

Thuốc được đào thải gần như hoàn toàn sau 24 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hội chứng Ménière. Hội chứng này thường được biểu hiện bằng chứng chóng mặt, ù tai, nôn ói, nhức đầu và đôi khi kèm theo mất thính lực.

Điều trị chứng chóng mặt nguyên nhân tiền đình.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Cơ loét dạ dày-tá tràng.

- U tửu thượng thận.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng thận trọng cho người bị hen suyễn do có thể gây co thắt phế quản.

### **LÚC CÓ THAI**

Không nên chỉ định cho phụ nữ có thai, mặc dầu không một tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận ở động vật thử nghiệm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thuốc được dung nạp tốt, do đó có thể được sử dụng lâu dài. Tuy nhiên, một số trường hợp rất hiếm có thể bị đau dạ dày, có thể tránh được bằng cách uống thuốc trong bữa ăn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

3 đến 6 viên/ngày, chia làm nhiều lần, tốt nhất nên uống thuốc trong bữa ăn. Điều trị từ 2 đến 3 tháng.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng : các triệu chứng giống các triệu chứng gây bởi thuốc histamine.

Xử lý : dùng thuốc kháng histamine.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Dùng đường uống với liều có thể tới 250 mg/kg/ngày (chuột cống, chó) mà không thấy có tác dụng ngoại ý.

Tiêm tĩnh mạch, phải đến liều 120 mg/kg/ngày (chuột cống, chó) mới bắt đầu thấy xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc : buồn nôn, sau đó là các rối loạn có nguồn gốc thần kinh (giống các rối loạn gây bởi thuốc histamine).

## **465. SERETIDE ACCUHALER/DISKUS**

GLAXOWELLCOME

Accuhaler (bột hít qua đường miệng) : hộp 60 liều.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 liều	
Salmétérol xinafoate	50 mg
Fluticasone propionate	100 mg

cho 1 liều	
Salmétérol xinafoate	50 mg
Fluticasone propionate	250 mg

cho 1 liều	
Salmétérol xinafoate	50 mg

Fluticasone propionate	500 mg
------------------------	--------

## DƯỢC LỰC

Cơ chế tác động :

Seretide bao gồm salmeterol và fluticasone propionate có cơ chế tác động khác nhau.

Salmeterol giảm co thắt phế quản (kiểm soát triệu chứng) và fluticasone propionate có tác dụng kháng viêm (kiểm soát căn nguyên bệnh) và phòng ngừa các đợt cấp. Seretide có thể đáp ứng một trị liệu thuận tiện hơn cho bệnh nhân cần điều trị bằng thuốc chủ vận beta và corticosteroid đường hít. Cơ chế tác động của hai hoạt chất lần lượt được trình bày dưới đây :

Salmeterol :

Salmeterol là thuốc chủ vận thụ thể beta 2 chọn lọc tác dụng kéo dài (12 giờ) với 1 chuỗi dài gắn kết với vị trí bên ngoài của thụ thể. Các đặc tính dược lý của salmeterol làm cho việc phòng ngừa triệu chứng co thắt phế quản do histamin duy trì ít nhất 12 giờ, hiệu quả hơn khi cũng dùng liều khuyến cáo các thuốc chủ vận beta 2 thường quy tác dụng ngắn.

Các thử nghiệm in vitro cho thấy rằng salmeterol có tác động ức chế mạnh và kéo dài việc phóng thích từ phổi người các chất chuyển hóa trung gian từ dưỡng bào như histamine, leukotrienes và prostaglandin D<sub>2</sub>.

Ở người, salmeterol ức chế đáp ứng với những dị nguyên hít phải ở pha sớm và pha chậm, việc tác động này duy trì trong 30 giờ sau một liều duy nhất, khi tác động giãn phế quản không còn nữa. Liều duy nhất salmeterol làm suy giảm sự miễn cảm phế quản. Các đặc tính này cho thấy rằng salmeterol có tác động cộng thêm, ngoài tác động giãn phế quản, nhưng dấu hiệu lâm sàng còn chưa được rõ ràng. Cơ chế này khác với tác động kháng viêm của corticosteroid.

Fluticasone propionate :

Fluticasone propionate dùng đường hít với liều khuyến cáo có tác dụng kháng viêm của glucocorticoid trong phổi, giúp cải thiện triệu chứng và giảm cơn hen cấp, không có tác dụng phụ nào như khi dùng corticosteroid đường toàn thân.

Lượng hormon thượng thận tiết ra hàng ngày vẫn được duy trì trong giới hạn bình thường trong quá trình điều trị dài hạn với fluticasone propionate đường hít, ngay cả khi dùng liều khuyến cáo cao nhất ở trẻ em và người lớn. Sau khi chuyển từ các steroid đường hít khác sang fluticasone propionate, lượng hormon tiết ra hàng ngày dần dần được cải thiện, mặc dù trước kia hay hiện tại có dùng gián đoạn các steroid đường uống, như vậy cho thấy chức năng thượng thận trở về hoạt động bình thường khi dùng fluticasone propionate đường hít. Dự trữ thượng thận vẫn duy trì bình thường trong quá trình điều trị dài hạn fluticasone propionate đường hít khi đo bằng sự gia tăng bình thường trong một test kích thích. Tuy nhiên, sự suy yếu dự trữ thượng thận tồn tại sau các điều trị trước đó có thể kéo dài đáng kể và yếu tố này cũng cần được lưu ý (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Không có bằng chứng trên động vật hay người cho thấy việc dùng salmeterol và fluticasone propionate với nhau bằng đường hít ảnh hưởng đến dược động của từng thành phần thuốc.

Do đó về mặt dược động học, các thành phần có thể được xem xét riêng biệt.

Dù rằng nồng độ Seretide trong huyết tương rất thấp, nhưng không thể loại trừ khả năng tương tác với các chất nền khác hay các thuốc ức chế CYP 3A4.

**Salmeterol :**

Salmeterol tác động tại chỗ trong phổi do đó nồng độ hoạt chất trong huyết tương thấp hơn nồng độ điều trị. Ngoài ra, có hạn chế về các dữ liệu dược động học của salmeterol, do khó khăn về mặt kỹ thuật để xét nghiệm thuốc trong huyết tương vì nồng độ thuốc ở liều điều trị trong huyết tương rất thấp (khoảng 200 pg/ml hay thấp hơn). Sau khi dùng liều thông thường với salmeterol xinafoate, hydroxynaphthoic có thể được phát hiện trong hệ tuần hoàn, đạt nồng độ hằng định khoảng 100 ng/ml. Nồng độ này có thể lên tới gấp 1000 lần trong các trường hợp ngộ độc. Không thấy tác động có hại nào quan sát thấy trong các điều trị dài hạn thường xuyên (trên 12 tháng) ở bệnh nhân tắc nghẽn đường thở.

**Fluticasone propionate :**

Sau khi tiêm đường tĩnh mạch, dược động của Fluticasone propionate tương ứng với liều.

Fluticasone propionate được phân bố rộng khắp cơ thể (Thể tích phân bố đạt khoảng 300 l) và có độ thanh thải rất cao (đạt tới 1,1 l/phút) qua đường gan.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm khoảng 98% trong vòng 3-4 giờ, và chỉ còn nồng độ huyết tương thấp liên quan với thời gian bán thải, khoảng 8 giờ.

Sau khi dùng đường uống Fluticasone propionate, 87-100% liều được đào thải qua phân.

Sau khi dùng liều 1 hay 16 mg, tương ứng có đến 20 và 75% được đào thải trong phân dạng hợp chất ban đầu.

Độ khả dụng sinh học tuyệt đối là không đáng kể (< 1%) do sự kết hợp giữ việc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và chuyển hóa lần đầu qua gan nhiều.

Sau khi dùng liều hít, độ khả dụng sinh học tuyệt đối toàn bộ của Fluticasone propionate : là 12-26% phụ thuộc vào dạng trình bày.

Việc hấp thu Fluticasone propionate : chủ yếu qua phổi, khởi đầu nhanh, sau đó kéo dài.

Tỉ lệ gắn kết protein là 91%.

Fluticasone propionate: được chuyển hóa mạnh nhờ enzym CYP 3A4 thành dẫn xuất carboxylic bất hoạt.

Các dữ liệu sẵn có về dược động học ở trẻ em tương tự với kết quả nghiên cứu ở người lớn.

## **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Salmeterol xinafoate và fluticasone propionate đã được nghiên cứu nhiều trong các thử nghiệm độc tính trên động vật. Độc tính chỉ xảy ra khi dùng quá liều điều trị cho người và liên quan đến thuốc chủ vận beta 2 và glucocorticosteroid.

Trong các nghiên cứu dài hạn, Salmeterol xinafoate gây các u lành tính ở cơ trơn mạc treo buồng trứng và tử cung trên chuột cống.

Do động vật gặm nhấm dễ bị các u lành tính do thuốc, salmeterol không được xem là thuốc gây ung thư có hại cho người.

Việc dùng kết hợp salmeterol xinafoate và fluticasone propionate gây ra một vài triệu chứng tim mạch khi dùng liều cao. Ở chuột cống, viêm cơ tim tâm nhĩ nhẹ và viêm động mạch vành trung tâm là các tác động thoáng qua liên quan với liều bình thường. Ở chó, khi dùng kết hợp, nhịp tim tăng nhanh hơn là khi dùng salmeterol đơn thuần.

Không có tác động tim mạch ngoại ý nặng nào quan sát thấy khi nghiên cứu ở người.

Trên động vật, việc kết hợp 2 hoạt chất không làm gây ra thêm các độc tính khác.

### **CHỈ ĐỊNH**

Seretide được chỉ định trong điều trị phòng ngừa các bệnh lý tắc nghẽn đường hô hấp có thể hồi phục, bao gồm hen phế quản ở trẻ em và người lớn, khi việc sử dụng phối hợp (thuốc giãn phế quản và corticosteroid đường hít) là thích hợp.

Chỉ định này có thể bao gồm :

- Bệnh nhân điều trị duy trì hiệu quả với thuốc chủ vận beta tác dụng kéo dài và corticosteroid đường hít.
- Bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, dù đang điều trị bằng corticosteroid đường hít.
- Bệnh nhân đang điều trị giãn phế quản thường xuyên.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Seretide chống chỉ định dùng cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Việc điều trị bệnh tắc nghẽn đường thở thường nên theo chương trình điều trị bậc thang và đáp ứng của bệnh nhân với thuốc nên được theo dõi lâm sàng và bằng các test đo chức năng hô hấp.

Seretide không dùng điều trị triệu chứng cấp tính, như một thuốc giãn phế quản có tác động nhanh và ngắn hạn (như salbutamol). Bệnh nhân nên được khuyên phải luôn luôn dự phòng các thuốc điều trị triệu chứng cấp.

Việc gia tăng sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn hạn để điều trị triệu chứng hen phế quản, làm cho việc kiểm soát hen phế quản khó khăn hơn.

Việc giảm kiểm soát cơn hen phế quản đột ngột và tăng dần có khả năng đe dọa đến tính mạng và bệnh nhân nên được khuyên đến bác sĩ tái khám và nên cân nhắc đến việc tăng liều corticosteroid. Tương tự, khi liều dùng hiện tại của Seretide thất bại trong việc kiểm soát bệnh tắc nghẽn đường thở, bệnh nhân nên được khuyên đi tái khám bác sĩ trong những trường hợp này.

Nên cân nhắc dùng thêm một corticosteroid và dùng thêm kháng sinh nếu có hiện tượng nhiễm



trùng xảy ra.

Không nên ngưng đột ngột việc điều trị với Seretide.

Cũng như với thuốc đường hít chứa corticosteroid khác, Seretide nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân lao tiến triển hay lao tiềm ẩn.

Seretide nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân bị nhiễm độc giáp.

Một số hiếm trường hợp glôcôm và tăng nhãn áp đã được báo cáo sau khi dùng corticosteroid đường hít.

Nên thận trọng khi cho bệnh nhân chuyển sang dùng Seretide, đặc biệt nếu thấy có lý do nghi ngờ bị suy thượng thận từ các trị liệu steroid toàn thân trước đó.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Không có nghiên cứu chuyên biệt nào về tác động của Seretide trên khả năng này, nhưng dược lý thuốc không cho thấy ảnh hưởng nào.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Việc dùng thuốc trong thai kỳ và khi cho con bú chỉ nên cân nhắc khi hiệu quả mong muốn cho người mẹ cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi và cho trẻ.

Hiện không có đầy đủ kinh nghiệm về việc sử dụng salmeterol và fluticasone propionate trên phụ nữ có thai và cho con bú.

Trong các nghiên cứu ở động vật về độc tính thuốc trên khả năng sinh sản, dù dùng đơn thuần hay phối hợp, cho thấy các tác động trên thai nhi chỉ được ghi nhận khi dùng thuốc chủ vận beta và glucocorticosteroid đường toàn thân liều cao.

Các kinh nghiệm lâm sàng với các thuốc cùng nhóm cho thấy không có bằng chứng nào về tác động có liên quan tới liều điều trị. Cả salmeterol hay fluticasone propionate không cho thấy khả năng gây độc cho sự di truyền.

Nồng độ của salmeterol và fluticasone propionate trong huyết tương sau khi dùng liều điều trị dạng hít rất thấp và do đó nồng độ thuốc trong sữa mẹ cũng rất thấp. Điều này cũng được ghi nhận trên các động vật nghiên cứu, nồng độ thuốc đo được trong sữa rất thấp. Không có dữ liệu sẵn có về nồng độ thuốc trong sữa mẹ.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dù rằng nồng độ Seretide trong huyết tương rất thấp, nhưng không thể loại trừ khả năng tương tác với các chất nền khác hay các thuốc ức chế CYP 3A4.

Nên tránh dùng các thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc và không chọn lọc trên bệnh nhân có bệnh lý tắc nghẽn đường thở có thể hồi phục được, trừ khi có các lý do bắt buộc phải dùng.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Do Seretide bao gồm salmeterol và fluticasone propionate, có thể có các loại và mức độ các phản ứng phụ khác nhau liên quan với từng thành phần thuốc. Không có bằng chứng nào về các tác dụng cộng thêm khi dùng cùng lúc hai hoạt chất này.

Sau đây là các tác dụng liên quan với salmeterol hay fluticasone propionate:

Salmeterol :

Các phản ứng phụ về mặt dược lý của thuốc chủ vận beta như run, đánh trống ngực và nhức đầu, đã được báo cáo, nhưng các phản ứng này thường thoáng qua và giảm khi đã dùng thuốc thường xuyên.

Loạn nhịp tim (bao gồm rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất và ngoại tâm thu) có thể xảy ra thường trên bệnh nhân nhạy cảm.

Có báo cáo về triệu chứng đau khớp và phản ứng quá mẫn, bao gồm nổi mẩn, phù và phù mạch.

Hiếm khi có đau cơ.

Fluticasone propionate :

Khàn giọng và nhiễm nấm candida miệng và họng có thể xảy ra ở một vài bệnh nhân.

Phản ứng quá mẫn da đã được báo cáo.

Cả hai triệu chứng khàn giọng và tần suất nhiễm nấm candida có thể giảm bằng cách súc miệng với nước sau khi dùng salmeterol và fluticasone propionate.

Triệu chứng nhiễm nấm candida có thể được điều trị bằng thuốc kháng nấm tại chỗ trong khi vẫn tiếp tục dùng salmeterol và fluticasone propionate.

Cũng như các trị liệu đường hít khác, có thể có xảy ra co thắt phế quản nghịch thường với triệu chứng khò khè gia tăng ngay sau khi dùng thuốc. Nên điều trị tức thời với một thuốc giãn phế quản đường hít tác dụng nhanh. Nên ngừng dùng salmeterol và fluticasone propionate, bệnh nhân nên được thăm khám và dùng phương pháp điều trị thay khác khi cần.

Các thử nghiệm lâm sàng về salmeterol và fluticasone propionate:

Các phản ứng không mong muốn thường được báo cáo là:

Khàn giọng/nói khó, kích ứng họng, nhức đầu, nhiễm candida miệng và họng và đánh trống ngực.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc chỉ dùng đường hít qua miệng.

Bệnh nhân nên được thông báo rằng Seretide phải được dùng thường xuyên để đạt hiệu quả tối ưu, ngay cả khi không có triệu chứng.

Bệnh nhân nên được khuyên tái khám thường xuyên, nhờ vậy hiệu quả tối ưu của Seretide được dùng sẽ duy trì và chỉ thay đổi theo y lệnh. Liều nên được chuẩn độ cho tới liều thấp nhất mà vẫn duy trì hiệu quả kiểm soát triệu chứng.

Liều khuyến cáo :

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :

Một nhát xịt (50 mg salmeterol và 100 mg flucasonone propionate) ngày 2 lần ; hay

Một nhát xịt (50 mg salmeterol và 250 mg flucasonone propionate) ngày 2 lần ; hay

Một nhát xịt (50 salmeterol và 500 flucasonone propionate) ngày 2 lần.

Trẻ em từ 4 tuổi trở lên :

Một nhát xịt (50 mg salmeterol và 100 mg flucasone propionate) ngày 2 lần.

Không có tài liệu sẵn có về việc dùng Seretide cho trẻ dưới 4 tuổi.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt :

Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi hay bệnh nhân bị suy thận hay suy gan.

**Hướng dẫn sử dụng :**

Mở nắp dụng cụ. Đặt phần miệng của dụng cụ vào miệng và ngậm môi lại. Sau đó hít liều thuốc vào và đóng dụng cụ lại.

Mức chỉ liều trên Accuhaler chỉ ra số liều còn lại.

**QUÁ LIỀU**

Không có dữ liệu sẵn có từ các thử nghiệm lâm sàng về việc quá liều Seretide, tuy nhiên tài liệu về quá liều cho cả hai hoạt chất như sau :

Dấu hiệu và triệu chứng quá liều salmeterol là run, nhức đầu và nhịp nhanh. Thuốc đối kháng thích hợp là các thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc trên tim, nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử co thắt phế quản. Khi việc điều trị bằng Seretide phải ngưng do quá liều thành phần chủ vận beta của thuốc, nên cân nhắc việc sử dụng liệu pháp steroid thay thế thích hợp. Dùng quá liều khuyến cáo fluticasone propionate đường hít có thể gây suy chức năng thượng thận tạm thời.

Không cần thiết phải điều trị cấp cứu vì chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày, bằng cách đo nồng độ cortisol huyết tương. Tuy nhiên, nếu liều cao hơn liều khuyến cáo được tiếp tục dùng kéo dài, có thể gây ra các mức độ suy thượng thận. Việc theo dõi sự hồi phục của thượng thận là cần thiết. Trong trường hợp việc quá liều fluticasone propionate trong Seretide có thể vẫn được tiếp tục với liều thích hợp nhằm kiểm soát triệu chứng (xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

**BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C, nơi khô.

**466. SEREVENT**

**GLAXOWELLCOME**

**Inhaler** : hỗn dịch bơm khí dung qua miệng chứa trong bình xịt với van định liều (120 liều).

**Accuhaler** : hỗn dịch bơm khí dung qua miệng chứa trong bình xịt với van định liều (60 liều).

**THÀNH PHẦN**

cho 1 liều Inhaler	
--------------------	--

Salmeterol	25 mg
------------	-------

cho 1 liều Accuhaler	
Salmeterol	50 mg

## DƯỢC LỰC

Serevent là một chất chủ vận tác động trên thụ thể  $\beta_2$ -adrenergic mới và có tính chọn lọc. Với liều điều trị, thuốc có rất ít hay không có tác động có thể đo lường được trên tim mạch.

Salmeterol được chứng minh là cho tác động giãn phế quản kéo dài tối thiểu 12 giờ ở các đối tượng bị tắc nghẽn đường thông khí có hồi phục. Dùng thuốc đều đặn sẽ cải thiện kéo dài trên hoạt động chức năng phổi, do đó làm giảm các triệu chứng tắc nghẽn đường hô hấp và các triệu chứng hen về đêm. Trên đại đa số bệnh nhân, việc dùng thuốc đều đặn sẽ loại bỏ được nhu cầu dùng thuốc giãn phế quản triệu chứng phụ trợ thêm.

Các test in vitro cho thấy rằng salmeterol là một chất ức chế mạnh và có tác động kéo dài sự phóng thích từ phổi người các chất trung gian dẫn xuất từ dưỡng bào như histamine, leukotriene và prostaglandine  $D_2$ . Ở người, salmeterol ức chế đáp ứng với những dị ứng nguyên bị hít vào ở pha sớm và pha chậm và sau một liều duy nhất, sẽ làm giảm tính đáp ứng quá độ trên phế quản, thể hiện hoạt tính kháng viêm và cả hoạt tính giãn phế quản.

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị đều đặn và dài hạn chứng tắc nghẽn đường hô hấp có hồi phục, trong hen phế quản (bao gồm những bệnh nhân bị hen về đêm và hen do vận động) và viêm phế quản mãn tính.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của Serevent.

## CHÚ Ý DÙNG

Khi bắt đầu điều trị với Serevent với nhu cầu trị liệu giãn phế quản, các triệu chứng thường giảm do đó đa phần bệnh nhân không cần dùng thuốc giãn phế quản triệu chứng phụ trợ thêm. Nếu các triệu chứng kéo dài, bệnh nhân nên hít một chất chủ vận beta có tác dụng ngắn hạn (như salbutamol) để giảm bớt triệu chứng. Tuy nhiên, thông thường nhu cầu này cho thấy việc kiểm soát tắc nghẽn đường hô hấp là chưa hoàn hảo và nên xem xét điều trị bổ sung. Việc điều trị bổ sung này có thể bao gồm gia tăng liều Serevent và/hoặc bắt đầu hay gia tăng liều của thuốc dự phòng như các corticoide dùng đường hít.

Serevent hít được sử dụng theo phác đồ đều đặn mỗi ngày hai lần và do đó nên được xem như là bổ sung cho các thuốc dự phòng khác như corticoide dùng đường hít. Khi bắt đầu dùng Serevent, bệnh nhân được điều trị với corticoide hít hay hay các điều trị dự phòng khác nên tiếp tục dùng các thuốc này với cùng liều như trước.

Với hầu hết các bệnh nhân, nhu cầu dùng thêm thuốc giãn phế quản hỗ trợ sẽ giảm đáng kể. Nếu bệnh nhân tiêu thụ ngày càng nhiều chất chủ vận beta tác động ngắn (như salbutamol) trong một thời gian ngắn, nên theo dõi kỹ càng. Sự tăng vọt cơn hen cấp nên được điều trị theo cách thức bình thường với thuốc giãn phế quản dạng khí dung và/hoặc dạng tiêm và corticoide dạng tiêm.

Chứng hạ kali huyết có khả năng lên đến trầm trọng có thể là kết quả của việc điều trị với chất chủ vận b<sub>2</sub>. Nên đặc biệt thận trọng trong hen phế quản nặng cấp tính vì tác động này có thể được tăng cường thêm do việc dùng đồng thời những dẫn xuất xanthine, stéroide, thuốc lợi tiểu và do chứng giảm oxy. Nên kiểm tra nồng độ kali huyết thanh trong những trường hợp này. Nên dùng cẩn thận salmeterol cho bệnh nhân nhiễm độc giáp.

### **LÚC CÓ THAI**

Trong các nghiên cứu trên thú vật, một vài tác động trên thai nhi đặc trưng cho chất chủ vận beta xảy ra với nồng độ cao hơn nhiều so với các nồng độ dùng trị liệu. Kinh nghiệm điều trị với các chất chủ vận b<sub>2</sub> không cho thấy bằng chứng rằng những tác động này có ảnh hưởng đến người phụ nữ sử dụng thuốc với liều trị liệu trên lâm sàng.

Tuy nhiên, kinh nghiệm về sử dụng salmeterol lúc có thai vẫn còn giới hạn. Giống như mọi thuốc khác, nên xem xét sử dụng thuốc này trong thai kỳ chỉ khi lợi ích mong đợi cho người mẹ lớn hơn bất kỳ nguy cơ nào cho thai nhi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Nồng độ trong huyết tương của salmeterol sau khi dùng các liều điều trị theo đường hít là không đáng kể và do đó, suy ra rằng nồng độ tương ứng trong sữa có thể rất thấp. Tuy nhiên, do không có kinh nghiệm về sử dụng salmeterol cho người mẹ nuôi con bú, chỉ nên xem xét sử dụng thuốc trong những trường hợp trong đó lợi ích mong đợi cho người mẹ lớn hơn mọi nguy cơ có thể xảy ra cho đứa bé.

Các nghiên cứu trên thú cho con bú đã hỗ trợ cho quan điểm rằng salmeterol hầu như được tiết qua sữa với một lượng rất nhỏ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không bao giờ được kê toa các thuốc ức chế bêta không chọn lọc, như propranolol, trong hen phế quản và chỉ nên dùng một cách cẩn thận các thuốc ức chế bêta chọn lọc trên tim ở bệnh nhân hen phế quản.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Chứng run rẩy hiếm khi được báo cáo. Chứng này có khuynh hướng thoáng qua, phụ thuộc vào liều lượng và giảm đi khi dùng thuốc đều đặn. Trong các thử nghiệm lâm sàng, chứng nhức đầu và đánh trống ngực chủ quan cũng được báo cáo hiếm khi xuất hiện nhưng tỷ lệ không khác biệt đáng kể so với placebo.

Chứng hạ kali huyết có khả năng lên đến trầm trọng có thể là kết quả của việc điều trị với chất chủ vận b<sub>2</sub>.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Serevent chỉ dùng để hít.

Người lớn : 2 lần hít (2 x 25 mg salmeterol) hai lần mỗi ngày.

Đối với bệnh nhân bị nghẽn đường hô hấp nặng hơn, 4 lần hít (4 x 25 mg salmeterol) hai lần mỗi ngày.

Trẻ em : Hiện nay, không có đủ số liệu lâm sàng để khuyến cáo sử dụng Serevent ở trẻ em.

Người lớn tuổi : Không cần điều chỉnh liều cho người lớn tuổi.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Để đạt được đầy đủ lợi ích trị liệu, nên sử dụng đều đặn Serevent trong điều trị tắc nghẽn đường hô hấp có hồi phục. Khởi phát của tác động giãn phế quản của salmétérol thường xảy ra trong vòng 5-10 phút. Ích lợi hoàn toàn sẽ trở nên rõ ràng sau một hay hai liều. Tác động giãn phế quản của salmeterol thường kéo dài 12 giờ, điều này đặc biệt hữu ích trong việc điều trị triệu chứng hen phế quản về đêm và trong kiểm tra cơn hen phế quản do vận động.

Do có thể có các tác dụng ngoại ý có liên quan đến việc quá liều, chỉ nên tăng liều hay rút ngắn khoảng cách dùng thuốc dùng khi có hướng dẫn của bác sĩ.

Trên bệnh nhân khó sử dụng bình xịt định liều, có thể sử dụng một bầu thể tích (volumatic spacer) dùng cho Serevent.

## QUÁ LIỀU

**Triệu chứng :** Run rẩy, nhức đầu và tim nhanh.

**Điều trị :** Chất giải độc thường được dùng để điều trị quá liều Serevent là một thuốc có tính ức chế beta chọn lọc trên tim. Nên dùng cẩn thận các thuốc ức chế beta chọn lọc trên tim cho bệnh nhân có tiền sử co thắt phế quản

## 467. SÉRUM ANTIRABIQUE PASTEUR

AVENTIS PASTEUR

Dung dịch tiêm 1.000 UI : hộp 1 lọ 5 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 5 ml	
Huyết thanh kháng bệnh dại tinh khiết (có nguồn gốc ngựa)	1.000 UI

## CHỈ ĐỊNH

Dự phòng bệnh dại với bổ sung trị liệu bằng vaccin.

## CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Luôn luôn tiến hành theo phương pháp giải miễn cảm (Besredka) : tiêm 0,1 ml sau đó 0,25 ml và

phần còn lại được tiêm cách khoảng 15 phút.

Trong trường hợp có tai biến huyết thanh, điều trị ngay lập tức bằng adrénaline, kháng histamine và có thể dùng corticoide đường tiêm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Điều trị ban đầu : Việc điều trị các vết thương rất quan trọng và cần phải thực hiện ngay sau khi bị cắn. Cần phải lau rửa với lượng nước nhiều và xà phòng, sau đó sát trùng bằng alcohol 40° đến 70deg, bằng cồn iode hoặc bằng dung dịch 0,1% dẫn xuất của ammonium bậc 4 (với điều kiện không còn vết xà phòng do 2 dung dịch sẽ trung hòa lẫn nhau).

n Huyết thanh trị liệu dưới sự theo dõi y tế : Huyết thanh kháng dại của Pasteur được tiêm càng nhanh càng tốt sau khi bị cắn, cùng một ngày với liều vaccin đầu tiên.

Liều tổng cộng là 40 UI/kg. Cho ngấm sâu vào vết thương và tiêm xung quanh vết thương càng nhiều càng tốt, phần còn lại tiêm bắp ở một điểm xa điểm tiêm vaccin.

Nếu cần thiết, có thể bổ sung dự phòng uốn ván và dùng kháng sinh để tránh bội nhiễm.

## **468. SEVORANE**

ABBOTT

Dung dịch bay hơi 100% : chai 250 ml - Bảng B.

THÀNH PHẦN

Sevoflurane	100%
-------------	------

### **MÔ TẢ**

Sevoflurane là chất lỏng bay hơi, không cháy, mùi dễ chịu. Tên hóa học là 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fluoromethoxypropane.

### **TÍNH CHẤT**

#### **Tính chất vật lý :**

- Phân tử lượng 200,05.
- Nhiệt độ sôi ở 760 mmHg là 58,6°C.
- Chỉ số khúc xạ  $n^{20}$  1,2740-1,2760.
- Tỷ trọng ở 20°C là 1,520-1,525.

#### **Áp suất hơi bão hòa (mmHg) :**

- Ở nhiệt độ 20°C là 157.
- Ở nhiệt độ 25°C là 197.
- Ở nhiệt độ 36°C là 317.

#### **Hệ số hòa tan ở 37°C :**

- Nước / Khí : 0,36.
- Máu / Khí : 0,63-0,69.

- Dầu oliu / Khí : 47,2-53,9.

**Hệ số hòa tan ở 25°C đối với cao su và nhựa tổng hợp :**

- Cao su ống dẫn / Khí : 14,0.

- Cao su butyl / Khí : 7,7.

- Nhựa PVC / Khí : 17,4.

- Nhựa PE / Khí : 1,3.

**Độ tinh khiết đo bằng phép sắc ký khí : 99,975% hay hơn.**

**Khả năng cháy : không cháy.**

**Nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) :**

Ảnh hưởng của tuổi tác trên MAC của Sevofurane		
Tuổi	Sevofurane trong O <sub>2</sub>	Sevofurane trong 65% N <sub>2</sub> O/35% O <sub>2</sub> *
< 3	3,3-2,6%	2,0%
3-<5	2,5%	không có dữ liệu
5-12	2,4%	không có dữ liệu
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

\* Ở bệnh nhi dùng 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub>.

Sevoflurane chỉ chứa Sevoflurane, không có thêm tá dược. Sevoflurane là chất lỏng bay hơi, không cháy, mùi dễ chịu.

Sevoflurane không ăn mòn thép không rỉ, đồng thau, nhôm, đồng thau mạ nickel, đồng thau mạ chrom hay hợp kim đồng beryllium.

**DƯỢC LỰC**

Độ mê thay đổi nhanh theo sự thay đổi nồng độ Sevoflurane hít vào. Tỉnh và hồi phục đặc biệt



nhanh. Vì vậy người bệnh có thể cần đến giảm đau sau mổ sớm.

Cũng như các thuốc mê hô hấp khác, Sevoflurane ức chế chức năng tim mạch tương ứng với liều lượng. Trong một công trình nghiên cứu trên người tình nguyện, tăng nồng độ Sevoflurane làm giảm huyết áp động mạch trung bình mà không có sự thay đổi nhịp tim. Trong nghiên cứu này, Sevoflurane không có ảnh hưởng đến nồng độ noradrenaline trong huyết tương.

Không quan sát thấy các cơn động kinh trong chương trình nghiên cứu lâm sàng.

Ở người bệnh có áp lực nội sọ bình thường (ICP), Sevoflurane có tác dụng rất ít trên ICP và trên sự đáp ứng với CO<sub>2</sub>. Độ an toàn của Sevoflurane chưa được nghiên cứu trên người bệnh có tăng ICP. Với người bệnh có nguy cơ tăng áp lực nội sọ, cần sử dụng Sevoflurane thận trọng, phối hợp với các phương pháp giảm ICP như tăng thông khí.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Độ tan thấp của Sevoflurane trong máu dẫn đến nồng độ thuốc mê trong phế nang tăng nhanh vào lúc dẫn mê và giảm nhanh sau khi ngừng hít thuốc mê.

Ở người, < 5% lượng Sevoflurane bị chuyển hóa. Sự thải trừ của Sevoflurane qua phổi làm hạn chế lượng thuốc tham gia chuyển hóa. Sevoflurane bị khử fluor nhờ cytochrome P450(CYP)2E1, tạo ra chất chuyển hóa hexafluoroisopropanol (HFIP) và giải phóng fluorid vô cơ và CO<sub>2</sub> (hoặc một đoạn có 1 carbon). HFIP sau đó sẽ kết hợp nhanh với acid glucuronic và thải trừ qua nước tiểu.

Chuyển hóa của Sevoflurane có thể tăng lên khi phối hợp với các chất gây cảm ứng CYP2E1 (như isoniazid và rượu) nhưng Sevoflurane không bị cảm ứng bởi barbiturate.

Có thể xảy ra tăng nhất thời fluorid vô cơ trong huyết thanh trong và sau khi gây mê bằng Sevoflurane. Thông thường, nồng độ đỉnh của fluorid vô cơ đạt được trong vòng 2 giờ sau khi kết thúc gây mê và sẽ trở về mức trước khi phẫu thuật trong vòng 48 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng dẫn mê và duy trì mê cho các phẫu thuật nội trú và ngoại trú ở cả người lớn và trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng cho người được biết là mẫn cảm với Sevoflurane. Cũng chống chỉ định ở người đã biết hoặc nghi ngờ có nhạy cảm do di truyền với chứng sốt cao ác tính.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ những nhân viên đã được đào tạo về gây mê mới có thể sử dụng Sevoflurane. Cần phải có sẵn những phương tiện để duy trì đường thở, hô hấp nhân tạo, cung cấp oxy, hồi phục tuần hoàn. Nên dùng những bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho Sevoflurane để nồng độ thuốc cung cấp được kiểm tra chính xác. Hạ huyết áp và ức chế hô hấp tăng lên khi gây mê sâu. Trong khi duy trì mê nếu tăng nồng độ Sevoflurane sẽ làm giảm huyết áp phụ thuộc vào liều dùng. Sự giảm huyết áp quá mức có thể có liên quan đến độ sâu của mê, khi đó có thể nâng huyết áp lên bằng cách giảm nồng độ Sevoflurane hít vào. Sự hồi phục sau khi gây mê toàn thân nên được đánh giá thận trọng trước khi chuyển bệnh nhân khỏi phòng hồi phục.

Ở một số người mẫn cảm, các thuốc mê hô hấp mạnh có thể gây tăng chuyển hóa ở cơ xương, dẫn tới tăng cao nhu cầu oxy và hội chứng lâm sàng được biết là sốt cao ác tính. Hội chứng còn có những nét không đặc hiệu như co cứng cơ, nhịp tim nhanh, thở nhanh, tím tái, loạn nhịp tim, huyết áp không ổn định. Điều trị gồm loại bỏ chất gây phản ứng (chẳng hạn Sevoflurane), tiêm tĩnh mạch natri dantrolene, điều trị hỗ trợ. Suy thận có thể xuất hiện chậm hơn, nên theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu nếu có thể.

Vì ít bệnh nhân suy thận (creatinine huyết thanh > 133 mmol/lít) được nghiên cứu nên độ an toàn của Sevoflurane ở người suy thận còn chưa được xác định đầy đủ. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng Sevoflurane ở người suy thận.

Khi tiếp xúc trực tiếp với các chất hấp phụ CO<sub>2</sub>, Sevoflurane tạo nên hợp chất A [pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE)] với hàm lượng thấp và vết của hợp chất B [pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether (PMFE)]. Lượng hợp chất A tăng khi tăng nhiệt độ của bình đựng thuốc, tăng nồng độ thuốc mê, giảm lưu lượng khí và tăng nhiều hơn khi dùng vôi Baryt so với khi dùng vôi Soda (xem thêm ở phần Thận trọng được học).

Trong một số nghiên cứu trên chuột cống, đã thấy súc vật tiếp xúc với hàm lượng chất A vượt quá mức thường gặp trong thực tiễn lâm sàng sẽ bị độc với thận. Cơ chế độc với thận của Sevoflurane đối với chuột cống chưa được biết rõ và mối liên quan của vấn đề đó ở người vẫn chưa được chứng minh.

Kinh nghiệm về việc dùng lặp lại nhiều lần liên tục Sevoflurane còn rất hạn chế. Tuy nhiên, không có tác dụng rõ ràng về tác dụng bất lợi giữa lần dùng đầu tiên và những lần tiếp sau đó với Sevoflurane.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Cũng như các thuốc mê khác, cần thông báo cho bệnh nhân rõ là cần tránh làm những công việc đòi hỏi sự tỉnh táo về tinh thần trong một thời gian sau khi được gây mê toàn thân như vận hành các máy móc. Bệnh nhân không được phép lái xe trong một khoảng thời gian thích hợp sau khi gây mê bằng Sevoflurane.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Trừ một nghiên cứu ở những trường hợp mổ lấy thai, chưa có những nghiên cứu khác trên phụ nữ mang thai. Kinh nghiệm trong mổ lấy thai còn hạn chế ở một thử nghiệm trên một số ít bệnh nhân.

Những nghiên cứu về sự sinh sản đã được thực hiện trên chuột cống và thỏ với liều tới 1 MAC. Không thấy có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở động vật đực và cái. Giảm thể trọng của thai và sự thay đổi của xương tăng lên được ghi nhận chỉ khi chuột cống mẹ dùng nồng độ cao gây độc. Không có những ảnh hưởng có hại trên thỏ. Sevoflurane không gây quái thai.

Vì vậy Sevoflurane chỉ nên sử dụng cho phụ nữ mang thai khi thật sự cần thiết.

Chưa rõ Sevoflurane có bài tiết qua sữa hay không nên cần thận trọng khi dùng Sevoflurane ở người đang cho con bú.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Hiệu lực của các thuốc dẫn cơ không khử cực tăng lên rõ rệt khi phối hợp với Sevoflurane, vì vậy khi phối hợp, cần điều chỉnh liều lượng thuốc dẫn cơ.

Tính làm tăng nhạy cảm của cơ tim đối với adrenaline ngoại sinh của Sevoflurane giống như isoflurane.

Giá trị MAC của Sevoflurane giảm khi thêm N<sub>2</sub>O như đã trình bày ở bảng "Ảnh hưởng của tuổi tác trên MAC của Sevoflurane" (xem thêm phần Liều lượng và Cách dùng).

Cũng như những thuốc khác, có thể dùng nồng độ Sevoflurane thấp hơn sau khi dùng một thuốc mê đường tĩnh mạch chẳng hạn như propofol.

Chuyển hóa của Sevoflurane có thể tăng sau khi dùng những thuốc gây cảm ứng CYP2E1 đã biết (như rượu, isoniazid), nhưng không bị gây cảm ứng bởi barbiturate.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cũng như mọi thuốc mê hô hấp, Sevoflurane có thể ức chế tim và hô hấp tùy thuộc liều dùng. Hầu hết các tác dụng ngoại ý là nhẹ đến trung bình về cường độ và thoáng qua. Thường thấy nôn và buồn nôn trong thời gian sau phẫu thuật với một tỉ lệ tương tự các thuốc mê hô hấp khác. Những tác dụng phụ này là những di chứng chung của phẫu thuật và gây mê toàn thân, có thể do thuốc mê hô hấp hoặc do các chất khác dùng trong lúc phẫu thuật và hậu phẫu và còn do sự đáp ứng của từng bệnh nhân với quá trình phẫu thuật.

Những dữ liệu về tác dụng ngoại ý được rút ra từ những nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát tiến hành tại Hoa Kỳ và Châu Âu trên hơn 3.200 bệnh nhân. Kiểu, tính nghiêm trọng và tần số của những tác dụng ngoại ý của Sevoflurane đã được so sánh với các loại thuốc mê hô hấp khác. Hầu hết những tác dụng ngoại ý liên quan với Sevoflurane là buồn nôn (24%), nôn (17%). Trẻ em thường gặp kích động (23%). Những tác dụng ngoại ý khác hay gặp ( $\geq 10\%$ ) với Sevoflurane là ho và hạ huyết áp.

Ngoài buồn nôn và nôn còn một số tác dụng ngoại ý thường gặp ( $\geq 10\%$ ) phụ thuộc vào tuổi tác như: ở người lớn, hạ huyết áp; người cao tuổi, hạ huyết áp và chậm nhịp tim; ở trẻ em, kích động và ho tăng lên.

Những tác dụng ngoại ý ít gặp hơn (1- $< 10\%$ ) với Sevoflurane là: kích động, buồn ngủ, ớn lạnh, nhịp tim chậm, chóng mặt, tăng tiết nước bọt, rối loạn hô hấp, huyết áp cao, nhịp tim nhanh, viêm thanh quản, sốt, nhức đầu, hạ thân nhiệt, tăng SGOT.

Một số tác dụng ngoại ý đôi khi gặp trong nghiên cứu lâm sàng ( $< 1\%$ ) gồm: loạn nhịp tim, tăng LDH, tăng SGPT, giảm oxy, ngừng thở, tăng bạch cầu, ngoại tâm thu thất, ngoại tâm thu trên thất, hen, lú lẫn, tăng creatinine, ứ nước tiểu, glucose niệu, rung nhĩ, block nhĩ thất hoàn toàn, nhịp đôi, giảm bạch cầu.

Rất hiếm gặp sốt cao ác tính và suy thận cấp.

Ít có báo cáo về viêm gan sau mổ, nhưng cũng không có liên quan chắc chắn với Sevoflurane.

Cũng như các thuốc mê khác, có thấy một số trẻ em khởi mê bằng Sevoflurane có các cử động

co thắt cơ và giật nhưng khởi nhanh và không có liên quan chắc chắn với Sevoflurane.

Các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm : Có thể tăng glucose và số lượng bạch cầu thoáng qua như khi dùng các thuốc mê khác.

Đôi khi gặp thay đổi nhẹ kết quả thử nghiệm chức năng gan với Sevoflurane.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên dùng những bình bốc hơi được chuẩn hóa đặc biệt cho Sevoflurane để nồng độ thuốc được kiểm tra chính xác. Giá trị MAC của Sevoflurane giảm theo tuổi và giảm nếu thêm N<sub>2</sub>O. Bảng trên chỉ giá trị của MAC cho các nhóm tuổi khác nhau.

**Tiền mê :** Tiền mê được chọn tùy theo trạng thái của từng người bệnh và theo ý của chuyên viên gây mê. Thường dùng thuốc kháng cholinergic.

**Dẫn mê :** Có thể dùng Sevoflurane để dẫn mê ở người lớn và trẻ em. Liều lượng tùy thuộc từng người bệnh và chuẩn độ để đạt tác dụng mong muốn tùy theo tuổi tác và tình trạng lâm sàng. Tiếp theo Sevoflurane có thể tiêm tĩnh mạch một barbiturate tác dụng ngắn hoặc một thuốc dẫn mê đường tĩnh mạch khác (xem phần Tương tác). Dẫn mê bằng Sevoflurane có thể đạt được trong O<sub>2</sub> hay trong hỗn hợp O<sub>2</sub> với N<sub>2</sub>O. Người lớn hít Sevoflurane nồng độ tới 5% thì đạt được độ mê phẫu thuật trong vòng dưới 2 phút. Trẻ em hít Sevoflurane nồng độ tới 7% thì đạt được độ mê phẫu thuật trong vòng dưới 2 phút. Nếu dẫn mê ở bệnh nhân không được tiền mê, có thể hít Sevoflurane nồng độ tới 8%.

**Duy trì :** Độ mê phẫu thuật có thể được duy trì với Sevoflurane nồng độ 0,5-3% có hoặc không kèm N<sub>2</sub>O.

**Người cao tuổi :** Cũng như các thuốc mê hô hấp khác, người cao tuổi thường dùng Sevoflurane nồng độ thấp hơn để duy trì độ mê phẫu thuật. Xem các giá trị MAC ở trên.

**Hồi tỉnh :** Thời gian hồi tỉnh thường ngắn sau khi gây mê bằng Sevoflurane Vì vậy người bệnh có thể cần đến giảm đau sau mổ sớm.

**Thận trọng về dược học :** Không có thận trọng đặc biệt nào về bảo quản. Sevoflurane ổn định về mặt hóa học. Cũng như một số thuốc mê halogene, Sevoflurane bị giáng hóa một phần nhỏ qua tiếp xúc trực tiếp với các chất hấp phụ CO<sub>2</sub>. Mức độ giáng hóa không có ý nghĩa lâm sàng, không cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi trong thực hành lâm sàng khi sử dụng chu trình kín. Khi dùng vôi Baryt lượng hợp chất giáng hóa A sinh ra cao hơn khi dùng vôi Soda.

**Hướng dẫn sử dụng :** Một số thuốc mê halogene đã được báo cáo là tương tác với chất hấp phụ CO<sub>2</sub> khô tạo ra CO. Đến nay, chưa có bằng chứng là có xảy ra phản ứng này đối với Sevoflurane. Tuy vậy, để làm giảm nguy cơ tạo ra CO trong vòng tái hô hấp và khả năng có thể tăng hàm lượng carboxy-heamoglobin, không nên để khô các chất hấp phụ CO<sub>2</sub>.

### **QUÁ LIỀU**

Nếu quá liều, cần ngừng thuốc ngay, đảm bảo thông đường thở, bắt đầu trợ giúp hoặc thông khí có kiểm soát với oxy tinh khiết và duy trì chức năng tim mạch thích hợp.

## **BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi mát. Đậy kín nút khi sử dụng xong

## **469. SIBELIUM**

JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nang 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ, 50 vỉ - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Flunarizine	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Flunarizine là thuốc đối kháng canxi có chọn lọc. Thuốc ngăn chặn sự quá tải canxi tế bào, bằng cách giảm canxi tràn vào quá mức qua màng tế bào. Flunarizine không tác động trên sự cơ bóp và dẫn truyền cơ tim.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc được hấp thu tốt qua đường ruột, đạt nồng độ đỉnh trong vòng 2-4 giờ và đạt trạng thái hằng định ở tuần thứ 5-6. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn qua gan, thuốc và các chất chuyển hóa được bài tiết ra phân qua đường mật. Thời gian bán hủy thải trừ tận cùng khoảng 18 ngày. Gắn kết protein : 90%.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng đau nửa đầu dạng cổ điển (có tiền triệu) hoặc đau nửa đầu dạng thông thường (không có tiền triệu).

Điều trị triệu chứng chóng mặt tiền đình do rối loạn chức năng hệ thống tiền đình.

Điều trị các triệu chứng do thiếu năng tuần hoàn não và suy giảm oxy tế bào não bao gồm : chóng mặt, nhức đầu nguyên nhân mạch máu, rối loạn kích thích, mất trí nhớ, kém tập trung và rối loạn giấc ngủ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không dùng Sibelium ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc đang có triệu chứng Parkinson trước đó hoặc các rối loạn ngoại tháp khác (xem Tác dụng ngoại ý).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Điều trị này có thể gia tăng triệu chứng ngoại tháp, trầm cảm và bộc phát hội chứng Parkinson, đặc biệt ở những bệnh nhân dễ có nguy cơ như người già. Do vậy nên dùng thận trọng trên các bệnh nhân này.

Trong một số trường hợp hiếm : mệt mỏi có thể gia tăng trong điều trị Sibelium, trường hợp này nên ngưng điều trị. Không vượt quá liều quy định. Bệnh nhân phải được khám đều đặn theo kỳ hạn, đặc biệt trong giai đoạn điều trị duy trì, để có thể phát hiện sớm triệu chứng ngoại tháp hay trầm cảm và ngưng điều trị. Nếu trong điều trị duy trì, không đạt hiệu quả điều trị thì ngưng điều trị (thời gian điều trị xin xem phần Liều lượng và Cách dùng).

#### **Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc :**

Bởi vì buồn ngủ có thể xảy ra, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị nên thận trọng trong các hoạt động như lái xe hoặc vận hành máy móc nguy hiểm.

#### **LÚC CÓ THAI**

Sự an toàn của Sibelium khi dùng trên phụ nữ có thai chưa được xác nhận. Đánh giá các nghiên cứu trên súc vật không chứng tỏ tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp về sự sinh sản, phát triển của phôi hoặc thai, về tiến trình thai nghén và sự phát triển chu sinh và hậu sản.

Nghiên cứu trên chó cho con bú đã chứng tỏ Sibelium được bài tiết qua sữa với nồng độ trong sữa cao hơn trong huyết tương. Không có dữ liệu nói về sự bài tiết qua sữa ở người. Do đó, không khuyến khích sử dụng Sibelium trên phụ nữ cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ khi dùng chung Sibelium làm gia tăng tác dụng phụ buồn ngủ. Sibelium không chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng phụ thường gặp thoáng qua : buồn ngủ nhẹ và/hoặc mệt mỏi (20%) ; tăng cân và/hoặc tăng ngon miệng (11%).

Một số tác dụng phụ nghiêm trọng sau đây xảy ra trong điều trị kéo dài :

- Trầm cảm, đặc biệt có nguy cơ xảy ra ở bệnh nhân nữ có tiền sử trầm cảm.
- Triệu chứng ngoại tháp (như vận động chậm, cứng đờ, ngồi nằm không yên, loạn vận động, run) hoặc những người già dường như có nguy cơ.

Những tác dụng phụ hiếm gặp khác :

- Tiêu hóa : nóng bỏng trong xương ức, buồn nôn, đau dạ dày.
- Thần kinh trung ương : buồn ngủ, lo lắng.
- Tăng tiết sữa, khô miệng, đau cơ, phát ban.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dự phòng đau nửa đầu :

Liều khởi đầu : Uống vào buổi tối.

Bệnh nhân dưới 65 tuổi : 10 mg (2 viên)/ngày.

Bệnh nhân > 65 tuổi : 5 mg/ngày.

Nếu trong giai đoạn điều trị này, xảy ra các triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp hoặc tác dụng phụ ngoài ý muốn nên ngưng điều trị. Nếu sau 2 tháng không có sự cải thiện đáng kể, bệnh nhân được xem như là không đáp ứng và nên ngưng điều trị.

Điều trị duy trì :

Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt và nếu cần điều trị duy trì thì nên giảm liều xuống 5 ngày với liều hằng ngày như nhau và 2 ngày nghỉ mỗi tuần. Nếu điều trị duy trì phòng ngừa thành công và dung nạp tốt thì có thể ngưng điều trị trong 6 tháng và chỉ bắt đầu điều trị lại nếu tái phát.

Chóng mặt :

Liều hàng ngày tương tự như dùng cho đau nửa đầu, nhưng điều trị khởi đầu chỉ kéo dài cho đến khi kiểm soát được triệu chứng, thường là ít hơn 2 tháng. Cho dù không có sự cải thiện đáng kể sau 1 tháng đối với chóng mặt mãn tính, 2 tháng đối với chóng mặt tư thế, bệnh nhân được xem như là không đáp ứng và nên ngưng điều trị.

### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Dựa vào tính chất dược lý của thuốc, buồn ngủ và suy nhược có thể xảy ra. Một vài trường hợp quá liều cấp (cao đến 600 mg uống 1 lần) đã được báo cáo, triệu chứng được quan sát là buồn ngủ, nhịp tim nhanh, kích động.

Điều trị :

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều, nên súc rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt nếu thấy thích hợp.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở 15-30°C.

## **470. SIDERFOL viên nang**

RAPTAKOS BRETT

Viên nang : chai 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Fe fumarate	350 mg
Vitamine B <sub>12</sub>	15 mg
Acide folique	1,5 mg

Vitamine C	150 mg
Vitamine B <sub>6</sub>	1,5 mg
Cu sulfate	5 mg
(một viên cung cấp khoảng 120 mg nguyên tố sắt)	

## DƯỢC LỰC

- Fumarate sắt : ngoài việc chất sắt là một thành phần của huyết sắc tố, có nhiều nghiên cứu ủng hộ giả thuyết cho rằng việc thiếu chất sắt có ảnh hưởng bất lợi đến khả năng học tập và khả năng giải quyết vấn đề của trẻ em tuổi còn đi học. Trẻ em thiếu máu được điều trị bằng chất sắt làm gia tăng tỷ lệ tăng cân và cải thiện kỹ năng tâm thần vận động (phản ứng nhanh, chính xác) hơn trẻ thiếu máu dùng placebo.

- Sulfate đồng : đồng còn có vai trò hỗ trợ cho sự hấp thu sắt từ hệ tiêu hóa và sự sử dụng sắt để tổng hợp heme và huyết sắc tố. Thiếu đồng là một trong những nguyên nhân gây thiếu máu và giảm bạch cầu hạt, nhất là trong các trường hợp sau mổ bắc cầu ruột, bệnh nhân được nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, trẻ suy dinh dưỡng, đặc biệt là ở trẻ được nuôi dưỡng đơn thuần bằng sữa và ở người ăn quá nhiều kẽm. Sự thiếu đồng có thể gây thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc do ruột giảm hấp thu chất sắt. Tình trạng thiếu đồng cũng dẫn đến sự suy giảm số lượng một số enzyme chứa đồng trong tế bào mô và có lẽ có liên quan đến sự suy giảm sản xuất ty lạp thể của heme. Đã quan sát thấy trên súc vật thí nghiệm việc thiếu đồng còn có ảnh hưởng trên hệ xương, tim mạch, thần kinh và lông tóc.

Trong trường hợp giảm bạch cầu và thiếu máu, nếu có tình trạng nồng độ đồng trong máu thấp và nghi ngờ là do thiếu nguyên tố đồng thì nên nghiên cứu điều trị bằng chất đồng với liều dùng hằng ngày có thể đến 0,1 mg sulfate đồng cho mỗi kg thể trọng bằng đường uống.

- B<sub>12</sub> phối hợp với acide folique đóng vai trò quan trọng trong sự tổng hợp ADN, đặc biệt là trong hệ thống tạo máu. Giúp sự sinh sản, tăng trưởng của các tế bào tạo máu. Thiếu chúng dẫn đến thiếu máu trầm trọng loại hồng cầu to.

- B<sub>6</sub> có vai trò trong sự tổng hợp huyết sắc tố và tích tụ sắt.

- Acide ascorbique có tác dụng khử sắt III thành sắt II trong dạ dày và thúc đẩy sự hấp thụ sắt tại ruột. Liều 150-200 mg dùng kèm với sắt là liều tốt nhất để có thể làm gia tăng sự hấp thu sắt hơn 30% mà ít gây tác dụng phụ. Acide ascorbique kích thích trực tiếp sự tổng hợp collagène nhờ đó làm bền vững mô liên kết bao quanh mao mạch, làm bền vững mao mạch trước áp lực



của dòng máu.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

Bình thường sắt được hấp thu tại tá tràng và phần đầu của hồi tràng khoảng 5-10% lượng uống vào bằng cơ chế vận chuyển tích cực. Tỷ lệ này có thể tăng đến 20-30% nếu dự trữ sắt bị thiếu hụt hoặc khi có tình trạng gia tăng sản xuất hồng cầu. Thức ăn, các phosphate, phytate có thể làm giảm hấp thu sắt. Các muối sắt II được hấp thu dễ hơn các loại muối sắt III gấp ba lần. Các muối sắt II thông thường có tỷ lệ hấp thu tương đương nhau nhưng khác nhau về hàm lượng sắt nguyên tố. Fumarate sắt là dạng có hàm lượng nguyên tố sắt cao nhất (33%) và cho tỷ lệ hấp thu sắt khoảng 10-20%.

Hàm lượng sắt nguyên tố của các dạng muối sắt II

Muối sắt	% sắt nguyên tố	Đặc điểm
Sulfate sắt II ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )	20	Không mùi, vị mặn chát
Sulfate sắt II khan nước	30	dễ bị oxy hóa
Gluconate sắt	11,6	
Fumarate sắt	33	Không vị, bền, ít bị oxy hóa

Chuyển hóa :

Sắt được chuyển vận trong huyết tương dưới dạng transferrine đến dịch gian bào, các mô nhất là gan và trữ ở dạng ferritine. Sắt được đưa vào tủy đỏ xương để trở thành một thành phần của huyết sắc tố trong hồng cầu, vào cơ để thành một thành phần của myoglobine. Hai nơi dự trữ sắt lớn nhất là hồng cầu và hệ võng nội mô.

Thải trừ :

Sắt được thải trừ khoảng 1 mg/ngày ở nam khỏe mạnh, đa số qua đường tiêu hóa (mật, tế bào niêm mạc trực), còn lại qua da và nước tiểu. Ở phụ nữ, sắt thải thêm qua đường kinh nguyệt có thể đến 2 mg/ngày. Chất đồng chủ yếu được thải trừ qua đường mật.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Các loại thiếu máu.
- Các trường hợp tăng nhu cầu tạo máu (phụ nữ mang thai, cho con bú, thiếu dinh dưỡng, sau khi mổ, giai đoạn hồi phục sau bệnh nặng...).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với fumarate sắt.
- Bệnh gan nhiễm sắt.
- Thiếu máu huyết tán.
- Bệnh đa hồng cầu.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Người có lượng sắt trong máu bình thường tránh dùng thuốc kéo dài. Ngưng dùng thuốc nếu không dung nạp.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Antacide, trà, cà phê, trứng, sữa làm giảm hấp thu sắt nếu dùng cùng lúc. Bản thân thuốc cũng làm giảm hấp thu pécicillamine, tetracycline nếu dùng chung.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi có rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, đau bụng trên, táo bón, hoặc tiêu chảy). Phân có thể đen do thuốc. Có thể làm giảm thiếu tác dụng phụ bằng cách uống trong bữa ăn và tăng dần từ liều nhỏ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi ngày uống một viên sau khi ăn hoặc theo chỉ định của Bác sĩ.

## **471. SIDERPLEX thuốc giọt**

RAPTAKOS BRETT

Dung dịch uống : chai đếm giọt 15 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Fructose sắt (chứa 10 mg nguyên tố Fe)	50 mg
Acide folique	50 mg
Cyanocobalamine	1,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Fructose sắt III : là phức hợp sắt chelate hóa duy nhất được hấp thụ tốt hơn loại muối sắt tốt nhất hiện nay là sulfate sắt II. Fructose sắt III cũng được chứng minh là dạng sắt được dung nạp tốt một cách đặc biệt nhất là ở trẻ nhỏ và người lớn tuổi do có nồng độ kim loại tự do thấp. Thực phẩm chủ yếu của trẻ nhỏ là sữa và sữa lại là thực phẩm nghèo sắt. Vì thế trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thường bị thiếu máu dinh dưỡng. Để duy trì cân bằng, trẻ nhỏ cần hấp thu vào máu

khoảng 1,5 mg sắt mỗi ngày, nghĩa là cần cung cấp qua khẩu phần hàng ngày một lượng sắt khoảng 15 mg. Ngoài việc chất sắt là một thành phần của huyết sắc tố, có nhiều nghiên cứu cho thấy việc thiếu sắt có ảnh hưởng bất lợi đến khả năng học tập và khả năng giải quyết vấn đề của trẻ em tuổi còn đi học. Trẻ em thiếu máu được điều trị bằng chất sắt làm gia tăng tỷ lệ tăng cân và cải thiện khả năng tâm thần vận động (phản ứng nhanh, chính xác) hơn trẻ em thiếu máu dùng placebo.

B<sub>12</sub> phối hợp với acide folique đóng vai trò trong sự tổng hợp AND, đặc biệt là trong hệ thống tạo máu. Chúng giúp sự sinh sản và tăng trưởng của các tế bào tạo máu. Thiếu chúng dẫn đến thiếu máu trầm trọng loại hồng cầu to.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thụ :

Bình thường, sắt được hấp thụ tại tá tràng và phần đầu của hỗng tràng khoảng 5-10% lượng uống vào bằng cơ chế vận chuyển tích cực. Tỷ lệ này có thể tăng đến 20-30% nếu dự trữ sắt bị thiếu hụt hoặc khi có tình trạng gia tăng sản xuất hồng cầu. Thức ăn, các phosphate, phytate có thể làm giảm hấp thụ sắt.

Chuyển hóa :

Sắt được chuyển vận trong huyết tương dưới dạng transferrine đến dịch gian bào, các mô nhất là gan và trữ ở dạng ferritine. Sắt được đưa vào tủy đỏ xương để trở thành một thành phần của huyết sắc tố trong hồng cầu, vào cơ để thành một thành phần của myoglobine. Hai nơi dự trữ sắt lớn nhất là hồng cầu và hệ võng nội mô.

Thải trừ :

Sắt được thải trừ chủ yếu qua đường tiêu hóa (mật, tế bào niêm mạc trực), số còn lại qua da và nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng phòng ngừa và điều trị "thiếu máu sinh lý" ở trẻ sơ sinh và các loại thiếu máu dinh dưỡng khác ở trẻ em và trẻ nhỏ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng cảm với fructose sắt, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, thiếu máu huyết tán.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ngưng dùng thuốc nếu không dung nạp.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có báo cáo.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Không có.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần 1 ml, mỗi ngày uống hai lần hoặc theo chỉ định của Bác sĩ.

## 472. SILVIRIN kem bôi

RAPTAKOS BRETT

Kem bôi ngoài da : tuýp 20 g.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
Sulfadiazine bạc	1 g

### DƯỢC LỰC

Dược lý học : Silvirin là chế phẩm dạng kem của phức hợp sulfadiazine bạc. Cả hai thành phần trong phức hợp đều có hoạt tính.

Tác dụng kháng khuẩn : Sulfadiazine bạc tác dụng theo cơ chế khác với các hợp chất bạc khác cũng như khác với sulfadiazine đơn độc. Sau khi bôi kem thuốc lên bề mặt vết phỏng, thuốc giữ vai trò một kho chứa ion bạc và lập tức có tác dụng diệt khuẩn. Hầu hết ion bạc được gắn với protéine mô và các ion bạc tự do được phóng thích dần dần với nồng độ đủ độc cho vi khuẩn. Thuốc tác động lên vách và màng tế bào vi khuẩn làm biến đổi cấu trúc và suy yếu hẳn đi. Kết quả là thành tế bào biến dạng, tế bào phình to, các đại phân tử được hình thành làm tế bào mất khả năng sinh sống. Các biến đổi tế bào này không thấy có ở vi khuẩn vốn đề kháng với sulfadiazine bạc. Người ta chưa rõ thuốc có thấm sâu vào tế bào vi khuẩn không. Tác động kháng khuẩn của sulfadiazine bạc không bị acide para-aminobenzoique ức chế và thuốc cũng không phải là chất ức chế men carbonique anhydrase. Cơ chế tác dụng này giúp giải thích tại sao không thấy có hiện tượng kháng thuốc và không gây đột biến ở vi khuẩn nhạy với sulfadiazine bạc.

Tác dụng lên vết phỏng : Thuốc làm mềm lớp mô cháy cứng (escarre), tuy nhiên do làm giảm tác động của vi khuẩn tại chỗ, thuốc cũng gián tiếp làm giảm sự tự tiêu hủy và tự tróc của mô chết này. Do đó, ở nạn nhân phỏng độ 3 nên phối hợp với động tác rửa và cắt lọc. Cắt lọc chỗ hoại tử cũng để tránh co rút. Thuốc làm giảm mức độ nặng của bệnh cũng như làm giảm tỷ lệ tử vong một cách có ý nghĩa. Trong điều kiện thuận lợi, với phỏng độ 2, thuốc làm lên da non trong khoảng 10 ngày.

Thuốc còn có tác dụng tốt đối với vết loét mạn tính do đê cấn.

Không có báo cáo nào về toan huyết, vì vậy thuốc có giá trị đặc biệt cho trẻ em phỏng.

Vi sinh học : Sulfadiazine bạc là một chất sát khuẩn đối với nhiều loại vi khuẩn Gram âm lẫn Gram dương và có hiệu lực kháng nấm men. Sulfadiazine bạc ức chế được các vi khuẩn kháng với các thuốc kháng khuẩn khác và ưu việt hơn sulfadiazine đơn thuần. Sulfadiazine bạc được

chúng tỏ có hiệu lực chống lại các vi khuẩn và vi nấm sau :

*Pseudomonas* species bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia* ; *Enterobacter* species bao gồm *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae* ; *Herellea* species ; *Mima* species ; *Klebsiella* species bao gồm *Klebsiella pneumoniae* ; *Escherichia coli* ; *Serratia* species bao gồm *Serratia liquifaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia rubidae* ; *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris* ; *Providencia* species ; *Citrobacter diversus* ; *Shigella* species ; *Acinetobacter anitratum* ; *Aeromonas hydrophilia* ; *Arizona hinshawii* ; *Alcaligenes faecalis* ; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ; *Staphylococcus huyết giải beta* ; *Streptococcus* nhóm D (gồm cả *Enterococcus*) ; *Bacillus* species ; *Candida* species bao gồm *Candida albicans* ; *Corynebacterium diphtheriae* ; *Clostridium perfringens*.

Lâm sàng : Thuốc đặc biệt có hiệu lực trên *Pseudomonas aeruginosa*. Tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với sulfadiazine bạc không liên quan đến tính nhạy cảm của chúng đối với sulfonamide riêng rẽ và hiệu lực kháng khuẩn cao hơn là dùng riêng rẽ sulfadiazine.

Thuốc cũng kháng cả *Dermatophytes* lẫn *Herpes virus hominis*. Sulfadiazine bạc 10 mg/ml làm bất hoạt hoàn toàn in vitro 9/10 giống virus varicella zoster. Thuốc cho kết quả tương tự trên bệnh nhân herpes zoster.

Trên bệnh nhân phỏng, dùng thuốc mỗi ngày tốt hơn là 3, 4 ngày một lần. Hiệu lực chống vi khuẩn xâm nhập cao hơn là chống vi khuẩn đã nhiễm sẵn ở vết thương. Thuốc không có hiệu lực kháng khuẩn toàn thân.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thụ :

Nghiên cứu trên súc vật cho thấy hầu hết lượng thuốc tích tụ ở lớp biểu bì của da lành và chỉ hấp thụ nếu da bị tổn thương, trầy xước, phỏng. Khoảng 10% lượng sulfadiazine bôi tại chỗ được hấp thụ. Mức hấp thụ ở vết phỏng sâu bán phần cao hơn ở vết phỏng sâu toàn phần do trong trường hợp sau không còn tuần hoàn mạch. Trong khi bạc được hấp thụ dưới 1%, thì sulfadiazine có thể được hấp thụ đến 10%.

Phân phối và chuyển hóa :

Nồng độ sulfadiazine trong huyết thanh khoảng 10-20 mg/l nếu bôi thuốc trên diện rộng. Sulfadiazine hấp thụ được chuyển hóa một phần tại gan. Thời gian bán hủy trong huyết thanh trung bình 10-12 giờ. Thể tích phân phối là 0,36 l/kg. Gắn với protéine huyết tương 29-45%. Bôi thuốc mỗi ngày lên vết phỏng 47% diện tích cơ thể, bán phần hay toàn phần, nồng độ bạc huyết thanh toàn phần trung bình khoảng 300 mg/l và nhiều gấp đôi nếu là phỏng rộng hơn 60%. Ở bệnh nhân phỏng 12% nông lẫn sâu có dùng kem thuốc trong 21 ngày, bạc chỉ tích tụ trong các tế bào biểu bì và tuyến mồ hôi. Phẫu thi 2 bệnh nhân tử vong do phỏng bán phần và toàn phần 80% và 90% đã được điều trị với sulfadiazine bạc với lượng lớn (12 kg/ngày) trong 3 tuần cho thấy không có sự tích tụ bạc ở mẫu mô sinh thiết thận. Đa số bạc được hấp thụ, nếu

có, có thể lưu lại chủ yếu ở gan. Chưa có báo cáo nào về độc tính lâm sàng do bạc hấp thu tích tụ trong cơ thể.

Bài tiết :

Sulfadiazine được hấp thụ sẽ được bài tiết qua nước tiểu khoảng 50% ở nguyên dạng và khoảng 40% ở dạng chuyển hóa acetyl hóa. Sulfadiazine được bài tiết qua sữa mẹ ở nồng độ 15-35% so với nồng độ trong huyết thanh. Sulfadiazine có thể qua nhau thai. Cả hai loại bệnh gan và thận đều làm giảm sự đào thải sulfadiazine khỏi máu.

Bạc được bài tiết qua nước tiểu hàng ngày trung bình 100-200 mg, đôi khi vượt quá 1000 mg ở nạn nhân phỏng trên 60%. Lượng tích tụ trong gan được thải dần qua mật.

### **ĐỘC TÍNH**

Trên chuột nhắt trắng, LD<sub>90-100</sub> trong 24 giờ là > 550 mg/kg đường tiêm phúc mạc 1 liều duy nhất. Với đường uống hay tiêm dưới da liều 1050 mg/kg/ngày trong 30 ngày không thấy độc tính cấp hay bán cấp cũng như không có biến đổi mô học ở thận, ruột, gan và lách. Ở thỏ, bạc tích tụ tại nhú thận sau khi dùng sulfadiazine bạc 5-15 mg/kg/ngày trong 100 ngày liền nhưng không tìm thấy dấu hiệu hủy hoại cấu trúc thận hay tổn hại chức năng thận. Ảnh hưởng tương tự ở người chưa thấy có báo cáo.

Ở mô hình chuột nhắt phỏng gây nhiễm vi khuẩn Gram âm điều trị bằng kem sulfadiazine bạc bôi tại chỗ cho thấy có sự giảm tổng lượng bạch cầu, giảm tỷ lệ bạch cầu đa nhân hoạt động đang thực bào và giảm khả năng diệt khuẩn của các bạch cầu này so với kem nền đối chứng. Sulfadiazine bạc không gây đột biến trong thí nghiệm sinh đột biến dùng Salmonella typhimurium. không có báo cáo nào được công bố về khả năng sinh đột biến, sinh quái thai, gây ung thư ở súc vật và ở người.

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa và điều trị nhiễm khuẩn trong phỏng độ II và độ III ; vết thương nhiễm trùng, vết loét do tư thế lâu lành.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng cho phụ nữ có thai lúc sinh hay gần đến lúc sinh và cho trẻ sinh non dưới 2 tháng tuổi. Tránh dùng cho trường hợp tăng cảm với bạc hay với nhóm sulfonamide.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Người ta chưa rõ có nhạy cảm chéo với các sulfonamide khác hay không. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng, cần ngưng sử dụng thuốc.

Người bị thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) : dùng có thể nguy hiểm, vì có thể xảy ra huyết tán.

Sự tạo khúm vi nấm trong và dưới lớp vảy hình thành sau khi dùng thuốc có thể xảy ra song song với sự giảm phát triển vi khuẩn ; tuy vậy, sự phát triển bệnh nấm là hiếm.

Nồng độ của sulfonamide trong huyết tương : Trong điều trị phỏng quá rộng, nồng độ của sulfadiazine trong huyết tương có thể đạt đến mức độ điều trị ở người lớn (8-12 mg%). Do đó,

ở những bệnh nhân này cần theo dõi nồng độ của sulfadiazine trong huyết tương. Theo dõi chức năng thận cẩn thận và kiểm tra tinh thể sulfadiazine trong nước tiểu.

Phụ nữ mang thai : Tính an toàn trong việc dùng cho phụ nữ có thai chưa được chứng minh.

Không dùng cho phụ nữ sắp sinh nở trừ phi phỏng diện rộng hơn 20% tổng diện tích da hoặc khi lợi ích của thuốc là lớn hơn nguy cơ cho bào thai.

Phụ nữ đang cho con bú : Người ta không rõ kem bôi sulfadiazine bạc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, vì tất cả các dẫn xuất của sulfonamide làm gia tăng khả năng vàng nhân não, do đó cần thận trọng khi dùng đối với mẹ đang cho con bú.

Trẻ sơ sinh phỏng nhiệt : Cần cân nhắc giữa lợi ích của thuốc với nguy cơ tăng bilirubine máu do hấp thu lượng lớn sulfadiazine. Nguy cơ này là không đáng kể trong trường hợp phỏng nhẹ. Tuy nhiên khi điều trị cho trẻ em lớn hơn thì khả năng an toàn cao.

Nếu có suy giảm chức năng thận hay gan và vết phỏng quá rộng, có thể có tình trạng tích lũy.

Cần cân nhắc giữa việc ngưng dùng thuốc với lợi ích do việc điều trị mang lại.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Bạc có thể làm bất hoạt các enzyme tiêu đạm bôi tại chỗ nếu dùng chung. Sulfadiazine nếu hấp thụ là chất ức chế cạnh tranh đối với enzyme chuyển hóa diphényl-hydantoine và tolbutamide trong gan. Việc pha thêm triméthoprim vào kem thuốc không làm tăng tác dụng phòng chống vi khuẩn của thuốc. Phối hợp với chlorhexidine digluconate 0,2% có thể làm tăng cường tác dụng chống Staphylococcus aureus.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thuốc dung nạp tốt, làm dịu đau mà không gây rát tại chỗ, không gây rối loạn điện giải. Tác dụng phụ là rất hiếm và thường tùy thuộc vào lượng sulfadiazine hấp thụ. Khó phân biệt một tác dụng ngoại ý do sulfadiazine bạc với tác dụng ngoại ý do một thuốc khác dùng kèm. Không có báo cáo nào về ảnh hưởng nguy hiểm tính mạng hay ngộ độc cấp do quá liều của thuốc. Khoảng 2,5% trường hợp có phản ứng liên quan đến thuốc bao gồm cảm giác nóng rát (2,22%), nổi ban (0,22%), ngứa (0,08%), và viêm thận kẽ (0,04%). Chỉ phải ngưng liệu pháp ở 0,9% số trường hợp. Mẫn cảm chủ yếu do thành phần tá dược hơn là do hợp chất sulfadiazine bạc. Đối với phỏng rộng, vì một lượng sulfadiazine đáng lưu ý được hấp thụ, do đó có thể xảy ra bất kỳ tác dụng phụ nào do sulfonamide. Chứng giảm bạch cầu ( $0,2-0,3 \times 10^9/l$ ) chủ yếu là do sulfadiazine (với nồng độ trong máu cùng lúc là 150 mg/l) đã được báo cáo ở 3-5% trường hợp phỏng rộng trên 30% sau khi đã dùng thuốc 2-4 ngày và đã trở lại bình thường trong vòng 2-3 ngày ngay cả khi vẫn tiếp tục dùng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Cách bôi :** Mỗi ngày một hay hai lần, dùng tay mang găng vô trùng bôi một lớp thuốc dày khoảng 1,5 mm lên vết thương đã được rửa sạch và cắt lọc mô hoại tử. Chú ý lấp kín thuốc vào khe kẽ vết thương. Nên bôi phủ liên tục vùng phỏng. Nếu cần, bôi kem thuốc lại bất kỳ chỗ nào bị trôi đi do sinh hoạt. Không cần phải băng lại, nhưng nếu cần thiết có thể phủ gạc và băng

quấn để đảm bảo thuốc bám sát vết thương. Nếu thuận tiện, nên tắm rửa bệnh nhân mỗi ngày để giúp loại bỏ mô hoại tử. Một bồn tắm nước xoáy đặc biệt có ích, tuy nhiên bệnh nhân có thể được tắm rửa tại giường hay dưới vòi sen.

**Thời gian điều trị :** tiếp tục điều trị cho đến khi lành hẳn hay cho đến khi chỗ phỏng sẵn sàng để được ghép da. Không được ngưng thuốc khi nguy cơ nhiễm trùng vẫn còn, trừ phi xuất hiện tác dụng ngoại ý.

## 473. SIMILAC ADVANCE

### ABBOTT

**Sữa bột dinh dưỡng :** hộp 400 g.

#### THÀNH PHẦN

Sữa không béo, đường lactose, dầu thực vật (dầu hướng dương, dầu dừa, dầu đậu nành), chất đạm whey hòa tan, **khoáng chất :** (kali sulfat, canxi carbonat, kali chlorid, sắt sulfat, kẽm sulfat, đồng sulfat, mangan sulfat, natri selenat), **vitamin :** (ascorbic acid, cholin bitartrat, ascorbyl palmitat, M-inositol, D-a-tocopheryl acetat, hỗn hợp tocopheron, niacinamid, D-canxi pantothenat, vitamin A palmitat, thiamin hydrochlorid, riboflavin, pyridoxin hydrochlorid, b-caroten, folic acid, vitamine K<sub>1</sub> (phyloquinon), biotin, vitamin D<sub>3</sub>, cyanocobalamin), taurine, cytidin 5'-monophosphat, dinatri guanoxin 5'-monophosphat, dinatri uridin 5'-monophosphat, adenoxin 5'-monophosphat. Có thể chứa : magiê chlorid, natri chlorid, 3-canxi phosphat.

Phân tích thành phần		
	100 g bột	100 ml pha chuẩn
Chất đạm (g)	10,9	1,4
Chất béo (g)	28,9	3,7
Linoleic Acid (mg)	5257	676
Linolenic Acid (mg)	560	72
Chất bột đường (g)	55,5	7,1
Độ ẩm (g)	2,3	90
Năng lượng		



- kcal	526	68
- kj	2200	283
Taurine (mg)	35	4,5
Inositol (mg)	24,7	3,2
Vitamin		
Vitamin A (I.U.)	1577	203
Vitamin D (I.U.)	315	40
Vitamin E (I.U.)	16	2
Vitamin K <sub>1</sub> (mg)	42	5
Vitamin C (mg)	47	6
Vitamin B <sub>1</sub> (mg)	526	68
Vitamin B <sub>2</sub> (mg)	788	101
Vitamin B <sub>6</sub> (mg)	315	40
Vitamin B <sub>12</sub> (mg)	1,31	0,17
Niacin (tương đương) (mg)	5,5	0,71
Pantothenic Acid (mg)	2365	304
Folic Acid (mg)	79	10
Biotin (mg)	23	3
Cholin (mg)	84	11
Khoáng chất (g)	2,,9	0,4
Natri (mg)	126	16
Kali (mg)	552	71

Clo (mg)	342	44
Canxi (mg)	410	53
Phospho (mg)	221	28
Magiê (mg)	32	4
Sắt (mg)	9,5	1,2
Kẽm (mg)	3,94	0,51
Mangan (mg)	26	3
Đồng (mg)	473	61
Iốt (mg)	32	4
Selen (mg)	12	1,54
Nucleotid (tương đương) (mg)	56	7,2

## **CHỈ ĐỊNH**

Similac Advance là công thức dinh dưỡng cho trẻ nhũ nhi khi không bú được sữa mẹ.

Similac Advance bổ sung nucleotide với hàm lượng và tỉ lệ tương đương với tổng toàn bộ nucleotide (TPAN™) trong sữa mẹ. TPAN™ giúp gia tăng hàm lượng kháng thể trong sự đáp ứng miễn dịch của bé.

Similac Advance chứa 100% hỗn hợp dầu thực vật, không chứa dầu cọ, giúp sự hấp thu canxi tốt hơn và hỗ trợ sự phát triển tâm thần vận động của bé.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Cần trọng :**

Không dùng lò vi sóng để pha hay hâm nóng sữa vì có thể làm hỏng sữa. Dùng nhiều lần lượng sữa pha không đúng cách có thể gây hại.

### **Ghi chú :**

Chỉ sử dụng sản phẩm này theo chỉ dẫn của cán bộ y tế. Pha chế đúng theo hướng dẫn. Cho trẻ ăn bằng cốc, thìa hợp vệ sinh.

### **Chuẩn bị :**

Theo hướng dẫn của bác sĩ. Đun sôi nước trước khi dùng để pha sữa và làm theo hướng dẫn dưới đây. Chỉ dùng muỗng có sẵn trong hộp sữa để lường Similac Advance. Lượng sữa pha dư hơn một lần uống phải được bảo quản trong tủ lạnh và dùng trong vòng 48 giờ. Có thể cho bé

uống sữa đã pha trong tách, hoặc trộn với bột ngũ cốc hay các thức ăn đặc khác.

**Cách pha chuẩn :**

Một muỗng gạt ngang sữa bột Similac Advance pha với 60 ml nước (2 floz), hoặc 128,6 g bột trong mỗi lít nước ; 30 ml sữa cung cấp 20 kcal.

**Cách pha :**

- Rửa sạch dụng cụ pha sữa, bình sữa, núm vú và nắp đậy với xà phòng.
- Tráng lại với nước rồi đun sôi tất cả trong 5 phút.
- Chuẩn bị sạch nơi pha sữa.
- Dùng một nồi nhỏ đun sôi lượng nước dùng pha sữa, để hơi nguội.
- Cho chính xác lượng nước cần pha vào bình đã tiệt trùng.
- Múc sữa bột vào muỗng lường và dùng dao sạch gạt bằng.
- Mỗi muỗng Similac Advance pha với 60 ml nước trong bình.
- Đậy nắp núm vú lại, lắc cho tan đều.
- Thử nhiệt độ rồi cho bé bú. Đổ bỏ phần sữa còn thừa.

**BẢO QUẢN**

Lượng sữa bột trong hộp có thể pha được 3 lít sữa. Bảo quản hộp chưa sử dụng ở nhiệt độ phòng. Khi đã mở nắp, sữa bột phải được sử dụng trong 3 tuần. Đậy hộp và bảo quản nơi khô mát (không cất trong tủ lạnh).

**474. SINECOD**

**OVARTIS**

xirô 7,5 mg/5 ml : chai 200 ml.

thuốc giọt 5 mg/ml : chai 20 ml.

viên bao 50 mg : hộp 1 vỉ 10 viên.

**THÀNH PHẦN**

cho 10 ml xirô	
Butamirate citrate	15 mg

cho 1 ml thuốc giọt	
---------------------	--

Butamirate citrate	5 mg
--------------------	------

cho 1 viên	
Butamirate citrate	50 mg

### **DƯỢC LỰC**

Sinecod có hoạt chất chính là butamirate citrate, là thuốc chống ho có tác động trên thần kinh trung ương, không thuộc nhóm hóa học hoặc dược lý của các alcaloide của opium. Ngoài tác động chống ho đã được khẳng định, người ta cũng ghi nhận khuynh hướng làm giảm sức cản đường hô hấp, biểu hiện qua việc cải thiện các chỉ số khí dung.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, butamirate được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn. Nồng độ tối đa trong huyết tương của chất chuyển hóa chính, acide phényl-2 butyrique, là 6,4 mg/ml sau khi dùng 150 mg butamirate citrate dưới dạng xirô, và 1,4 mg/ml sau khi uống viên 50 mg. Các giá trị này đạt được sau khoảng 1,5 giờ với dạng xirô và 9 giờ với dạng viên. Thời gian bán thải tương ứng khoảng 6 giờ và 13 giờ sau khi dùng dạng xirô và dạng viên. Khi dùng các liều lặp đi lặp lại, nồng độ trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều dùng, và không ghi nhận có hiện tượng tích lũy thuốc.

Sự thủy phân butamirate, chủ yếu thành acide phényl-2 butyrique và thành diéthylaminoéthoxyéthanol, được bắt đầu trong huyết tương. Hai chất chuyển hóa này cũng có tác dụng chống ho, và cũng như butamirate, liên kết mạnh với protéine huyết tương (khoảng 95%). Acide phényl-2 butyrique được chuyển hóa một phần bằng cách hydroxyl hóa vị trí para. Ba chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, chủ yếu ở dạng gắn kết với acid glucuronic.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ho cấp tính do nhiều nguyên nhân khác nhau. Làm dịu ho trước và sau phẫu thuật khi có phẫu thuật và soi phế quản. Ho gà.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với hoạt chất chính của thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc không gây độc tính cho bào thai, tuy nhiên còn thiếu khảo sát trên người, do đó tránh dùng Sinecod trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Trong thời

gian còn lại của thai kỳ, có thể dùng Sinecod khi có chỉ định của bác sĩ.

Không biết hoạt chất của thuốc có được bài tiết qua sữa mẹ hay không, vì vậy chỉ dùng thuốc sau khi đã cân nhắc giữa lợi và hại.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một vài trường hợp bị ngoại ban, buồn nôn, tiêu chảy hoặc chóng mặt được ghi nhận (tỷ lệ khoảng 1%). Các dấu hiệu này tự biến mất sau khi giảm liều hoặc ngưng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

nDạng giọt cho trẻ em :

**từ 2 tháng tuổi đến 1 tuổi** : 10 giọt/lần x 4 lần/ngày ;

**từ 1 đến 3 tuổi** : 15 giọt/lần x 4 lần/ngày ;

**trên 3 tuổi** : 25 giọt/lần x 4 lần/ngày.

nXirô :

**Trẻ em từ 3 đến 6 tuổi** : 5 ml, 3 lần/ngày ;

**từ 6 đến 12 tuổi** : 10 ml, 3 lần/ngày ;

**trên 12 tuổi** : 15 ml, 3 lần/ngày.

**Người lớn** : 15 ml, 4 lần/ngày.

Sử dụng muỗng lường có kèm theo với chai thuốc.

nDạng viên :

**Trẻ em trên 12 tuổi** : 1 hoặc 2 viên/ngày ;

**Người lớn** : 2 hoặc 3 viên/ngày, uống thuốc cách nhau 8-12 giờ (nuốt thuốc không nhai).

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều Sinecod có thể gây : ngủ li bì, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất thăng bằng và hạ huyết áp. Các biện pháp điều trị bao gồm : than hoạt tính, thuốc nhuận trường thuộc nhóm muối và dùng các biện pháp hỗ trợ tim và hô hấp thông thường.

## **475. SIRDALUD**

NOVARTIS

Viên nén để bẻ 2 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tizanidine chlorhydrate	2 mg

### **DƯỢC LỰC**

Sirdalud là thuốc dẫn cơ tác động tại hệ thần kinh trung ương. Vị trí tác dụng chủ yếu tại tủy sống, kích thích thụ thể  $\alpha_2$  tại vùng tiền synape, ức chế phóng thích các acid amin có vai trò kích

thích thụ thể N-methyl-D-aspartate. Ước chế dẫn truyền thần kinh đa tiếp hợp tại tủy sống, là đường dẫn truyền làm tăng trương lực cơ, do đó thuốc có tác dụng ức chế và làm giảm trương lực cơ. Ngoài ra, Sirdalud cũng có tác dụng giảm đau trung ương vừa phải.

Sirdalud hữu hiệu trong trường hợp cơ bị co thắt gây đau cấp tính cũng như trên sự co cứng mãn tính có nguồn gốc não và tủy sống. Sirdalud làm giảm sự đề kháng các động tác thụ động, làm dịu cơn co giật và chứng giật rung và cải thiện các động tác chủ động của cơ bắp.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống thuốc, Sirdalud được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn. Đỉnh hấp thu trong huyết tương đạt được sau 1 giờ. Độ khả dụng sinh học là 34%. Thể tích phân phối đạt được sau tiêm tĩnh mạch là 2,6 l/kg. Dược động học không bị ảnh hưởng bởi tuổi. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Các chất chuyển hóa hầu như không có hoạt tính. Phần hoạt chất không bị biến đổi cũng như các chất chuyển hóa được đào thải phần lớn theo nước tiểu (khoảng 70% dưới dạng đã chuyển hóa, chỉ có 2,7% dưới dạng không đổi). Thời gian bán hủy từ 2 đến 4 giờ. Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương thấp (30%). Thức ăn không ảnh hưởng đến dược động học của Sirdalud.

### **CHỈ ĐỊNH**

Co thắt cơ gây đau :

- trong các rối loạn cân bằng và chức năng ở vùng cột sống (hội chứng ở cổ hoặc ở thắt lưng, như chứng vẹo cổ hoặc chứng đau lưng) ;
- sau phẫu thuật, như phẫu thuật thoát vị đĩa sống hoặc viêm xương khớp ở háng.

Tình trạng co cứng do thần kinh : bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tủy sống mãn tính, bệnh thoái hóa cột sống, tai biến mạch máu não và liệt não.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với thuốc, suy gan nặng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do đã có trường hợp suy gan khi dùng tizanidine với liều 12 mg, khuyến cáo theo dõi chức năng gan trong 4 tháng đầu ở bệnh nhân sử dụng liều  $\geq 12$  mg, và khi bệnh nhân có triệu chứng gợi ý suy chức năng gan như buồn nôn, chán ăn, mệt mỏi. Ngưng thuốc khi SGOT và SGPT cao gấp 3 lần bình thường.

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine  $< 25$  ml/phút), nên dùng liều khởi đầu 2 mg/ngày. Tăng liều dần từ từ tùy theo dung nạp và hiệu quả. Nếu có cải thiện, nên dùng 1 lần 1 ngày trước khi tăng lên vài lần 1 ngày.

Những bệnh nhân cảm thấy buồn ngủ khi bắt đầu dùng thuốc không được làm các việc đòi hỏi phải tỉnh táo như lái xe, hoặc vận hành máy.

Kinh nghiệm sử dụng Sirdalud cho trẻ em còn giới hạn.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Sirdalud không gây quái thai trên súc vật. Tuy nhiên, tính an toàn khi sử dụng cho phụ nữ mang

thai còn chưa được khẳng định không nên dùng.

Sự hiểu biết về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ hiện nay còn hạn chế.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nếu dùng đồng thời với thuốc hạ huyết áp hoặc thuốc lợi tiểu, đôi khi có thể làm tụt huyết áp và chậm nhịp tim.

Rượu và thuốc an thần có thể làm tăng tác dụng an thần của Sirdalud.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nếu dùng theo liều khuyến cáo để điều trị chứng co thắt cơ gây đau thì rất hiếm gặp các tác dụng phụ và nếu xảy ra thì chỉ nhẹ và thoáng qua, bao gồm buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, khô miệng và hạ nhẹ huyết áp. Hiếm gặp : nôn, rối loạn tiêu hóa, tăng transaminase thoáng qua.

Ở liều cao hơn liều khuyến cáo trong điều trị chứng giật rung, các tác dụng phụ kể trên xảy ra thường hơn và có thể nặng. Tuy nhiên hiếm khi cần phải ngưng điều trị. Đôi khi có thể bị tụt huyết áp và chậm nhịp tim. Hiếm : yếu cơ, buồn ngủ, rối loạn giấc ngủ, ảo giác. Rất hiếm : viêm gan cấp.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Làm dịu chứng co thắt cơ gây đau :

Mỗi lần 1-2 viên, 3 lần/ngày. Trường hợp nặng có thể uống thêm 1 hoặc 2 viên trước lúc đi ngủ tối.

Điều trị chứng co cứng, hậu quả của những rối loạn thần kinh :

Liều khởi đầu không vượt quá 3 viên/ngày, chia làm hai hoặc 3 lần ; sau đó mỗi nửa tuần hoặc 1 tuần tăng lên 1 hoặc 2 viên. Tác dụng điều trị tối ưu thường được ghi nhận với liều hàng ngày từ 6 đến 12 viên, chia làm 3 hoặc 4 lần. Không được vượt quá 18 viên (36 mg)/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Vài ca được báo cáo, hồi phục hoàn toàn kể cả trường hợp bệnh nhân uống 400 mg.

Triệu chứng : nôn, mửa, hạ huyết áp, chóng mặt, hẹp đồng tử, suy hô hấp, hôn mê.

Điều trị : rửa ruột, sau đó dùng than hoạt tính và tăng bài niệu ; trợ hô hấp và tim mạch. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

## **476. SKENAN LP**

### **UPSA**

viên nang phóng thích chậm 10 mg : hộp 14 viên - Bảng nghiên.

viên nang phóng thích chậm 30 mg : hộp 14 viên - Bảng nghiên.

viên nang phóng thích chậm 60 mg : hộp 14 viên - Bảng nghiên.

viên nang phóng thích chậm 100 mg : hộp 14 viên - Bảng nghiệm.

viên nang phóng thích chậm 200 mg : hộp 28 viên - Bảng nghiệm.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Morphine sulfate	10 mg

cho 1 viên	
Morphine sulfate	30 mg

cho 1 viên	
Morphine sulfate	60 mg

cho 1 viên	
Morphine sulfate	100 mg

cho 1 viên	
Morphine sulfate	200 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc giảm đau loại opium (N : hệ thần kinh trung ương).

Tác động trên hệ thần kinh trung ương :

Morphine có tác động giảm đau phụ thuộc vào liều. Nó có thể tác động trên hành vi tâm thần - vận động và gây trầm dịu hay kích thích, tùy thuộc vào liều dùng và cơ địa. Ngay ở liều điều trị, morphine có tác động ức chế các trung khu hô hấp và ho. Hiệu lực ức chế hô hấp của morphine giảm khi dùng kéo dài. Morphine cũng có đặc tính gây nôn do tác động lên trung khu gây nôn, có thể trên trung khu ốc tai - tiền đình và lên phản xạ gây ói mửa. Ngoài ra, morphine còn gây co đồng tử nguồn gốc thần kinh trung ương.

Tác động lên cơ trơn :



Morphine làm giảm trương lực và nhu động của các sợi cơ dọc và làm tăng trương lực của các sợi cơ vòng, gây tăng co thắt ở các cơ thắt (môn vị, van hồi - manh tràng, cơ thắt hậu môn, cơ thắt Oddi, cơ thắt bàng quang).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dạng tác động kéo dài cho phép dùng liều uống mỗi ngày hai lần.

Hấp thu :

Morphine đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau khi uống từ 2 đến 4 giờ.

Chuyển hóa khi qua gan lần đầu trên 50%.

Sinh khả dụng của dạng uống vào khoảng 50% so với dạng tiêm dưới da, và vào khoảng 30% so với dạng tiêm tĩnh mạch.

Phân phối :

Sau khi hấp thu, morphine có tỉ lệ gắn kết với protein huyết tương vào khoảng 30%.

Chuyển hóa :

Morphine được chuyển hóa nhiều thành dẫn xuất liên hợp glucuronide, sau đó phải qua chu trình gan - ruột. Dẫn xuất 6-glucuronide là chất chuyển hóa có hiệu lực mạnh gấp 50 lần so với morphine. Morphine cũng bị chuyển hóa bằng phản ứng loại gốc methyl, cho một dẫn xuất khác là normorphine.

Đào thải :

Dẫn xuất liên hợp glucuronide được đào thải chủ yếu qua đường tiểu, theo hai cơ chế thanh lọc ở cầu thận và đào thải ở ống thận.

Đào thải qua phân thấp (< 10%).

### **CHỈ ĐỊNH**

Đau nhiều, dai dẳng hay bất trị sau khi đã dùng các thuốc giảm đau khác, nhất là đau do ung thư.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Suy hô hấp mất bù.
- Trẻ em dưới 6 tháng tuổi (đối với dạng có tác động kéo dài).
- Suy gan nặng.
- Buprénorphine, nalbuphine và pentazocine (xem Tương tác thuốc).
- Phụ nữ cho con bú (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Chú ý đề phòng :**

Dạng tác động kéo dài không dùng trong điều trị cấp cứu.

Tăng liều, ngay cả khi đã dùng ở liều cao, thường không làm tăng tiến trình gây nghiện thuốc. Nếu cần tăng cường điều trị hay dùng liều lặp lại, cần thường xuyên đánh giá lại tình trạng của bệnh nhân, và phải thật sự do nhu cầu dùng thuốc giảm đau, chứ không phải là do tình trạng nghiện thuốc.

Trường hợp điều trị kéo dài, nếu ngưng thuốc đột ngột sẽ gây hội chứng cai thuốc, bao gồm các triệu chứng như lo âu, bồn chồn, ớn lạnh, giãn đồng tử, nóng bừng, toát mồ hôi, chảy nước mắt, chảy nước mũi, buồn nôn, nôn, co rút cơ ở vùng bụng, tiêu chảy, đau khớp. Để tránh tình trạng này, cần phải giảm liều từ từ.

Morphine là một chất gây nghiện do đó có thể dẫn đến tình trạng sử dụng sai lệch do gây lệ thuộc về thể chất và tinh thần, gây nghiện sau một thời gian dùng thuốc kéo dài.

Tuy nhiên khi có nhu cầu thật sự để điều giảm giảm đau, morphine vẫn có thể được kê toa.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Sử dụng morphine thận trọng trong những trường hợp sau :

- Suy thận : morphine được đào thải qua thận dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính, do đó nên bắt đầu bằng liều thấp, sau đó điều chỉnh liều và tần số sử dụng tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

- Khi nguyên nhân gây đau được điều trị đồng thời : điều chỉnh liều của morphine tùy theo kết quả của việc điều trị nguyên nhân gây đau.

- Suy hô hấp : cần đặc biệt theo dõi nhịp thở. Ngủ li bì là một dấu hiệu dự báo tình trạng mất bù.

Cần phải giảm liều morphine khi có nhiều thuốc giảm đau khác được kê toa đồng thời, vì dễ gây suy hô hấp đột ngột.

- Người già : do có nhạy cảm đặc biệt với các tác dụng ngoại ý trên thần kinh trung ương (lú lẫn) hoặc trên đường tiêu hóa, kết hợp với việc chức năng thận bị giảm, cần phải thận trọng khi chỉ định morphine, nhất là nên giảm liều khởi đầu còn phân nửa.

Kê toa đồng thời với những thuốc khác, nhất là các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, làm tăng khả năng xuất hiện các tác dụng ngoại ý như lú lẫn hay táo bón.

Người già thường có các bệnh lý ở tuyến tiền liệt, do đó dễ có nguy cơ bị bí tiểu.

Không cần phải hạn chế sử dụng morphine ở người già một khi đã tôn trọng các điểm thận trọng khi sử dụng cho đối tượng này.

- Táo bón : cần phải chắc chắn rằng bệnh nhân không bị hội chứng tắc ruột trước khi tiến hành điều trị.

- Tăng áp lực nội sọ : trường hợp bị tăng áp lực nội sọ, phải thận trọng khi sử dụng morphine.

- Vận động viên thể thao : dùng morphine có thể cho kết quả dương tính xét nghiệm tìm chất kích thích.

**Lái xe và vận hành máy :** Do morphine làm giảm sự tập trung và cảnh giác, cần thông báo cho người phải lái tàu xe hay vận hành máy móc về nguy cơ này khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu thực hiện trên động vật không cho thấy morphine có tác động gây quái thai.

Trên lâm sàng, khảo sát trên một số khá nhiều phụ nữ có thai không cho thấy morphine có tác

động gây dị dạng hay độc phôi nào đặc biệt.

Trong giai đoạn cuối của thai kỳ, dùng liều cao, ngay cả khi chỉ dùng ngắn hạn, có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Trong 3 tháng cuối thai kỳ, nếu người mẹ dùng morphine dài hạn, dù với bất kỳ liều lượng như thế nào, cũng đều có thể gây ra hội chứng cai thuốc cho trẻ sơ sinh, với các triệu chứng như vật vã, nôn, co giật và tăng khả năng tử vong.

Tóm lại, trong những điều kiện sử dụng bình thường, có thể kê toa morphine cho phụ nữ đang mang thai nếu cần.

Trong giai đoạn cuối của thai kỳ, nếu có dùng morphine liều cao ngắn hạn, hay điều trị mạn tính, thậm chí ở người đã bị nghiện morphine, cần phải tăng cường theo dõi trẻ trong giai đoạn chu sinh nhằm tránh nguy cơ trẻ bị suy hô hấp hay bị hội chứng cai thuốc.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Do morphine qua được sữa mẹ, không được cho con bú trong thời gian điều trị.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Các chất chủ vận - đối kháng của morphine (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : làm giảm tác dụng giảm đau do cạnh tranh thụ thể, với nguy cơ gây hội chứng cai thuốc.

Không nên phối hợp :

- Alcohol : cồn làm tăng tác dụng gây trầm địu của morphine. Việc giảm tập trung và cảnh giác có thể gây nguy hiểm khi lái tàu xe hay vận hành máy móc. Tránh dùng các thức uống và thuốc có chất cồn trong thời gian điều trị với morphine.

Một số phối hợp cần lưu ý :

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác : các dẫn xuất morphine khác (giảm đau và trị ho), thuốc chống trầm cảm gây trầm địu, kháng histamine H<sub>1</sub> gây trầm địu, nhóm barbiturate, nhóm benzodiazépines, thuốc giải lo âu không thuộc nhóm benzodiazépines, thuốc an thần kinh, clonidine và các thuốc cùng nhóm : tăng ức chế thần kinh trung ương (gây trầm địu và ức chế hô hấp) có thể gây hậu quả nghiêm trọng, nhất là khi dùng thuốc khi đang lái tàu xe hay vận hành máy móc.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý thường gặp khi dùng ở liều thông thường gồm buồn ngủ, lẫn lộn, buồn nôn, nôn, táo bón. Các triệu chứng đầu tiên thường chỉ thoáng qua nhưng nếu dai dẳng thì phải tìm hiểu nguyên nhân. Ngược lại, triệu chứng táo bón thì vẫn kéo dài nếu duy trì điều trị. Các triệu chứng này chắc chắn sẽ xảy ra và phải được dự đoán trước nhằm tối ưu hóa việc điều trị, nhất là đối với triệu chứng táo bón. Thường có thể dùng các liệu pháp điều chỉnh.

Ngoài ra, có thể ghi nhận một số tác dụng ngoại ý khác :

- trầm địu, kích động, ác mộng, thường xảy ra ở người già, đôi khi gây ảo giác ;
- ức chế hô hấp ;

- tăng áp lực nội sọ, cần phải được điều trị trong thời gian đầu ;
- bí tiểu nếu bệnh nhân bị adenom tuyến tiền liệt hay hẹp niệu quản.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

#### **Liều lượng :**

Liều khởi đầu :

- Người lớn : thông thường, liều khởi đầu là 60 mg/ngày.
- Trẻ em : liều khởi đầu là 1 mg/kg/ngày.
- Bệnh nhân bị suy thận : cân nhắc giảm liều tùy theo chức năng thận và nhu cầu của bệnh nhân.

Chỉnh liều :

Cân nhắc chỉnh liều khi liều được chỉ định trước đó tỏ ra không hiệu quả.

- Đánh giá :

Không nên để trễ quá 24-48 giờ khi một nấc liều tỏ ra không hiệu quả. Trên thực tế, vào thời gian đầu điều trị, nên đánh giá tình trạng của bệnh nhân mỗi ngày.

- Tăng liều :

Nếu không kiểm soát được chứng đau, nên tăng liều morphine khoảng 50%. Trong quá trình chỉnh liều, không có giới hạn trên của liều morphine nếu có thể kiểm soát được các tác dụng ngoại ý.

- Tương quan giữa các đường sử dụng khác nhau :

Liều dùng thay đổi tùy theo đường sử dụng.

So với đường uống, liều khi dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch phải giảm 2/3 và giảm 1/2 nếu dùng đường tiêm dưới da.

Khi chuyển từ đường sử dụng này sang đường sử dụng khác phải lưu ý đến hệ số chuyển đổi nêu trên nhằm duy trì cùng một lượng sinh khả dụng của morphine trong cơ thể.

Nếu chuyển từ morphine uống có tác dụng nhanh sang dạng uống có tác dụng kéo dài, liều hàng ngày của morphine không thay đổi.

#### **Cách dùng :**

Với dạng giải phóng kéo dài, liều hàng ngày phải chia làm 2 lần, thường cách đều nhau mỗi 12 giờ.

Trường hợp bệnh nhân không thể nuốt được viên nang, phần thuốc trong viên có thể được cho vào thức ăn sệt (thức ăn nghiền, mứt, sữa chua) hoặc cho vào ống thông dạ dày hay lỗ mở dạ dày qua da có đường kính trên 16 F.G, có đầu xa được mở hay có những lỗ bên cạnh. Ống thông được rửa với 30-50 ml nước là đủ.

#### **QUÁ LIỀU**

Triệu chứng :

Ngủ li bì là một dấu hiệu báo trước của suy hô hấp.

Co đồng tử quá mức, hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, hôn mê cũng được ghi nhận.

Xử lý :

- Hỗ trợ tăng thông khí trước khi chuyển đến bệnh viện chuyên khoa để hồi sức tim mạch và hô hấp.
- Điều trị chuyên biệt : tiêm naloxone, tăng cường theo dõi cho đến khi hết các triệu chứng ngộ độc.

## 477. SMECTA

BEAUFOUR IPSEN

Bột pha hỗn dịch uống và thực trực tràng : hộp 30 gói, hộp 60 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói	
Smectite intergrade bản chất beidellitique	3 g
(Glucose monohydrate)	(0,749 g)
(Saccharine sodique)	(0,007 g)
(Vanilline)	(0,004 g)

### DƯỢC LỰC

Với cấu trúc từng lớp và độ nhầy cao, Smecta có khả năng bao phủ niêm mạc tiêu hóa rất lớn. Smecta tương tác với glycoprotein của chất nhầy làm tăng sức chịu đựng của lớp gel dính trên niêm mạc khi bị tấn công. Nhờ tác động trên hàng rào niêm mạc tiêu hóa và khả năng bám cao nên Smecta bảo vệ được niêm mạc tiêu hóa. Smecta không cản quang, không nhuộm màu phân, và với liều lượng thông dụng, Smecta không làm thay đổi thời gian vận chuyển sinh lý của ruột.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Smecta không được hấp thu và thải ra theo đường tiêu hóa.

### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng đau của bệnh thực quản-dạ dày-tá tràng và đại tràng.
- Tiêu chảy cấp và mãn tính ở trẻ con và người lớn.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Phải bù nước nếu cần (bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch) tùy theo tuổi, cơ địa bệnh nhân và tầm quan trọng của tiêu chảy.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tính chất hấp phụ của Smecta có thể thay đổi thời gian và (hoặc) sự hấp thu của thuốc khác, do đó nên uống cách khoảng với Smecta.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây ra hoặc làm tăng táo bón nhưng rất hiếm, điều trị vẫn có thể tiếp tục với liều lượng giảm.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Trẻ con :**

- dưới 1 tuổi : 1 gói/ngày.
- 1 đến 2 tuổi : 1-2 gói/ngày.
- trên 2 tuổi : 2-3 gói/ngày.

Thuốc có thể hòa trong bình nước (50 ml) chia trong ngày hoặc trộn đều trong thức ăn sệt.

**Người lớn :** trung bình, 3 gói/ngày, hòa trong nửa ly nước.

Thông thường nếu tiêu chảy cấp tính, liều lượng có thể tăng gấp đôi khi khởi đầu điều trị.

#### **Nên sử dụng :**

- Sau bữa ăn ở viêm thực quản.
- Xa bữa ăn ở các bệnh khác.

Thụt rửa giữ lại : 1 đến 3 lần thụt rửa/ngày, mỗi lần hòa 1 đến 3 gói trong 50 đến 100 ml nước ấm

## **478. SOLMUX BRONCHO - SOLMUX PEDIATRIC**

UNITED LABORATORIES

Solmux Broncho :

Viên nang : vỉ 4 viên, hộp 25 vỉ.

Hỗn dịch uống : chai 30 ml, 60 ml, 120 ml.

Solmux Pediatric :

Hỗn dịch uống dùng cho trẻ em 200 mg/5 ml : chai 30 , 60 ml.

### **THÀNH PHẦN**

Solmux Broncho :

cho 1 viên	
------------	--

Carbocystéine	500 mg
Salbutamol	2 mg

cho 5 ml hỗn dịch	
Carbocystéine	500 mg
Salbutamol	2 mg

Solmux Pediatric :

cho 5 ml hỗn dịch	
Carbocystéine	200 mg

## DƯỢC LỰC

### Solmux Broncho :

Carbocystéine là dẫn xuất của một acide amine, cystéine, trong đó nhóm sulfohydryl bị khóa bởi gốc acide carboxylique. Carbocystéine bẻ gãy các cầu nối disulfure bắc ngang các chuỗi peptide của mucine (mạng lưới cầu nối này tạo nên độ nhớt của dịch tiết phế quản).

Carbocystéine cũng thay đổi sự chuyển hóa của tế bào tiết chất nhầy bằng cách hoạt hóa men sialyltransferase và ức chế men neuraminidase, tiết ra nhiều glycopeptide ít nhầy nhớt hơn trong khi giảm các thành phần nhiều nhầy nhớt (glycopeptide trung tính và acide mucine yếu).

Salbutamol là một chất chủ vận beta. Kích thích adenylcyclase, men này xúc tác chuyển hóa AMP vòng từ ATP. Vì vậy, AMP vòng được tạo thành làm trung gian các đáp ứng của tế bào như giãn cơ trơn phế quản. Salbutamol có ái lực đối với các thụ thể beta-adrenergic, hiện diện rất nhiều trong đường hô hấp. Salbutamol tác động trên những thụ thể này ưu thế hơn so với isoproterenol.

### Solmux Pediatric :

Hỗn dịch Solmux Pediatric là một chế phẩm làm loãng chất tiết niêm mạc đặc biệt dùng cho các bệnh đường hô hấp của trẻ em đi kèm với sự xuất tiết ở phế quản quá độ và dính chắc.

Là một chế phẩm làm loãng đàm, hỗn dịch Solmux Pediatric giúp cơn ho được cải thiện bốn ngày sớm hơn so với bromhexine. Là một chất phân giải chất nhầy trực tiếp, hỗn dịch Solmux Pediatric có cơ chế tác động khác biệt hoàn toàn so với những chất long đàm khác. Solmux không bắt đường hô hấp gánh thêm một khối lượng chất long đàm trước khi làm lỏng và hóa lỏng chất nhầy đặc, dai và kích ứng như một số chất long đàm khác.

Hỗn dịch Solmux Pediatric làm thay đổi cấu trúc sợi của chất nhầy theo cơ chế làm tiêu chất nhầy bằng hai cách : làm giảm lực liên kết ion giúp các đại phân tử polysaccharide kết hợp lại với nhau và làm gãy liên kết disulfure là mối liên kết chéo giữa các chuỗi peptide của mucine. Hỗn dịch Solmux Pediatric còn làm gia tăng sự tổng hợp các sialomucine (một thể chất nhầy có độ nhớt kém hơn) qua sự hoạt hóa men sialyl transférase đồng thời làm giảm bớt sự tổng hợp fucomucine và acide neuraminique là các chất góp phần làm tăng độ nhớt của đàm.

Hỗn dịch Solmux Pediatric là một tác nhân cung cấp nước cho chất nhầy cho phép khạc đàm dễ dàng hơn rất nhiều. Thêm vào đó, hỗn dịch Solmux Pediatric đậm đặc hơn làm cho việc phân liều dễ dàng hơn và tính được chính xác thời gian điều trị. Do đó, hỗn dịch Solmux Pediatric cải thiện tốt thể tích thông khí đưa đến giải quyết các quá trình viêm của màng nhầy phế quản và làm giảm ho do hô hấp dễ dàng hơn.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Carbocystéine được hấp thu tốt và nhanh chóng sau khi sử dụng bằng đường uống. Sau khi uống 1,5 g carbocystéine, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 13-16 mg/l đạt được trong 1-2 giờ. Thời gian bán hủy trong huyết tương là 1,5 đến 2 giờ. Carbocystéine xuyên tốt qua mô phổi và niêm dịch đường hô hấp, và có tác động tại chỗ. Carbocystéine chuyển hóa qua các giai đoạn acetyl hóa, decarboxyl hóa, và sulfoxid hóa. Phần lớn thuốc bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Tương tự, salbutamol hấp thu tốt qua đường tiêu hóa đến 80% lượng salbutamol được đánh dấu phóng xạ hiện diện trong nước tiểu trong vòng 24 giờ và 85% trong 72 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 10-17 mg/l đạt được 2-3 giờ sau khi sử dụng liều 4 mg. Thời gian bán hủy trong huyết tương thay đổi từ 3-5 giờ với khoảng 50% lượng salbutamol được đánh dấu phóng xạ hiện diện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp, khoảng phân nửa lượng này bài tiết dưới dạng không đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

#### **Solmux Broncho :**

Giảm ho, khó thở có nhiều đàm nhầy thường đi kèm trong các rối loạn hô hấp như viêm phế quản cấp và mãn tính, hen phế quản và giãn phế quản.

#### **Solmux Pediatric :**

Giảm ho trong viêm phế quản cấp, mãn tính, suyễn, giãn phế quản và khí phế thủng.

Ho do viêm xoang và do viêm tai giữa.

Bệnh hô hấp đi kèm theo tăng tiết dịch phế quản.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, bệnh não, bệnh gan và bệnh nhân có tiền sử loét đường tiêu hóa.

Nên theo dõi cẩn thận khi dùng cho trẻ em.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**



Khi sử dụng đồng thời, carbocystéine tăng sự hấp thu của amoxicilline sodium. Nếu trước đó điều trị bằng cimetidine sẽ làm giảm thải trừ carbocystéine sulfoxid trong nước tiểu. Khi sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu có thể gia tăng sự hạ kali máu nếu dùng liều lớn salbutamol. Các tác dụng của thuốc bị ức chế bởi các thuốc chẹn beta.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khó chịu đường tiêu hóa, kích thích hệ thần kinh trung ương.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Solmux Broncho :**

**Người lớn :** mỗi lần uống 1 đến 2 muỗng café hỗn dịch hoặc 1 đến 2 viên, ngày 3 hay 4 lần.

#### **Trẻ em :**

**từ 7 đến 12 tuổi :** mỗi lần uống 1/2 đến 1 muỗng café hỗn dịch, ngày 3 hay 4 lần.

**từ 2 đến 6 tuổi :** theo sự hướng dẫn của Bác sĩ.

#### **Solmux Pediatric :**

Uống thuốc 3 lần/ngày :

#### **Trẻ em :**

**từ 1 đến 3 tuổi :** mỗi lần 2,5 ml ;

**từ 4 đến 7 tuổi :** mỗi lần 5 ml ;

**từ 8 đến 12 tuổi :** mỗi lần 7,5 ml.

**Trẻ dưới 1 tuổi :** 0,5 ml/kg thể trọng/ngày, chia làm nhiều lần bằng nhau.

**Người lớn :** mỗi lần 12,5 ml.

## **479. SORBITOL DELALANDE**

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

bột pha dung dịch uống 5 g : hộp 20 gói.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 gói	
Sorbitol	5 g

### **DƯỢC LỰC**

- Thuốc nhuận trường thẩm thấu.
- Thuốc có tác động hướng gan-mật.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, sorbitol được chuyển hóa thành fructose nhờ vào men sorbitol-deshydrogenase,

sau đó chuyển thành glucose.

Một tỷ lệ rất nhỏ sorbitol không bị chuyển hóa được đào thải qua thận, phần còn lại qua đường hô hấp dưới dạng CO<sub>2</sub>.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng táo bón.

Điều trị triệu chứng các rối loạn khó tiêu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh kết tràng thực thể (viêm loét trực - kết tràng, bệnh Crohn).

Hội chứng tắc hay bán tắc, hội chứng đau bụng không rõ nguyên nhân.

Không dung nạp fructose (bệnh chuyển hóa rất hiếm gặp).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không dùng dài hạn thuốc nhuận tràng. Dùng thuốc trong chứng táo bón chỉ là một hỗ trợ trong điều trị bằng chế độ vệ sinh và ăn uống :

- ăn thức ăn giàu chất xơ thực vật và uống nhiều nước,
- khuyên bệnh nhân nên tập thể dục và tập thói quen đi cầu.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không dùng trong trường hợp tắc mật.

Đối với người bệnh kết tràng, tránh dùng lúc đói và nên giảm liều.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Kayexalate (đường uống và đặt hậu môn) : có nguy cơ gây hoại tử kết tràng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây tiêu chảy và đau bụng, đặc biệt ở bệnh nhân bị bệnh kết tràng chức năng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị ngắn hạn.

Điều trị triệu chứng các rối loạn khó tiêu :

Người lớn : 1-3 gói/ngày, pha trong nửa ly nước, uống trước các bữa ăn hoặc lúc có các rối loạn.

Phụ nữ chứng táo bón :

Người lớn : 1 gói, uống vào buổi sáng lúc đói.

Trẻ em : nửa liều người lớn.

## **480. SPASFON**

LAFON

c/o GALIEN

dung dịch tiêm bắp, tĩnh mạch : ống 4 ml, hộp 6 ống.

viên bao : hộp 30 viên.

tọa dược : hộp 10 viên.

bột đông khô đường uống : hộp 10 viên.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Phloroglucinol hydrate	40 mg
Triméthylphloroglucinol	40 mg

cho 1 viên bao	
Phloroglucinol hydrate	80 mg
Triméthylphloroglucinol	80 mg
(Lactose)	
(Saccharose)	

cho 1 tọa dược	
Phloroglucinol hydrate	150 mg
Triméthylphloroglucinol	150 mg

cho 1 viên lyoc (ngậm tan)	
Phloroglucinol hydrate	80 mg

#### DƯỢC LỰC

Thuốc chống co thắt hướng cơ.

Phloroglucinol có tác dụng ly giải co thắt trên sợi cơ trơn và làm dịu cơn đau.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng các biểu hiện đau do rối loạn chức năng của ống tiêu hóa và đường dẫn

mật.

Điều trị biểu hiện đau hoặc co thắt trong tiết niệu (đau quặn thận và đau niệu đạo).

Điều trị biểu hiện đau hoặc co thắt trong phụ khoa (đau kinh, đẻ khó, đau tử cung hậu sản).

Điều trị hỗ trợ những cơn co thắt trong thai kỳ, kèm theo việc nghỉ ngơi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên phối hợp phloroglucinol với các thuốc giảm đau mạnh như morphine và các dẫn xuất do các thuốc này có tác dụng gây co thắt.

### **LÚC CÓ THAI**

Các nghiên cứu thực hiện trên thú vật không cho thấy phloroglucinol có tác dụng gây quái thai. Trên lâm sàng, sử dụng tương đối rộng rãi phloroglucinol cho đến nay, không có trường hợp dị dạng nào được báo cáo. Tuy nhiên, còn cần phải làm thêm những nghiên cứu dịch tễ học để có kết luận chính xác.

Do đó, vì thận trọng, chỉ dùng phloroglucinol cho phụ nữ có thai khi thật sự cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Do thiếu số liệu, nên tránh dùng thuốc khi cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các phản ứng dị ứng rất hiếm khi xảy ra nhưng đôi khi nặng : phát ban, nổi mề đay, phù Quincke. Đặc biệt, khi sử dụng dung dịch tiêm để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây hạ huyết áp dẫn đến sốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng tiêm :

- Điều trị tấn công : 1-3 ống/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

- Điều trị duy trì : chuyển qua dùng dạng uống với liều 6 viên/ngày hoặc 3 viên tọa dược/ngày.

Dạng viên uống : 6 viên/ngày.

Dạng thuốc đặt (tọa dược) : 3 tọa dược/ngày.

Dạng lyoc (ngậm tan) :

- Người lớn : liều thông thường 2 viên/ngày, uống lúc có cơn đau, có thể lặp lại nếu còn co thắt nhiều.

Có thể hòa viên bột đông khô trong nước để uống hoặc ngậm dưới lưỡi sẽ cho tác dụng nhanh.

- Trẻ em : ngày 2 lần, mỗi lần 1 viên, hòa trong nước để uống.

## **481. SPASMAVERINE**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén 40 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Alvérine citrate tính theo dạng base	40 mg
(Lactose)	

### DƯỢC LỰC

Chống co thắt cơ trơn loại papavérine.

Là thuốc không có tác dụng kiểu atropine, Spasmavérine có thể sử dụng trong trường hợp tăng nhãn áp hoặc phì đại tuyến tiền liệt.

### CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng các biểu hiện đau do rối loạn chức năng đường tiêu hóa và đường mật.
- Điều trị các biểu hiện đau hay co thắt vùng tiết niệu - sinh dục (đau bụng kinh, đau khi sanh, đau quặn thận và đau đường niệu, dọa sẩy thai, sanh khó).

### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

**Phụ nữ có thai** : Nghiên cứu thực nghiệm trên súc vật chưa cho thấy tác dụng gây quái thai hoặc tác dụng độc hại đối với phôi thai. Ở người, đến nay chưa ghi nhận tác dụng độc hại nào.

**Cho con bú** : Khuyến không nên dùng, do chưa có công trình nghiên cứu.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn : uống thuốc với một ít nước, 1-3 viên/lần, 3 lần/ngày.

## 482. SPERSACET C

NOVARTIS OPHTHALMICS

thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Sulfacetamide sodium	100 mg

Chloramphenicol	5 mg
(Methylhydroxypropylcellulose)	
(Thiomersal)	(0.02 mg)

### DƯỢC LỰC

Cả hai thành phần hoạt chất của Spersacet C có tác dụng kìm khuẩn bằng cách can thiệp vào quá trình chuyển hoá của tế bào vi trùng. Chloramphenicol là kháng sinh có trọng lượng phân tử thấp, chủ yếu tan trong mỡ, và tác động trên vi khuẩn Gram dương, Gram âm, spirochaeta, salmonella, rickettsiae, và chlamydiae (tác nhân gây bệnh mắt hột). Cơ chế tác dụng là ức chế có chọn lọc sự tổng hợp protein của vi khuẩn.

Tính kháng thuốc đối với chloramphenicol không thay đổi đáng kể trong những năm gần đây. Các vi khuẩn sau có tính kháng một phần đối với chloramphenicol : Proteus (20-50% kháng), Serratia (30-70%), Klebsiella (60-70%), Enterobacter (20-50%), E. coli (20%), Staph. aureus (20-30%), Enterococci (30-35%), Streptococci (2%), Salmonella (4-9%), Haemophilus influenzae (0-1%), và Diplococci (0-1%). Chloramphenicol không hiệu quả đối với Pseudomonas, Mycobacterium, nấm, và Protozoa.

Sulfacetamide là chất đối kháng p-aminobenzoic acid (PAB) và ức chế quá trình tổng hợp acid folic ở tế bào vi trùng. Kháng sinh này không có tác dụng đối với Enterococci, Serratia, Providencia, và Pseudomonas.

Phối hợp chloramphenicol với sulfacetamide tạo nên phổ kháng khuẩn rộng hơn.

Thử nghiệm in vitro cho thấy chloramphenicol có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC90) như sau:

Mầm bệnh	MIC90 (mg/ml)
Vi khuẩn Gram +	
Staph. aureus	16
Staph. epidermidis	32
Strept. pneumoniae	4
Strept. pyogenes	32
Bac. anthracis	5 (13.5)
Vi khuẩn Gram -	

E. coli	> 128
Enterobacter	16
Klebsiella pneumoniae	> 128
Klebsiella spp.	4
Serratia marcescens	> 128
Shigella sonnei	4
Haemophilus influenzae	20
Pseudomonas	128

Thử nghiệm in vitro cho thấy sulfacetamide có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC90) như sau :

Các vi khuẩn nhạy cảm (MIC90 < 1-100 mg/ml) :

Staph. aureus

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Corynebacterium diphtheriae

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae và N. meningitidis

Các vi khuẩn nhạy trung gian (MIC90 < 100-350 mg/ml) :

Proteus mirabilis

Các vi khuẩn đề kháng (MIC90 > 350 mg/ml) :

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus viridans

Serratia marcescens

Pseudomonas aeruginosa

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Kháng thuốc đối với sulfonamides khá phổ biến và vào khoảng hơn 20% các vi khuẩn, bao gồm Streptococcus và Neisseria meningitidis. Sự đề kháng này là do đột biến tự nhiên hay do sự truyền plasmides.

Spersacet C chứa Hydroxypropylmethylcellulose có tác dụng làm tăng độ nhớt của thuốc và sẽ kéo dài thời gian thuốc lưu lại trên giác mạc.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thử nghiệm trên động vật và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy chloramphenicol ngấm hoàn toàn qua giác mạc và trong tiền phòng, nồng độ hiệu quả về mặt điều trị đạt được sau khi nhỏ thuốc chỉ 15-30 phút. Thời gian bán hủy là 3-5 giờ. Ở mắt viêm, thời gian thuốc lưu lại có thể ngắn hơn nhiều.

Vì sulfacetamide cũng ngấm tốt qua giác mạc, nên nồng độ hiệu quả về mặt điều trị cũng đạt được trong thủy dịch và duy trì nhiều giờ sau một lần nhỏ thuốc.

Hiện tại, chưa có số liệu về mức độ hấp thu vào toàn thân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng phần trước của mắt (giác mạc, kết mạc, bờ đảo mạc trước), mí mắt, và của hệ thống dẫn nước mắt.

Dự phòng nhiễm trùng trước và sau phẫu thuật, sau khi bỏng hoá chất và các loại bỏng khác. Dùng bơm rửa hệ thống dẫn nước mắt với mục đích điều trị hay dự phòng.

Chloramphenicol được chỉ định khi tác nhân gây nhiễm trùng đề kháng với các kháng sinh khác (xem Thận trọng lúc dùng).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với các thành phần, dị ứng với sulfonamides và sulphonyl urea ;

Hồng ban xuất tiết đa dạng (ngay cả trong tiền sử bệnh) ;

Bệnh về máu nặng do suy tủy xương (loạn tạo máu với giảm bạch cầu, thiếu máu bất sản, bệnh toàn tủy xương, hay vàng da tán huyết) ; bệnh gan và thận nặng ; rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp ;

Thiếu men glucose-6-dehydrogenase di truyền trong hồng cầu, hay bất thường về hemoglobine như Hb Cologne, hoặc Hb Zurich.

Không được dùng Spersacet C cho trẻ sơ sinh hay trẻ còn nhỏ.

Lưu ý đối với bệnh nhân mang kính tiếp xúc :

Không nên mang kính tiếp xúc trong khi có nhiễm trùng mắt.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu tình trạng mắt không cải thiện sau 7-8 ngày điều trị, cần cân nhắc chọn lựa một biện pháp điều trị khác. Không nên dùng Spersacet C lâu quá 10 ngày. Chloramphenicol có nguy cơ gây thiếu máu bất sản hay các loạn sản máu khác. Vì thế, cần phải cân nhắc đánh giá lợi hại khi dùng cho từng bệnh nhân. Chỉ nên dùng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không hiệu quả hay có chống chỉ định.

Cần thận trọng trong trường hợp có rối loạn chức năng tuyến giáp, gan, thận nhẹ, nhạy cảm với kháng sinh sulphonyl urea và với thuốc lợi tiểu có nguồn gốc từ sulfonamides.

Tiếp xúc với tia cực tím và ánh sáng thấy được với cường độ mạnh sau khi uống sulfonamides có thể gây nhạy cảm với ánh sáng. Trong khi điều trị, nếu có đau họng hay triệu chứng cảm cúm thì phải làm xét nghiệm máu. Trong 1 vài trường hợp riêng lẻ có thể xảy ra cận thị thoáng qua.

Do vậy, trong vòng 30 phút sau khi nhỏ thuốc, không nên lái xe hay vận hành máy.



## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thử nghiệm trên động vật cho thấy có nguy cơ cho thai. Thuốc sulfonamides dùng đường uống vào 3 tháng cuối thai kỳ sẽ gây tán huyết trong trường hợp có thiếu men glucose-6-phosphate dehydrogenase, cũng như vàng da nhân hay dị dạng xương. Chloramphenicol có nguy cơ gây độc cho thai và sinh quái thai. Chống chỉ định dùng Spersacet C đối với phụ nữ có thai hay cho con bú.

Thai kỳ loại D.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Dùng đồng thời với PAB, cũng như PAB-esters (có tính giảm đau), hay gentamicin trong điều trị các xuất tiết mũi sẽ làm giảm hiệu quả của thuốc.

Không nên dùng đồng thời chloramphenicol với các thuốc diệt khuẩn (penicillin, cephalosporin, gentamicin, tetracyclin, polymyxin B, vancomycin hoặc sulphadiazine). Cũng không nên dùng đồng thời với các thuốc điều trị toàn thân có tác dụng phụ trên hệ tạo máu, các thuốc sulphonylurea, dẫn xuất của coumarin, hydantoin và methotrexate.

Ảnh hưởng đến sự gắn của protein huyết tương vào sulfacetamide và vào các chất khác. Tăng cường tác dụng của các chất chống đông, thuốc hạ đường huyết uống dẫn xuất từ sulphonyl urea, diphenhydantoin, methotrexate và thiopental. Dùng đồng thời với probenecid, indomethacin, phenylbutazon, salicylates, và sulfapyrazone sẽ tăng cường tác dụng của sulfacetamide.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cảm giác xót nhẹ hay mờ mắt trong thời gian ngắn ngay sau khi nhỏ thuốc.

Phản ứng dị ứng dưới dạng chàm mí mắt ở một số hiếm trường hợp.

Điều trị với sulfonamide thỉnh thoảng có thể gây : các triệu chứng về dạ dày ruột như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, phản ứng dị ứng, ban xuất huyết, bệnh da nhạy cảm với ánh sáng, hồng ban nút, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, viêm da tróc vảy, sốt do thuốc, nhức đầu, đau khớp, và bệnh gan ứ mật trong một số hiếm trường hợp. Trong một vài trường hợp riêng lẻ đã xảy ra các tình trạng sau : loạn sản máu với giảm bạch cầu, tiểu cầu, xuất huyết chấm, không có bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu bất sản, hoại tử gan khu trú hay lan tỏa, tinh thể niệu, Lupus ban đỏ hệ thống và viêm da cơ, mảng giác mạc trắng trong hội chứng khô mắt. Tím do sulphhemoglobinemia hay methemoglobinemia chỉ xảy ra trong trường hợp có thiếu bẩm sinh men glucose-6-phosphate dehydrogenase trong hồng cầu hay trong trường hợp bất thường hemoglobin như Hb Cologne hay Hb Zurich. Cận thị thoáng qua xảy ra ở một số hiếm trường hợp.

Nhỏ mắt thuốc Spersacet C có thể gây kích thích vị giác.

Viêm dây thần kinh sau khi dùng chloramphenicol nhỏ tại chỗ đã được mô tả trong một vài trường hợp riêng lẻ, tuy nhiên sẽ hồi phục khi ngưng thuốc.

Loạn sản máu bất hồi phục một phần (thiếu máu bất sản, giảm 3 dòng tế bào máu, giảm bạch

cầu, giảm tiểu cầu, không có bạch cầu hạt) đã xảy ra ở một vài trường hợp riêng lẻ sau điều trị bằng chloramphenicol nhỏ mắt. Tuy nhiên, độ nặng và thời điểm xuất hiện không tương quan với liều dùng cao và thường xuyên trong các thử nghiệm này.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ một giọt vào túi kết mạc 2-4 lần/ngày. Trong những trường hợp cấp tính, có thể nhỏ đến 1 giọt/giờ.

Để hạn chế thuốc hấp thu vào toàn thân càng ít càng tốt, cần làm nghẽn đường dẫn nước mắt bằng cách ấn vào cánh mũi gần góc trong của mắt 1-2 phút sau khi nhỏ thuốc.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều không thể xảy ra nếu chỉ dùng thuốc để nhỏ mắt và nhỏ đúng liều. Trong trường hợp uống nhầm lọ thuốc nhỏ mắt, cần áp dụng các biện pháp đặc hiệu để giảm hấp thu.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2-8°C.

Đóng nắp lọ thuốc ngay sau khi dùng. Không nên dùng 1 lọ thuốc lâu hơn 1 tháng sau khi đã mở nắp. Nếu chưa mở nắp, có thể dùng lọ thuốc Spersacet C cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp thuốc. Màu của Spersacet C có thể chuyển thành vàng nhạt nhưng điều này không ảnh hưởng lên hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Nếu không được bảo quản đúng cách, Spersacet C có thể chuyển sang màu nâu, và trong trường hợp này, không nên sử dụng.

## **483. SPERSADEXOLINE**

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 5 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml	
Chloramphenicol	5 mg
Dexamethasone sodium phosphate	1mg
Tetryzoline chlorhydrate	0,25 mg
(Methylhydroxypropylcellulose)	
(Thiomersal)	(0,02 mg)

## DƯỢC LỰC

Dexamethasone có tác dụng kháng viêm gấp 25 lần hydrocortisone. Giống như các kháng viêm glucocorticoid khác, một trong những tác động của dexamethasone là ức chế phospholipase A<sub>2</sub>, giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp prostaglandin. Dexamethasone cũng ngăn chặn hiện tượng hóa ứng động của bạch cầu đa nhân trung tính tiến về ổ viêm. Chloramphenicol là kháng sinh có trọng lượng phân tử thấp, chủ yếu tan trong mỡ, tác dụng trên vi khuẩn gram dương, gram âm, xoắn khuẩn, salmonella, rickettsiae và chlamydiae (mắt hột). Cơ chế tác dụng của chloramphenicol là ức chế có chọn lọc quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.

### Phổ kháng khuẩn của chloramphenicol :

Thử nghiệm in vitro cho thấy chloramphenicol có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC90) như sau :

Mầm bệnh	MIC90 (mg/ml)
Vi khuẩn Gram dương	
Staph. aureus	16
Staph. epidermidis	32
Strept. pneumoniae	4
Strept. pyogenes	32
Bac. anthracis	5 (13.5)
Vi khuẩn Gram âm	
E. coli	> 128
Enterobacter	16
Klebsiella pneumoniae	> 128
Klebsiella ssp.	4
Serratia marcescens	> 128
Shigella sonnei	4
Haemophilus influenzae	20

Tính kháng thuốc đã biết đối với chloramphenicol không thay đổi đáng kể trong những năm gần đây. Các vi khuẩn sau có tính kháng một phần đối với chloramphenicol: Proteus (20-50% kháng), Serratia (30-70%), Klebsiella (60-70%), Enterobacter (20-50%), E. coli (20%), Staph. aureus (20-30%), Enterococci (30-35%), Streptococci (2%), Salmonella (4-9%), Haemophilus influenzae (0-1%), và Diplococci (0-1%). Chloramphenicol không hiệu quả đối với Pseudomonas, Mycobacterium, nấm, và Protozoa.

Tetryzoline là thuốc giống giao cảm loại a, có tác dụng gây co mạch tại chỗ. Tetryzoline nhanh chóng làm giảm các triệu chứng phù nề, sung huyết và kích thích kết mạc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Trong vòng 10 đến 20 phút sau khi nhỏ 1 liều dexamethasone vào mắt, thuốc này sẽ hiện diện với nồng độ cao ở kết mạc, giác mạc và tiền phòng.

Thử nghiệm trên động vật và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy chloramphenicol ngấm vào giác mạc hoàn toàn, và nồng độ hiệu quả về mặt điều trị đạt được trong thủy dịch sau nhỏ thuốc chỉ 15 đến 30 phút. Thời gian bán hủy của chloramphenicol là 3-5 giờ. Ở mắt bị viêm, thời gian này sẽ ngắn hơn.

Hiện tại, chưa có số liệu về mức độ hấp thu vào toàn thân của chloramphenicol, dexamethasone, và tetryzoline sau khi nhỏ mắt.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viêm kết mạc, giác mạc cấp và mạn do nguyên nhân nhiễm trùng có phù nề và sung huyết nhiều.

Viêm màng bồ đào trước (viêm mống mắt, viêm mống mắt thể mi).

Viêm thượng củng mạc, viêm củng mạc và viêm cơ (vận nhãn). Nhãn viêm giao cảm.

Chloramphenicol được chỉ định khi tác nhân gây nhiễm trùng kháng với các kháng sinh khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Chấn thương (trầy xước) hay loét giác mạc. Nhiễm Herpes simplex, hay các virus khác ở mắt.

Bệnh đậu bò, các nhiễm trùng nung mủ chưa được điều trị, lao.

Glaucoma.

Rối loạn chức năng gan nặng và bệnh về máu nặng do suy tủy xương.

Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn.

Tiền sử gia đình có suy tủy xương.

Trẻ sơ sinh.

Khô mắt, đặc biệt trong trường hợp viêm kết giác mạc khô mắt (hội chứng Sjogren).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Corticoid có thể che lấp, kích hoạt hay làm nặng thêm tình trạng nhiễm trùng của mắt. Nếu tình

trạng mắt không cải thiện sau 7-8 ngày điều trị, cần cân nhắc chọn lựa một biện pháp điều trị khác.

Chloramphenicol có nguy cơ gây thiếu máu bất sản hay các loạn sản máu khác. Vì thế, cần phải cân nhắc đánh giá lợi hại khi dùng cho từng bệnh nhân. Chỉ nên dùng thuốc này khi các biện pháp điều trị khác không hiệu quả hay có chống chỉ định.

Không nên dùng chloramphenicol lâu quá 10 ngày.

Trong các nhiễm trùng có tổn hại nhu mô của giác mạc và củng mạc, các corticoid nhỏ tại chỗ có thể làm thủng các mô này.

Do nguy hiểm của các phản ứng toàn thân, không nên dùng thuốc cho trẻ dưới 2 tuổi hoặc bệnh nhân cao huyết áp hay có huyết áp thấp.

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân viêm mũi khô, cường giáp, tiểu đường, bệnh tim, và đục thủy tinh thể.

Đối với bệnh nhân mang kính tiếp xúc :

Không nên mang kính tiếp xúc khi có nhiễm trùng mắt.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thử nghiệm trên động vật với chloramphenicol cho thấy có tác dụng phụ trên thai nhi (độc tính cho thai và tính sinh quái thai). Tuy nhiên, kết quả này chưa được kiểm chứng trên người.

Chloramphenicol dễ dàng đi qua hàng rào nhau thai và được tiết vào sữa mẹ. Do đó, không nên dùng thuốc vào 3 tháng cuối thai kỳ, hoặc phụ nữ cho con bú vì có thể gây khuyết tật nặng ở trẻ sơ sinh hay trẻ bú mẹ (hội chứng Grey, rối loạn tạo huyết).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên dùng đồng thời chloramphenicol với các thuốc diệt khuẩn (penicillin, cephalosporin, gentamicin, tetracyclin, polymyxin B, vancomycin hoặc sulphadiazine). Cũng không nên dùng đồng thời với các thuốc điều trị toàn thân có tác dụng phụ trên hệ tạo máu, các thuốc sulphonylurea, các dẫn xuất của coumarin, thuốc hydantoins và methotrexate.

Mặc dù ít quan trọng, cũng nên cân nhắc các tương tác thuốc đã biết đối với các corticoid dùng toàn thân.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cảm giác xót nhẹ thoáng qua ngay sau khi nhỏ thuốc. Thuốc có thể xuống miệng gây vị đắng.

Phản ứng dị ứng dưới dạng chàm mí mắt hoặc viêm giác mạc chấm có thể xảy ra ở một số hiếm trường hợp.

Loạn sản máu bất hồi phục một phần (thiếu máu bất sản, giảm 3 dòng tế bào máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, không có bạch cầu hạt) đã xảy ra ở một vài trường hợp riêng lẻ sau điều trị bằng chloramphenicol nhỏ mắt. Tuy nhiên, độ nặng và thời điểm xuất hiện không tương quan với liều dùng cao và thường xuyên trong các thử nghiệm này.

Mặc dù thuốc co mạch được dùng với liều thấp trong các thuốc nhỏ tại chỗ, tác động giống giao cảm toàn thân vẫn có thể xảy ra, đặc biệt ở trẻ em và người già. Trống ngực, loạn nhịp tim, tăng

trương lực, nhức đầu vùng chẩm, tái nhợt, run, đổ mồ hôi, tăng nhãn áp (góc đóng), và sung huyết phản ứng có thể xảy ra.

Điều trị tại chỗ với corticoid có thể gây các phản ứng phụ sau :

Viêm da quanh mắt (tương đối thường gặp), ức chế miễn dịch, nhiễm trùng thứ phát, loạn dưỡng giác mạc có thể xảy ra trong 1 tuần điều trị. Ngoài ra, chậm lành sẹo, giãn đồng tử, sụp mi, và trong một số hiếm trường hợp, lồi mắt có thể xảy ra.

Điều trị tại chỗ kéo dài với corticoid có thể gặp các tình trạng sau :

Tăng nhãn áp có hồi phục (cần kiểm tra nhãn áp thường xuyên) ; đục thủy tinh thể dưới bao sau ; hoại tử giác mạc; thủng nhãn cầu ; các phản ứng phụ toàn thân (đặc biệt ở trẻ em).

Viêm dây thần kinh sau khi dùng chloramphenicol nhỏ tại chỗ đã được mô tả trong một vài trường hợp riêng lẻ, tuy nhiên sẽ hồi phục khi ngưng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ 1 giọt x 4 lần/ngày vào túi kết mạc.

Trường hợp cấp tính : có thể nhỏ mỗi giờ 1 giọt.

Để hạn chế thuốc hấp thu vào toàn thân càng ít càng tốt, cần làm nghẽn đường dẫn nước mắt bằng cách ấn vào cánh mũi gần góc trong của mắt 1-2 phút sau khi nhỏ thuốc.

Giống như với tất cả các corticoid khác, liều dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi cần phải được cân nhắc cẩn thận.

### **QUÁ LIỀU**

Việc uống nhầm thuốc có thể gây nên các triệu chứng sau: loạn nhịp tim, tái nhợt, toát mồ hôi, giãn đồng tử, và tăng huyết áp.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản Spersadexoline ở nhiệt độ 2-8°C. Đóng nắp lại sau khi dùng. Không nên dùng một chai thuốc lâu hơn một tháng khi đã mở nắp. Sau đợt điều trị, nên bỏ đi phần thuốc còn dư. Nếu chưa mở nắp, có thể sử dụng chai thuốc cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp

## **484. SPERSALLERG**

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Antazoline chlorhydrate	0,5 mg

Tetryzoline chlorhydrate	0,4 mg
(Methylhydroxypropylcellulose)	
(Benzalkonium chlorure)	(0,15 mg)

### **DƯỢC LỰC**

Tetryzoline là chất giống giao cảm có họ hàng gần với naphazoline, gây co các tiểu động mạch kết mạc thông qua kích thích các thụ thể  $\alpha$ -adrenergic, do đó thuyên giảm nhanh chóng các kích thích do phản ứng viêm và phù nề kết mạc. Tetryzoline có thể gây hạ nhãn áp nhẹ.

Hoạt chất kháng dị ứng có trong Spersallerg là Antazoline, có tác dụng ức chế cạnh tranh thụ thể  $H_1$  tại tế bào đáp ứng. Nó làm thuyên giảm các triệu chứng do hậu quả của phóng thích histamin vào mô như gia tăng tính thấm và dẫn các mao mạch, co thắt cơ trơn, phù, ngứa, và chảy nước mắt.

Sự phối hợp các hoạt chất chính trong Spersallerg nhằm mục đích điều trị triệu chứng các tình trạng dị ứng của kết mạc, gây ra do phóng thích histamin.

Tiết nước mắt hơi giảm, trong khi kích thích đồng tử, điều tiết, và nhãn áp nói chung không thay đổi.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Chưa có thử nghiệm trên người cũng như trên động vật về dược động học của Spersallerg.

Tetryzoline nhanh chóng có tác dụng và kéo dài từ 4-8 giờ. Giống như các chất giống giao cảm loại alpha khác, tetryzoline nhanh chóng được hấp thu qua các mạch máu.

Thành phần kháng histamin  $H_1$  (antazoline) thường được hấp thu nhanh và tốt. Tuy nhiên, chưa có số liệu về mức độ hấp thu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viêm kết mạc kích thích không do nhiễm trùng, các tình trạng viêm kết mạc dị ứng, hay fever, và viêm kết mạc mùa xuân.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với các thành phần có trong Spersallerg

Bệnh nhân glaucome góc đóng, hay có hội chứng khô mắt.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dùng thuốc cẩn thận ở trẻ em.

Cần chọn lựa thuốc khác hay biện pháp điều trị khác trong trường hợp dị ứng tái phát mạn tính.

Thuốc này không dùng để điều trị lâu dài. Nếu cần điều trị lâu hơn 2-3 ngày, thuốc cần được bác sĩ kê toa và theo dõi.

Cẩn thận trong trường hợp có viêm mũi khô. Do khả năng xảy ra hiệu quả giống giao cảm toàn

thân, cẩn thận khi dùng thuốc cho bệnh nhân tiểu đường, bệnh nhân có bệnh tim nặng, cao huyết áp, cường giáp, hoặc u tủy thượng thận.

Có thể che lấp dấu hiệu nhiễm trùng mắt.

Thông tin cho bệnh nhân mang kính tiếp xúc :

Nên tháo kính tiếp xúc ra trước khi nhỏ thuốc. Sau đó, đợi ít nhất 15 phút mới mang kính trở lại. Spersallerg có thể làm giảm tiết nước mắt tạm thời, gây giảm độ dung nạp của kính tiếp xúc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có thử nghiệm đối chứng trên động vật, phụ nữ có thai và trẻ em nhỏ. Do đó, chỉ nên dùng thuốc cho đối tượng này khi lợi ích do thuốc mang lại cao gấp nhiều lần nguy cơ cho thai và cho trẻ. Chưa rõ antazoline hay tetrazyoline có được tiết vào sữa mẹ hay không.

Thai kỳ loại C.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc chứa tetrazyoline không nên dùng cho bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế MAO cho đến 10 ngày sau khi đã ngưng thuốc ức chế MAO (tăng huyết áp gây ra do dùng đồng thời thuốc ức chế MAO và thuốc chống trầm cảm 3 vòng).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thỉnh thoảng, cảm giác xót nhẹ thoáng qua ngay sau khi nhỏ thuốc. Trong một số hiếm trường hợp có thể thấy dẫn dòng tử.

Sau khi ngưng điều trị, có thể xảy ra sung huyết phản ứng. Trong một số hiếm trường hợp, có thể xảy ra nhức đầu, ngứa ngát, và tim đập nhanh, đặc biệt ở trẻ em nhỏ, cũng như đổ mồ hôi, run, tăng huyết áp, triệu chứng kích động.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ 1 giọt mỗi 3 giờ trong giai đoạn cấp tính, để điều trị duy trì, chỉ cần nhỏ 1 giọt x 2-3 lần/ngày là đủ. Đối với trẻ em, chỉ cần nhỏ 1-2 giọt/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều không thể xảy ra nếu chỉ dùng thuốc để nhỏ mắt và nhỏ đúng liều. Uống nhầm lọ thuốc Spersallerg thường không gây hậu quả nghiêm trọng cho người lớn. Ngược lại, ở trẻ em có thể xảy ra buồn nôn, buồn ngủ, loạn nhịp tim/nhanh nhịp tim, và có thể sốc, đặc biệt ở trẻ em dưới 2 tuổi.

### **BẢO QUẢN**

Đóng nắp lại ngay sau khi dùng. Không nên dùng 1 chai thuốc lâu hơn 1 tháng khi đã mở nắp. Các lọ thuốc chưa mở nắp có thể dùng được cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp thuốc

## **485. SPORAL**



JANSSEN PHARMACEUTICA

c/o JANSSEN-CILAG

c/o MEGA PRODUCTS

Viên nang (chứa các vi nang) 100 mg : hộp 4 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Itraconazole	100 mg

### DƯỢC LỰC

Itraconazole, một dẫn xuất triazole, có hoạt tính đối với vi nấm dermatophytes (các chủng *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton floccosum*), nấm men (*Cryptococcus neoformans*, các chủng *Candida* bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata* và *C. krusei*, các chủng *Pityrosporum*), các chủng *Aspergillus*, các chủng *Histoplasma*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, các chủng *Fonsecaea*, các chủng *Cladosporium*, *Blastomyces dermatitidis* và các vi nấm và nấm men khác.

Các nghiên cứu trong ống nghiệm đã xác nhận rằng Sporal gây rối loạn việc tổng hợp ergosterol của tế bào vi nấm. Ergosterol là một thành phần thiết yếu của màng tế bào vi nấm. Sự rối loạn việc tổng hợp chất này cuối cùng dẫn đến một tác dụng kháng nấm.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khả dụng sinh học khi uống của Sporal đạt tối đa khi viên nang Sporal được uống ngay sau khi ăn no. Nồng độ đỉnh ở huyết tương đạt được 3-4 giờ sau một liều uống. Sự thải trừ thuốc khỏi huyết tương có hai pha với thời gian bán hủy sau cùng là 1 đến 1,5 ngày. Khi sử dụng dài hạn, trạng thái hằng định đạt được sau 1-2 tuần. Ba đến bốn giờ sau khi uống thuốc, nồng độ itraconazole trong huyết tương ở trạng thái hằng định là 0,4 mg/ml (với liều 100 mg một lần mỗi ngày), 1,1 mg/ml (với liều 200 mg một lần mỗi ngày) và 2,0 mg/ml (với liều 200 mg 2 lần mỗi ngày).

Sporal kết hợp với protein huyết tương là 99,8%. Nồng độ itraconazole trong máu toàn bộ bằng 60% nồng độ trong huyết tương. Sự xâm nhập của thuốc vào các tổ chức sừng, đặc biệt là da, đến 4 lần cao hơn ở huyết tương, và sự thải trừ Sporal liên quan với việc tái sinh biểu bì. Trái ngược với nồng độ trong huyết tương mà trở nên khó phát hiện trong vòng 7 ngày sau khi ngưng thuốc, nồng độ điều trị ở da tồn tại cho đến 2-4 tuần sau khi kết thúc một liệu trình điều trị 4 tuần bằng Sporal. Nồng độ itraconazole đã được phát hiện ở sừng móng ngay trong tuần điều trị đầu tiên và tồn tại kéo dài ít nhất là 6 tháng sau khi kết thúc một liệu trình điều trị 3 tháng. Sporal cũng hiện diện ở chất bã nhờn và với một mức độ ít hơn ở mồ hôi.

Sporal còn được phân bố rộng rãi ở các mô có xu hướng bị nhiễm nấm. Nồng độ của thuốc ở phổi, thận, gan, xương, dạ dày, lách và cơ bắp được phát hiện là 2-3 lần cao hơn nồng độ huyết

tương tương ứng. Nồng độ điều trị của Sporal ở mô âm đạo được duy trì thêm 2 ngày nữa sau khi kết thúc liệu trình 3 ngày với liều 200 mg mỗi ngày và thêm 3 ngày nữa sau khi kết thúc liệu trình điều trị 1 ngày với liều 200 mg, 2 lần/ngày.

Sporal được chuyển hóa mạnh mẽ ở gan thành nhiều chất chuyển hóa. Một trong những chất chuyển hóa này là hydroxy-itraconazole và có hoạt tính kháng nấm tương đương với itraconazole trên vitro. Nồng độ thuốc kháng nấm được đo lường bằng các thử nghiệm sinh học gấp 3 lần nồng độ itraconazole được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng kỹ thuật cao. Sự bài xuất thuốc ở dạng chưa chuyển hóa thay đổi từ 3-18% so với liều dùng. Thuốc ở dạng chưa chuyển hóa đào thải qua thận ít hơn 0,03% liều dùng. Khoảng 35% của liều uống được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng một tuần.

### **CHỈ ĐỊNH**

Sporal được chỉ định cho điều trị các trường hợp sau :

Phụ khoa : Candida âm đạo - âm hộ.

Ngoài da, nhĩn khoa :

Lang ben, nhiễm nấm ngoài da, viêm giác mạc mắt do nấm và nhiễm Candida ở miệng.

Nấm móng do dermatophyte và/hoặc nấm men.

Nấm nội tạng : nhiễm nấm nội tạng do nấm *Aspergillus* và *Candida*, nhiễm nấm *Cryptococcus* (kể cả viêm màng não do *Cryptococcus*), nhiễm nấm *Histoplasma*, *Sporothrix*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces* và các nhiễm nấm nội tạng hoặc nhiễm nấm vùng nhiệt đới hiếm gặp khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Không dùng Sporal ở những bệnh nhân quá mẫn với thuốc hoặc các thành phần của thuốc.

- Sporal chống chỉ định cho phụ nữ có thai trừ khi nhiễm nấm đe dọa tính mạng, và lợi ích điều trị lớn hơn so với nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi. Nên thận trọng ngừa thai đầy đủ suốt thời kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ đang dùng Sporal.

- Những thuốc sau chống chỉ định dùng chung với Sporal : terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine, pimozide, các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi CYP3A4 như là simvastatin và lovastatin, các thuốc triazolam và midazolam uống.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Sporal có khả năng gây những tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng (xem Tương tác thuốc).

- Tính acid dạ dày giảm : sự hấp thu thuốc sẽ kém khi tính acid dạ dày giảm. Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc trung hòa acid (ví dụ như : hydroxyd nhôm) các thuốc này nên được uống ít nhất là 2 giờ sau khi uống Sporal. Ở bệnh nhân thiếu toan dịch vị như một số bệnh nhân AIDS và bệnh nhân dùng thuốc kháng tiết acid (như chất đối kháng H<sub>2</sub>, chất ức chế bơm proton) được khuyến cáo nên uống thuốc Sporal cùng với nước giải khát cola.

- Sử dụng trong nhi khoa: các dữ kiện lâm sàng về việc dùng Sporal ở bệnh nhi còn hạn chế, vì vậy không nên dùng Sporal ở trẻ em trừ khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ có thể xảy ra.

- Nên giám sát chức năng gan ở những bệnh nhân dùng thuốc điều trị liên tục trong hơn một tháng và những bệnh nhân thấy có những triệu chứng gợi ý viêm gan như biếng ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau bụng hoặc nước tiểu sậm màu. Nếu có bất thường xảy ra, nên ngưng điều trị.

- Ở những bệnh nhân tăng men gan hay có bệnh gan tiến triển hoặc bị nhiễm độc gan do thuốc khác, không nên bắt đầu điều trị trừ khi lợi ích mong đợi nhiều hơn nguy cơ tổn thương gan. Trong những trường hợp như vậy, theo dõi sát men gan là cần thiết.

- Suy gan : Itraconazole được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thời gian bán hủy tận cùng của itraconazole ở bệnh nhân xơ gan hơi kéo dài . Khả dụng sinh học đường uống ở bệnh nhân xơ gan có hơi giảm. Nên giám sát nồng độ itraconazole trong huyết tương để điều chỉnh liều khi cần thiết.

- Nếu xảy ra bệnh lý thần kinh mà có thể quy cho Sporal, nên ngưng điều trị.

- Suy thận: khả dụng sinh học khi uống của Sporal giảm ở những bệnh nhân suy thận. Nên giám sát nồng độ Sporal ở huyết tương và điều chỉnh liều thích hợp.

- Không có một thông tin nào đề cập đến phản ứng chéo giữa itraconazole và các thuốc kháng nấm thuộc nhóm azole khác. Cần thận trọng trong việc kê toa Sporal cho những bệnh nhân nhạy cảm với các thuốc thuộc nhóm azole khác.

#### **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và điều khiển máy móc :**

Không ảnh hưởng.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Khi dùng liều cao itraconazole trên chuột nhất có thai ( $\geq 40$  mg/kg/ngày) và chuột lớn có thai ( $\geq 80$  mg/kg/ngày), thấy tăng tai biến bất thường trên thai và gây ra tác dụng ngoại ý trên phôi. Hiện chưa có các nghiên cứu về việc sử dụng Sporal trên phụ nữ có thai. Vì vậy, ở những phụ nữ có thai chỉ nên dùng Sporal trong các trường hợp nhiễm nấm nội tạng đe dọa tính mạng và khi ở các trường hợp này lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ có hại cho bào thai.

Chỉ một lượng rất nhỏ itraconazole được tiết ra trong sữa mẹ. Vì vậy, nên cân nhắc lợi ích điều trị bằng Sporal với nguy cơ tiềm tàng ở phụ nữ đang cho con bú. Trong trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân không được cho con bú.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc ảnh hưởng trên sự chuyển hóa itraconazole :

- Những nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện với rifampicine, rifabutin, và phenytoin. Vì khả dụng sinh học của itraconazole và hydroxy-itraconazole giảm đi trong những nghiên cứu này tới một mức độ làm giảm hiệu quả điều trị rất nhiều, nên thuốc không được khuyến kết hợp với những chất cảm ứng men mạnh này. Hiện nay chưa có một số liệu nghiên cứu chính thức cho các thuốc cảm ứng men khác như là carbamazepine, phenobarbital và isoniazid, nhưng cần tiên lượng những hậu quả tương tự có thể xảy ra.

- Do itraconazole được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4, những chất ức chế mạnh enzyme này

có thể làm tăng khả dụng sinh học của itraconazole. Những chất đó là : ritonavir, indinavir, và clarithromycine.

Tác dụng của itraconazole trên sự chuyển hóa của những thuốc khác :

Itraconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của những thuốc được chuyển hóa bởi men cytochrome họ 3A. Điều này có thể đưa đến sự gia tăng và/hoặc kéo dài tác dụng của chúng kể cả tác dụng phụ. Sau khi ngưng điều trị, nồng độ itraconazole trong huyết tương giảm dần tùy thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (xem Tính chất dược động học). Cần quan tâm đến vấn đề này khi xem xét tác dụng ức chế của itraconazole trên những thuốc dùng chung.

Các ví dụ được biết như :

- Các thuốc không được dùng chung với itraconazole trong điều trị : terfenadine, astemizole, cisapride, triazolam, midazolam uống, quinidine, pimozide, các chất ức chế men khử HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi CYP3A4 như simvastatin, lovastatin.
- Những thuốc cần theo dõi sát nồng độ trong máu, tác dụng hay tác dụng phụ. Nếu điều trị phối hợp với itraconazole, các thuốc này nên giảm liều khi cần.
- Thuốc chống đông đường uống.
- Thuốc ức chế protease HIV như là ritonavir, indinavir, saquinavir.
- Một số thuốc điều trị ung thư như là vinca alkaloids, busulphan, docetaxel và trimetrexate.
- Thuốc ức chế canxi chuyển hóa bởi CYP3A4 như là dihydropyridines và verapamil.
- Một số thuốc ức chế miễn dịch : cyclosporine, tacrolimus, rapamycin .
- Các thuốc khác : digoxine, carbamazepine, buspirone, alfentanil, alprazolam, midazolam tiêm mạch, rifabutin, methylprednisolone.

Không thấy tương tác giữa itraconazole với AZT (zidovudine) và fluvastatine.

Người ta không thấy ảnh hưởng của itraconazole trên chuyển hóa của ethinyloestradiol và norethisterone.

Tác dụng trên sự gắn protein huyết tương :

Những nghiên cứu trên vitro đã cho thấy không có sự tương tranh trên sự gắn protein huyết tương giữa itraconazole và imipramine, propranolol, diazepam, cimetidine, indomethacine, tolbutamide và sulfamethazine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý được báo thông thường nhất có liên quan đến việc sử dụng Sporal là những tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như ăn không tiêu, buồn nôn, đau bụng và táo bón.

Các tác dụng ngoại ý ít gặp được báo cáo bao gồm nhức đầu, tăng men gan có phục hồi, rối loạn kinh nguyệt, choáng váng và phản ứng dị ứng (như ngứa, ban, mề đay, phù mạch). Cũng có báo cáo các trường hợp riêng lẻ của bệnh lý thần kinh ngoại biên và hội chứng Stevens-Johnson.

Đặc biệt ở bệnh nhân dùng thuốc điều trị dài hạn (khoảng 1 tháng), người ta nhận thấy một vài trường hợp có giảm kali huyết, phù, viêm gan và rụng tóc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Để đạt sự hấp thu tối đa, cần thiết phải uống Sporal ngay sau khi ăn no.** Viên nang Sporal nên được uống trọn 1 lần.

Chỉ định	Liều	Thời gian
Phụ khoa : - Nhiễm Candida âm đạo, âm hộ	200 mg, 2 lần/ngày hoặc	1 ngày
	200 mg, 1 lần/ngày	3 ngày
Ngoài da / nhãn khoa :		
- Lang ben	200 mg, 1 lần/ngày	7 ngày
- Nhiễm nấm ngoài da (dermatophytes)	200 mg, 1 lần/ngày hoặc	7 ngày
	100 mg, 1 lần/ngày	15 ngày
Các vùng sừng hóa cao như ở trường hợp nhiễm nấm ở lòng bàn chân, lòng bàn tay :		
200 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày, hoặc 100 mg, 1 lần/ngày trong 30 ngày.		
- Nhiễm Candida ở miệng	100 mg, 1 lần/ngày	15 ngày
Ở một số bệnh nhân thương tổn miễn dịch như : giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân AIDS, bệnh nhân cấy ghép cơ quan, khả dụng sinh học đường uống của itraconazole có thể bị giảm. Vì vậy, cần gấp đôi liều dùng.		
- Nhiễm nấm giác mạc mắt	200 mg, 1 lần/ngày	21 ngày

**- Nấm móng :**

- Điều trị đợt cách khoảng (xem bảng phía dưới) :

Một đợt bao gồm : 2 viên nang (200 mg), 2 lần/ngày, trong 1 tuần. Dùng 2 đợt điều trị cho nhiễm nấm móng tay, và 3 đợt điều trị cho nhiễm nấm móng chân. Các đợt điều trị luôn luôn được cách nhau bởi 1 khoảng 3 tuần không dùng thuốc. Đáp ứng lâm sàng sẽ được thấy rõ khi móng phát triển trở lại sau khi ngừng điều trị.

Vị trí của nấm móng	Tuần				
	1	2-3-4	5	6-7-8	9
Nấm móng chân cùng với có hay không có nấm móng tay	Đợt 1	Ngưng thuốc	Đợt 2	Ngưng thuốc	Đợt 3
Chỉ nấm móng tay	Đợt 1	Ngưng thuốc	Đợt 2		

Hoặc :

- Điều trị liên tục : 2 viên nang mỗi ngày (200 mg, 1 lần/ngày), trong 3 tháng.

Sự thối rữa Sporol khỏi tổ chức da và móng chậm sự thối rữa khỏi huyết tương. **Các hiệu quả tối ưu về lâm sàng đạt được 2-4 tuần sau khi kết thúc liệu trình điều trị nấm da và 6-9 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị nấm móng.**

**- Nấm nội tạng :**

Liều dùng thay đổi tùy theo loại vi nấm nhiễm :

Chỉ định	Liều	Thời gian	Ghi chú
Nhiễm Aspergillus	200 mg, 1 lần/ngày	2-5 tháng	(1)
Nhiễm Candida	100-200 mg, 1 lần/ngày	3 tuần- 7 tháng	
Nhiễm nấm Cryptococcus ngoài màng não	200 mg, 1 lần/ngày	2 tháng- 1 năm	(2)
Viêm màng não do Cryptococcus	200 mg, 2 lần/ngày		
Nhiễm Histoplasma	200 mg, 1-2 lần/ngày	8 tháng	

Nhiễm Sporothrix schenckii	100 mg, 1 lần/ngày	3 tháng	
Nhiễm Paracoccidioides brasiliensis	100 mg, 1 lần/ngày	6 tháng	
Chromomycosis (Nhiễm Cladosporium, Fonsecaea)	100-200 mg, 1 lần/ngày	6 tháng	
Nhiễm Blastomyces dermatitidis	100 mg, 1 lần/ngày	6 tháng	
	- 200 mg, 2 lần/ngày		

<sup>1</sup> Tăng liều lên 200 mg, 2 lần mỗi ngày trong trường hợp xâm nhiễm hoặc lan tỏa

<sup>2</sup> Điều trị duy trì cho các trường hợp viêm màng não là : 200 mg, 1 lần/ngày

### QUÁ LIỀU

Hiện chưa có dữ kiện về quá liều. Trong trường hợp tai biến quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ. Trong vòng 1 giờ đầu sau khi uống nên rửa dạ dày. Có thể sử dụng than hoạt nếu như thấy thích hợp. Không thể loại bỏ itraconazole bằng thẩm phân máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

### BẢO QUẢN

Bảo quản ở 15-30°C

## 486. STABLON

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao (trắng) : hộp 30 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tianeptine	12,5 mg

### DƯỢC LỰC

Tianeptine là thuốc chống trầm cảm.

Trên động vật, tianeptine có các đặc tính sau :

- làm tăng hoạt tính tự phát của các tế bào tháp ở hippocampe và làm cho chức năng này được hồi phục nhanh sau khi bị ức chế ;

- làm tăng tốc độ thu hồi sérotonine của các tế bào thần kinh ở vỏ não và ở hippocampe.

Trên người, tianeptine được đặc trưng bởi :

- tác động trên các rối loạn về khí sắc, được xếp ở giữa hai nhóm thuốc chống trầm cảm gây êm dịu và thuốc chống trầm cảm gây hưng phấn,
- tác động tốt trên những bệnh nhân có những than phiền về cơ thể, nhất là những than phiền về các rối loạn tiêu hóa, có nguyên do từ sự lo âu và các rối loạn về khí sắc,
- có hoạt tính đối với các rối loạn về tính cách và hành vi ở bệnh nhân nghiện rượu trong thời kỳ cai nghiện.

Mặt khác, tianeptine không ảnh hưởng lên :

- giấc ngủ và sự tỉnh táo,
- hệ tim mạch,
- hệ cholinergique (không có những biểu hiện kiểu kháng tiết choline),
- gây nghiện.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa.

Phân phối nhanh, gắn kết với protéine mạnh, khoảng 94%.

Chuyển hóa mạnh ở gan qua tiến trình oxy hóa ở vị trí beta và loại gốc methyl ở nitơ.

Tianeptine có thời gian bán thải ngắn khoảng 2 giờ 30, bài tiết chủ yếu qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa, chỉ có khoảng 8% hoạt chất không bị biến đổi được thải qua nước tiểu.

Ở người lớn tuổi : các nghiên cứu dược học được thực hiện ở người già trên 70 tuổi và điều trị dài hạn cho thấy thời gian bán thải tăng thêm 1 giờ.

Ở bệnh nhân suy gan : các nghiên cứu cho thấy có ảnh hưởng không đáng kể lên các thông số dược động học của bệnh nhân bị nghiện rượu kinh niên, ngay cả khi có kèm xơ gan.

Ở bệnh nhân suy thận : các nghiên cứu cho thấy thời gian bán thải dài ra thêm 1 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Giai đoạn trầm cảm chủ yếu (điển hình).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Phối hợp với IMAO.

Nên lưu ý chỉ bắt đầu điều trị bằng tianeptine sau khi đã ngưng IMAO 15 ngày, và bắt đầu điều trị bằng IMAO sau khi đã ngưng tianeptine 24 giờ.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Do bệnh nhân trầm cảm vốn có khuynh hướng tự tử, cần được theo dõi nhất là trong thời gian đầu điều trị.
- Nếu cần phải gây mê bệnh nhân đường toàn thân, nên báo trước cho bác sĩ gây mê hồi sức biết và ngưng Stablon 24 hoặc 48 giờ trước khi phẫu thuật. Trường hợp cấp cứu, việc phẫu thuật vẫn có thể tiến hành nhưng phải theo dõi trong suốt thời gian phẫu thuật.
- Cũng như tất cả các thuốc hướng tâm thần khác, khi ngưng điều trị, cần phải giảm liều từ từ trong 7 đến 14 ngày.



### **Lái tàu xe và sử dụng (vận hành) máy móc :**

Dùng thuốc có thể làm giảm sự tập trung ở một vài bệnh nhân. Do đó, khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc cũng nên được lưu ý, nhất là đối với người sử dụng máy móc và điều khiển phương tiện giao thông.

### **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật : các nghiên cứu cho thấy thuốc không gây ảnh hưởng lên sự sinh sản. Lượng thuốc đi qua nhau thai rất thấp và không gây tích tụ trong bào thai.

Ở người : do thiếu số liệu, nguy cơ do dùng thuốc chưa được biết đến. Tránh kê toa cho phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Các thuốc chống trầm cảm được bài tiết trong sữa mẹ, do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- IMAO không chọn lọc : nguy cơ bị tụt hoặc cao huyết áp kịch phát, sốt cao, co giật, tử vong.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi xảy ra, thường là nhẹ :

- đau thượng vị, đau bụng, khô miệng, chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi,
- mất ngủ, buồn ngủ, ác mộng, suy nhược,
- tim đập nhanh, ngoại tâm thu, đau vùng trước ngực,
- chóng mặt, nhức đầu, xiu, run, nóng bừng mặt,
- thở khó, có cảm giác cổ họng bị nghẹn,
- đau cơ, đau cột sống.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo là 1 viên, 3 lần/ngày, uống làm 3 lần vào buổi sáng, trưa và tối, vào trước các bữa ăn chính.

- Ở bệnh nhân nghiện rượu kinh niên, có xơ gan hoặc không, không cần phải điều chỉnh liều.
- Ở người già trên 70 tuổi, và trường hợp bệnh nhân bị suy thận, giảm còn 2 viên/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Trong mọi trường hợp, cần ngưng ngay điều trị và theo dõi bệnh nhân thật chặt chẽ.

- Rửa dạ dày.
- Theo dõi tim mạch, hô hấp, chuyển hóa, thận.
- Điều trị triệu chứng nếu cần, nhất là hô hấp hỗ trợ cho bệnh nhân, điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa và thận.

## **487. STAMARIL PASTEUR**

## **AVENTIS PASTEUR**

**Bột đông khô và dung môi để pha huyền dịch tiêm :** hộp 1 ống vaccin đông khô + 1 bơm tiêm chứa 0,5 ml chất pha loãng, hộp 10 ống 5 liều + hộp 10 ống chứa 2,5 ml chất pha loãng\*, hộp 10 ống 10 liều + hộp 10 lọ chứa 5 ml chất pha loãng\*, hộp 10 ống 20 liều + hộp 10 lọ chứa 10 ml chất pha loãng\*, hộp 10 ống 50 liều + hộp 10 lọ chứa 25 ml chất pha loãng\*.

\* Hộp chứa các ống hay các lọ chứa chất pha loãng được cung cấp riêng.

### **THÀNH PHẦN**

cho 0,5 ml	
Virus gây bệnh sốt vàng, chủng 17D không có virus gây bệnh leuco ở gà, cấy trên phôi gà	tối thiểu 1000 LD <sub>50</sub>
Chất pha loãng đậm	0,5 ml

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa bệnh sốt vàng.

Vaccin được khuyến cáo dùng ở :

- Những người du lịch, ngay cả khi chỉ đi du lịch trong thời gian ngắn, hay những người ở trong vùng dịch tễ.
- Những người ở trong vùng dịch tễ nhưng chưa tiêm ngừa đi đến một vùng không có dịch.
- Những người có nguy cơ nhiễm bệnh do nghề nghiệp.
- Những người nhiễm HIV không có triệu chứng, có nguy cơ nhiễm bệnh sốt vàng.

Để được công nhận chính thức, việc tiêm ngừa vaccin sốt vàng phải được ghi trên một giấy chứng nhận quốc tế, ký tên và xác nhận bởi một trung tâm tiêm ngừa chính thức được công nhận. Giấy chứng nhận tiêm ngừa có giá trị trong mười năm, kể từ ngày thứ 10 sau khi tiêm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Các chống chỉ định tiêm vaccin sốt vàng nói chung cũng giống chống chỉ định của các vaccin khác :

- Các bệnh nhiễm trùng đang tiến triển.
- Các bệnh ác tính đang tiến triển.
- Đang điều trị ức chế miễn dịch.

Các chống chỉ định đặc biệt của tiêm ngừa sốt vàng :

- Thực sự dị ứng với protein của trứng.
- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải.

Phụ nữ có thai và trẻ em dưới 6 tháng tuổi không nên tiêm ngừa. Tuy nhiên, nếu đang có dịch, phụ nữ có thai và trẻ em từ 4 tháng tuổi có thể tiêm ngừa.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Những người dị ứng được đề nghị thử nghiệm về dung nạp thuốc : tiêm trong da 0,1 ml vaccin, theo dõi, nếu trong vòng 10 đến 15 phút mà không có phản ứng, tiêm dưới da phần thuốc còn lại, tức là 0,4 ml.

Trong vài trường hợp đặc biệt, có thể quyết định tiêm ngừa sốt vàng ở những người đã điều trị ức chế miễn dịch. Thận trọng, thì chỉ nên tiêm ngừa sau khi ngưng điều trị một tháng, sau khi chắc chắn rằng, trong mọi trường hợp, các chỉ số sinh học đều bình thường.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vaccin Stamaril Pasteur có thể tiêm cùng lúc với vaccin viêm màng não do não mô cầu nhóm A và nhóm C (vaccin méningococcique A+C), vaccin bại liệt dạng uống hay dạng tiêm, vaccin sởi, vaccin Typhim Vi và vaccin bạch hầu, uốn ván và ho gà mà không ảnh hưởng gì đến tính sinh miễn dịch của các vaccin này.

Chống chỉ định tiêm ngừa sốt vàng đồng thời với các vaccin tả, thương hàn và phó thương hàn A và B dạng tiêm trong vòng 3 tuần lễ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng có thể xuất hiện từ ngày thứ tư đến ngày thứ bảy sau khi tiêm dưới các dạng như sốt, đau mình mẩy, mệt và nhức đầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Tiêm ngừa cơ bản : tiêm dưới da hay tiêm bắp một liều 0,5 ml vaccin đã pha.

Tiêm nhắc : những qui định quốc tế về sức khỏe yêu cầu tiêm nhắc 0,5 ml vaccin mỗi 10 năm.

#### **Cách dùng :**

Dạng trình bày đơn liều :

Pha vaccin cẩn thận bằng cách bơm chất pha loãng trong bơm tiêm vào ống vaccin đông khô. Sau khi hòa tan hoàn toàn, vaccin được rút trở lại vào bơm tiêm và tiến hành tiêm.

Dạng trình bày đa liều :

Lượng chất pha loãng cần thiết để pha vaccin :

- 2,5 ml cho ống chứa 5 liều,
- 5 ml cho ống chứa 10 liều,
- 10 ml cho ống chứa 20 liều,
- 25 ml cho ống chứa 50 liều,

Pha vaccin đông khô trong ống với một lượng nhỏ chất pha loãng, lắc và thêm dần lượng chất hòa tan còn lại. Trước khi tiêm, phải lắc kỹ lọ vaccin đã pha. Vaccin được tiêm dưới da.

Vaccin sau khi pha phải bảo quản ở nơi tránh ánh sáng và nên dùng trong vòng một giờ sau khi pha.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ từ +2°C đến +8°C (trong tủ lạnh). Không được để đông đặc.

Sử dụng ngay sau khi pha vaccin.

Không dùng quá thời hạn sử dụng ghi rõ trên hộp thuốc.

## 488. STILNOX

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén để bẻ 10 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Zolpidem hémitartrate	10 mg
(Lactose)	

### DƯỢC LỰC

Stilnox là thuốc ngủ thuộc nhóm dẫn xuất của imidazopyridine, có các đặc tính của nhóm benzodiazépine : tác dụng an thần kinh với liều thấp hơn so với liều cần thiết để gây chống co giật, giãn cơ hay chống lo âu.

Ở liều điều trị, Stilnox chủ yếu có tác dụng gây ngủ.

Các tác dụng của thuốc có liên quan đến tác động đồng vận đặc hiệu trên những thụ thể "GABA-oméga phân tử lớn" (còn được gọi là BZD<sub>1</sub> và BZD<sub>2</sub>) có chức năng điều chỉnh sự mở kênh chlore.

Tuy nhiên, zolpidem là một chất đồng vận có ái tính trên phân nhóm oméga 1 (BZD<sub>1</sub>).

Ở người, zolpidem rút ngắn thời gian để giấc ngủ, giảm số lần thức giấc trong đêm, kéo dài tổng thời gian ngủ và cải thiện chất lượng giấc ngủ.

Hiệu quả của thuốc đi kèm với đường biểu diễn điện não đồ đặc trưng, khác với đường biểu diễn của các benzodiazépine. Các nghiên cứu ghi trong giấc ngủ đêm cho thấy rằng zolpidem kéo dài giai đoạn II cũng như các giai đoạn của giấc ngủ sâu (III và IV). Ở liều khuyến cáo, zolpidem không ảnh hưởng lên tổng thời gian của giấc ngủ nghịch (REM).

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

Sau khi uống, zolpidem có sinh khả dụng khoảng 70% và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 0,5 đến 3 giờ.

Phân phối :

Ở liều điều trị, động học của thuốc có liên quan tuyến tính với liều dùng. Gắn kết với protéine huyết tương khoảng 92%.

Đào thải :

Zolpidem được đào thải dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính (chuyển hóa ở gan), chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 60%), và qua phân (khoảng 40%). Zolpidem không có tác dụng gây cảm ứng các enzyme ở gan. Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương trung bình là 2,4 giờ (0,7-3,5 giờ).

Ở người già, sự thanh thải thuốc giảm. Nồng độ đỉnh trong huyết tương tăng khoảng 50% nhưng không làm tăng đáng kể thời gian bán hủy (trung bình khoảng 3 giờ).

Ở bệnh nhân suy thận, có làm thãm phân hay không, đã quan sát thấy sự thanh thải thuốc có giảm vừa phải. Các thông số động học khác không thay đổi.

Ở bệnh nhân suy gan, sinh khả dụng của zolpidem tăng, thanh thải thuốc giảm và thời gian bán hủy đào thải kéo dài (khoảng 10 giờ).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Mất ngủ tạm thời.
- Mất ngủ ngắn hạn.
- Mất ngủ kinh niên.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Mẫn cảm với zolpidem.
- Suy hô hấp nặng.
- Suy gan nặng.

Tương đối :

- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Chứng nhược cơ.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú : xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Lệ thuộc thuốc :

Có nhiều yếu tố dường như thuận lợi cho việc dẫn đến tình trạng lệ thuộc thuốc, như :

- thời gian điều trị,
- liều lượng,
- phối hợp với benzodiazepine,
- uống rượu,
- có tiền sử bị lệ thuộc một loại thuốc hoặc không.

Việc sử dụng thuốc benzodiazepine có thể gây hiện tượng lệ thuộc thuốc, nhưng điều này không xảy ra với zolpidem (liều điều trị).

Mất ngủ phản hồi :

Các nghiên cứu được thực hiện cho đến nay cho thấy rằng zolpidem không gây hiện tượng mất ngủ phản hồi (bị mất ngủ trở lại với mức độ nặng hơn) trong các điều kiện sử dụng bình thường. Hiện tượng này có thể xảy ra sau khi ngưng đột ngột một điều trị kéo dài hoặc với liều cao hơn liều khuyến dùng.

Thời gian điều trị không nên vượt quá 4 tuần lễ.

Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở liều điều trị không cho thấy làm hỏng tiến trình nhận thức, không nên loại trừ khả năng gây quên về trước có liên quan đến liều dùng, đặc biệt khi giấc ngủ bị gián đoạn (dậy sớm do một biến cố bên ngoài) hoặc ngủ trễ sau khi uống thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Nguyên nhân gây mất ngủ và cả những yếu tố nguy cơ cần được xác định nếu có thể được trước khi kê toa.

Yếu tố nguy cơ :

- Sử dụng benzodiazepine.

- Rượu.

- Suy hô hấp.

- Suy gan nặng.

- Người già trên 65 tuổi.

- Nhược cơ.

- Các nghiên cứu dược lý trên người và động vật không cho thấy có bất kỳ tác động nào trên trung tâm hô hấp. Tuy vậy vẫn nên thận trọng khi dùng Stilnox trong suy hô hấp.

- Trong những trường hợp nhược cơ : vì có khả năng làm tăng nhược cơ nên chỉ dùng zolpidem trong điều kiện có giám sát y tế chặt chẽ.

- Trong trường hợp suy gan : giảm liều.

- Lái xe và vận hành máy móc : nên lưu ý các tài xế và công nhân điều khiển máy vì khả năng bị choáng váng khi dùng thuốc.

### **LÚC CÓ THAI**

Mặc dù không có một tác dụng gây quái thai hay độc trên phôi thai nào được ghi nhận ở động vật thử nghiệm, do thận trọng (cũng như đối với tất cả các loại thuốc mới), không nên dùng thuốc này cho phụ nữ có thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù zolpidem được bài tiết rất yếu qua sữa mẹ, không được dùng thuốc này khi cho con bú mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : tránh uống rượu và thuốc có chứa alcohol, do rượu làm tăng tác dụng an thần. Việc giảm sự tập trung và cảnh giác đôi khi có thể gây nguy hiểm cho người lái xe và vận hành máy móc.

Lưu ý khi phối hợp :

- Morphine, barbiturate : nguy cơ tăng suy hô hấp.
- Các thuốc khác gây ức chế hệ thần kinh trung ương (dẫn xuất của morphine giảm đau và chống ho), barbiturate, một vài thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> gây ngủ, nhóm benzodiazépine, thuốc an thần kinh, clonidine và các thuốc cùng họ : tăng tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương có thể gây hậu quả nghiêm trọng nhất là đối với người lái xe và vận hành máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Sự xuất hiện của các tác dụng này liên quan tới liều và sự nhạy cảm của mỗi cá nhân (đặc biệt ở những người cao tuổi) và thường xảy ra trong vài giờ sau khi uống thuốc nếu bệnh nhân không đi ngủ ngay (xem Liều lượng và Cách dùng) :

- Lú lẫn.
- Rối loạn trí nhớ (mất trí nhớ trước).
- Song thị.
- Buồn ngủ ban ngày.

Hiếm hơn, có thể gây :

- Mệt.
- Rối loạn tiêu hóa.
- Thay đổi về libido.
- Phát ban ở da, ngứa.
- Cảm giác chóng mặt, choáng váng, suy nhược.
- Lệ thuộc thuốc.
- Mất ngủ phản hồi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều lượng :**

Trong mọi trường hợp, chỉ dùng thuốc ngay trước khi đi ngủ.

- Người lớn dưới 65 tuổi : liều lượng nên phù hợp với từng cá nhân. Liều thông thường là 1 viên 10 mg. Có thể tăng liều đến 15 hoặc 20 mg (1 viên rưỡi hoặc 2 viên) tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.
- Người già trên 65 tuổi : nên bắt đầu điều trị với 5 mg (nửa viên), liều lượng không nên vượt quá 1 viên 10 mg.

**Cách dùng :**

Thời gian điều trị : càng ngắn hạn càng tốt và không được vượt quá 4 tuần kể cả giai đoạn giảm liều.

Người lớn :

- Mất ngủ tạm thời : điều trị từ 2 đến 5 ngày ;
- Mất ngủ ngắn hạn : điều trị từ 2 đến 3 tuần ;

- Mất ngủ kinh niên : điều trị dài hạn chỉ khi có ý kiến của bác sĩ chuyên khoa.

Cách ngưng thuốc :

- Điều trị ngắn ngày : không cần giảm liều trước khi ngưng thuốc.

- Việc ngưng thuốc từ từ đối với điều trị kéo dài hoặc với liều cao giúp làm giảm nguy cơ gây mất ngủ phản hồi.

### QUÁ LIỀU

Các triệu chứng ngộ độc do zolpidem chủ yếu là rối loạn hệ thần kinh trung ương, biểu hiện bởi ngủ gật đến hôn mê.

Trường hợp nhẹ : lú lẫn tâm thần có thể được ghi nhận.

Trường hợp nặng : mất điều hòa vận động, hạ huyết áp, suy hô hấp, hôn mê, hiếm khi tử vong.

Trường hợp ngộ độc do dùng zolpidem kèm với thuốc chống trầm cảm hệ thần kinh trung ương hay alcohol : triệu chứng nặng hơn, tiên lượng xấu.

Trường hợp quá liều, nên dùng các biện pháp xử lý thông thường : chuyển tới các bệnh viện chuyên khoa, rửa dạ dày và theo dõi các thông số tim mạch-hô hấp.

Dùng flumazénil có thể có lợi để chẩn đoán và/hoặc điều trị quá liều do cố ý hoặc do ngộ độc zolpidem.

Sự đối kháng của flumazénil với tác dụng của zolpidem có thể làm dễ dàng xuất hiện các rối loạn thần kinh (co giật).

## 489. STIMOL

BIOCODEX

c/o TEDIS

dung dịch uống : ống thuốc dễ bẻ 10 ml, hộp 18 ống.

dung dịch uống : gói 10 ml, hộp 18 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Citrulline malate (dung dịch 50%)	2 g

cho 1 gói	
Citrulline malate (dung dịch 50%)	2 g



Tá dược : mùi thơm tự nhiên Cam sangria, dung dịch sodium hydroxyde 30% (m/m) lượng vừa đủ để có pH 3,3, nước tinh khiết.	
---	--

Lượng sodium : 30 mg (1,3 mmol) cho mỗi gói và mỗi ống.

**DƯỢC LỰC**

Chống suy nhược : (A : hệ thống tiêu hóa và chuyển hóa).

**CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ trong suy nhược chức năng.

Ghi chú : Stimol có thể dùng cho người tiểu đường vì không có chất đường trong công thức.

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp bệnh nhân đang theo chế độ ăn kiêng ít muối, nên lưu ý lượng sodium có trong mỗi gói hay mỗi ống là 30 mg.

Do thuốc có pH acide, khi dùng phải pha loãng thuốc trong một ly nước.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm gặp : vài trường hợp đau bao tử thoáng qua đã được ghi nhận khi bắt đầu điều trị.

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 3 gói hoặc 3 ống mỗi ngày, chia đều ra trong ngày.

Trẻ em trên 5 tuổi : 2 gói hoặc 2 ống mỗi ngày, chia đều ra trong ngày.

Trẻ em dưới 5 tuổi : 1 gói hoặc 1 ống mỗi ngày.

Khi dùng, pha loãng thuốc trong một ly nước.

Như mọi thuốc chống suy nhược, thời gian điều trị phải có giới hạn.

**490. STREPTASE**

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Bột pha tiêm 250.000 UI : hộp 1 chai bột đông khô - Bảng B.

Bột pha tiêm 750.000 UI : hộp 1 chai bột đông khô - Bảng B.

Bột pha tiêm 1.500.000 UI : hộp 1 chai bột đông khô - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

Streptase 250.000 UI :

cho 1 chai	
------------	--

Streptokinase cố định	250.000 UI
L-glutamate de sodium	25 mg
Dung dịch polygeline 10% tức là bằng polygeline*	25 mg
Dung dịch albumine người 20% tức là bằng albumine	100 mg
Hydroxyde de sodium lượng vừa đủ	pH 7,2

Streptase 750.000 UI :

cho 1 chai	
Streptokinase cố định	750.000 UI
L-glutamate de sodium	25 mg
Dung dịch polygeline 10% tức là bằng polygeline*	25 mg
Dung dịch albumine người 20% tức là bằng albumine	100 mg
Hydroxyde de sodium lượng vừa đủ	pH 7,2

Streptase 1.500.000 UI :

cho 1 chai	
Streptokinase cố định	1.500.000 UI
L-glutamate de sodium	25 mg
Dung dịch polygeline 10% tức là bằng polygeline*	25 mg
Dung dịch albumine người 20% tức là bằng albumine	100 mg
Hydroxyde de sodium lượng vừa đủ	pH 7,2

\* Chất trùng hợp của gélatine thoái biến (nguồn gốc từ bò).

### **DƯỢC LỰC**

Streptokinase, chất làm tan huyết khối, là một protéine rất tinh khiết, chiết từ dịch lọc canh cấy liên cầu tán huyết bêta thuộc nhóm C.

Sau khi bị trung hòa bởi các kháng thể lưu hành nếu có, streptokinase hoạt hóa hệ thống sinh lý làm tan fibrine : một phân tử streptokinase và một phân tử plasminogène kết hợp để thành lập phức hợp hoạt hóa plasminogène ; chất này tác dụng lên một số lớn phân tử plasminogène, biến đổi chúng thành plasmine. Tác dụng ly giải protéine của plasmine không chỉ thực hiện trên fibrine của huyết khối mà luôn cả trên fibrinogène lưu hành. Một chất hoạt hóa khác của plasminogen là phức hợp streptokinase-plasmin.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Khi bắt đầu điều trị, nồng độ streptokinase trong huyết tương giảm rất nhanh chóng (thời gian bán hủy khoảng 10 phút), do sự trung hòa của các kháng thể kháng streptokinase gần như thường xuyên hiện diện vì thường nhiễm liên cầu tán huyết. Tiếp sau sự trung hòa, thời gian bán hủy của streptokinase là khoảng 80 phút.

Thuốc được thải qua nước tiểu. Tuy nhiên tác dụng trên sự đông máu kéo dài hơn nhiều (xem Ngưng điều trị trong Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **CHỈ ĐỊNH**

- Nhồi máu cơ tim mới : giảm tỉ lệ tử vong ở những bệnh nhân được điều trị sớm, nhất là trong 6 giờ đầu.

Hiệu quả càng cao khi điều trị càng sớm (đặc biệt khi Streptase được dùng ngay giờ đầu).

Hoạt tính có vẻ như vẫn còn giữa giờ thứ 6 và giờ thứ 12.

- Thuyên tắc phổi.

- Huyết khối tĩnh mạch sâu.

- Thông các mạch nối động-tĩnh mạch ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo và được đặt ống thông lưu.

- Huyết khối van tim nhân tạo.

- Tắc động mạch võng mạc trung ương hoặc tĩnh mạch võng mạc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chuyên biệt :

Tuyệt đối vĩnh viễn :

- dị ứng hay không dung nạp streptokinase.

Lâm sàng :

Tuyệt đối vĩnh viễn :

- đang xuất huyết hay mới bị xuất huyết.

- tiền căn tai biến mạch máu não dù đã lâu : phải khám thần kinh trước khi làm tan huyết khối.

- tiền căn mổ sọ gần đây, chấn thương ở đầu gần đây.

- tiền căn dị dạng mạch máu não hay xuất huyết màng não không rõ nguyên do.

- rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải, không kiểm soát được.

- cao huyết áp nặng không kiểm soát được.

- viêm tụy cấp.

Trong 2 tháng :

- mới gắn van nhân tạo bằng dacron.

Trong 1 tháng :

- can thiệp bằng phẫu thuật, tuy nhiên, trong một số trường hợp đặc biệt vết mổ có thể đè ép được hoàn toàn, có thể rút ngắn thời hạn này.

Trong 15 ngày :

- chọc dò-sinh thiết gan hay thận.

- chọc dò động mạch (động mạch không đè ép trực tiếp được-chụp X quang động mạch chủ qua đường lưng).

Tương đối :

- trên 70 tuổi.

- loét không xuất huyết, hang phổi, viêm phế quản nặng.

Sinh học :

Chống chỉ định trong trường hợp tỉ lệ prothrombine giảm, hoặc thời gian Howell hay céphaline-kaolin kéo dài, trừ trường hợp trước đó có dùng thuốc kháng vitamine K hay héparine. Khi đó, nên đợi vài giờ hay có thể tiến hành điều trị đồng thời bù trừ hay trung hòa sự thiếu hụt.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Mỗi khi sử dụng, nên cân nhắc kỹ giữa nguy cơ của việc điều trị và những lợi điểm mong muốn, đặc biệt khi có cùng một lúc.

- xoa bóp tim hay chấn thương mới đây.

- bệnh van 2 lá với rung nhĩ.

- cao huyết áp đã được điều trị.

- suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

- sỏi niệu.

- bước có nguy cơ xuất huyết.

- hẹp động mạch cảnh với nguy cơ thuyên tắc.

- viêm nội tâm mạc do vi trùng hay bệnh nhiễm trùng nặng.

- tiểu đường với biến chứng võng mạc nặng.

Streptase có thể mất hiệu lực nếu được dùng kể từ sau 5 ngày sau lần tiêm Streptase hay streptokinase đầu tiên vì có thể có hiện tượng kháng thuốc do kháng thể kháng streptokinase, đặc biệt sau 5 ngày đến 12 tháng, hay sau nhiễm trùng liên cầu khuẩn mới đây. Thêm nữa, nồng độ kháng thể kháng streptokinase cao có thể làm tăng nguy cơ dị ứng khi dùng thuốc trở lại.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ được dùng thuốc nếu có sự theo dõi chặt chẽ, có phương tiện hồi sức. Trường hợp trước đó được điều trị với thuốc kháng vitamine K hay héparine : xem Chống chỉ định sinh học.

Khi đang điều trị, tuyệt đối chống chỉ định : tiêm bắp và chọc động mạch (trong những vùng mà động mạch không thể đè ép được).

### **Theo dõi điều trị :**

Đo thời gian thrombine máu và (hay) nồng độ fibrinogène có thể cho phép kiểm tra, ngay từ cuối giờ thứ nhất, hiệu quả sinh học của việc điều trị. Nồng độ fibrinogène lúc đó có thể gần 0 g/l. Thường vào khoảng giữa giờ thứ 6 và giờ thứ 9, nồng độ fibrinogène lên trở lại trên 1 g/l thời điểm có thể chuyển sang điều trị tiếp theo bằng héparine.

### **Điều trị tiếp theo :**

Có thể dự kiến nhiều phác đồ khác nhau để tránh tạo huyết khối trở lại trong các mạch vành đã được thông và tránh sự tái phát hoặc lan rộng của nhồi máu.

- Streptokinase-héparine :

Cách điều trị tiếp theo cổ điển với héparine được tiến hành vào giờ thứ 6 đến thứ 9 (xem Theo dõi điều trị) sau khi ngưng tiêm truyền streptokinase, lúc đầu với liều vừa (75 đến 150 mg/24 giờ) rồi đến liều hữu hiệu [tùy thuộc thời gian Howell hay céphaline-kaolin (gấp 2 lần trị số chứng)] khi fibrinogène đã vượt quá 1 g/l.

Sau 4 đến 8 ngày dùng héparine có thể dùng tiếp thuốc kháng vitamine K.

- Streptokinase-aspirine :

Trong một nghiên cứu có kiểm chứng, phối hợp streptokinase tiêm tĩnh mạch và aspirine uống cho thấy có hiệu quả, với aspirine (160 mg/ngày) dùng càng sớm càng tốt. Tỷ lệ tử vong có giảm vào thời điểm 1 tháng và một năm.

-Streptokinase - héparine - aspirine :

Có thể phối hợp như trên và có vẻ không làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Ngưng điều trị tức khắc và (hay) điều chỉnh tình trạng ly giải fibrine trong trường hợp bị biến chứng xuất huyết.

Có thể ức chế sự ly giải fibrine bằng cách tiêm acide epsilon-aminocaproique (4 g, tiêm tĩnh mạch, sau đó có thể truyền tĩnh mạch 1 g/giờ) và/hay thuốc ức chế protéase (trung bình 50.000 đơn vị U.I.K/giờ, đường tĩnh mạch) cho đến khi ức chế hoàn toàn các men ly giải fibrine.

Trước khi mổ cấp cứu cho bệnh nhân đang được điều trị với streptokinase, đều phải dùng thuốc ức chế sự ly giải fibrine. Ngoài ra, trước khi mổ cũng phải điều chỉnh tình trạng hạ fibrinogène máu và các rối loạn đông máu có thể có bằng cách truyền fibrinogène, huyết tương tươi, hoặc máu tươi toàn phần.

### **LÚC CÓ THAI**

Tuy có thể dùng streptokinase trong lúc mang thai, nhưng phải thảo luận cho từng trường hợp nếu thai dưới 5 tháng, và tránh dùng, nếu mới sẩy thai hay ngay sau khi sanh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tăng nguy cơ xuất huyết khi phối hợp với thuốc chống đông (héparine, kháng vitamine K) hay chống ngưng tập tiểu cầu. Tuy nhiên, aspirine ở liều thấp (100 đến 160 mg/ngày), có tác dụng giảm tỷ lệ tử vong, cộng vào với tác dụng của streptokinase (xem Điều trị tiếp theo), mà không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

### **Lâm sàng :**

Khi bắt đầu điều trị có thể có phản ứng không dung nạp tạm thời. Đó là sự phối hợp theo nhiều kiểu khác nhau của :

- hạ huyết áp và (hay) nhịp tim nhanh hoặc chậm
- đau thắt ngực
- sốt, lạnh run, đau cơ, suy nhược
- buồn nôn hay nôn
- nổi mề đay hay đỏ da

Cần phân biệt với các phản ứng dị ứng, hiếm gặp hơn, như sốc phản vệ sớm hay bệnh huyết thanh.

Ở giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim, sau khi thông mạch vành, đồng thời với giảm đau, thường thấy một cơn loạn nhịp hồi phục tự nhiên (loạn nhịp do tưới máu trở lại).

Xuất huyết nhẹ không đáng kể (chảy máu ở điểm tiêm), hiếm gặp hơn là xuất huyết nội tạng hay thanh mạc (xem Thận trọng lúc dùng).

Cũng đã xảy ra biến chứng thuyên tắc phía dưới do sự di chuyển và (hay) vỡ huyết khối hay một mảng xơ cứng.

### **Sinh học :**

Tăng bạch cầu đa nhân trung tính có thể kèm theo phản ứng không dung nạp sớm. Hiếm gặp trường hợp tăng tế bào lympho tương đối hay tăng tương bào.

Rất hiếm, có sự tăng vừa phải hoạt động của các men gan.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Chỉ được dùng thuốc tại bệnh viện dưới sự theo dõi chặt chẽ và có phương tiện hồi sức.

Bột đông khô được pha trong những dung dịch natri clorid hay glucose đẳng trương.

Nhồi máu cơ tim cấp :

Truyền tĩnh mạch 1.500.000 UI trong 30-60 phút trong 100 ml dung dịch muối sinh lý hoặc glucose 5%.

Dùng streptokinase càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu có triệu chứng.

Thuyên tắc phổi cấp lan rộng với huyết động học bất ổn :

Liều tấn công : truyền tĩnh mạch 250.000 UI trong 100-300 ml dung dịch muối sinh lý hay glucose 5% trong 30 phút.

Liều duy trì : 100.000 UI/giờ trong 24 giờ, bắt đầu ngay sau liều tấn công.

Tắc động mạch trong khi đang điều trị nội mạch :

Tiêm vào động mạch chạm vào cục huyết khối.

Khoảng 5.000 UI/giờ trong 12-48 giờ.

Thuyên tắc van tim giả :

Liều tấn công : truyền tĩnh mạch 250.000 UI trong 100-300 ml dung dịch muối sinh lý hay

glucose 5% trong 30 phút.

Liều duy trì : 100.000 UI/giờ, bắt đầu ngay sau liều tấn công. Liều duy trì được tiếp tục tùy theo kết quả.

Thông mạch nối động-tĩnh mạch ở người lọc máu :

5.000-10.000 UI/20 phút.

Có thể lặp lại tối đa 5 lần.

### **QUÁ LIỀU**

Streptokinase làm tăng plasmine huyết do sự tiêu thụ tiền chất (plasminogène). Do đó, dùng quá liều sẽ không gây hậu quả gì vì tiền chất không còn nữa.

## **491. STRESAM**

BIOCODEX

c/o TEDIS

viên nang : hộp 60 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

Etifoxine chlorhydrate	50 mg
Tá dược : lactose, bột talc, vi tinh thể cellulose, keo silice, magnésium stéarate.	

### **DƯỢC LỰC**

Etifoxine chlorhydrate thuộc nhóm hóa học benzoxazine.

Thuốc có tác động an thần, giải lo âu. Thuốc không gây ra tác dụng phụ ảnh hưởng đến các chức năng quan trọng của cơ thể, nhưng có tác dụng điều hòa hệ thần kinh thực vật.

Đặc điểm của etifoxine chlorhydrate là chống lại cùng lúc các tác dụng thuộc về hành vi và các phản ứng sinh lý và sinh hóa của stress gây ra tình trạng lo âu :

- trên thú vật, thuốc có tác động rất chọn lọc trong các thử nghiệm sử dụng các thú vật dễ xúc cảm ;

- trong dược lý lâm sàng, người ta đã chứng minh rằng thuốc làm giảm các phản ứng khác nhau của tình trạng stress (tính khí dễ xúc cảm, tăng huyết áp, tăng các acide béo tự do trong huyết thanh, tăng bài tiết cortisol...).

Về mặt thực nghiệm, trên khỉ, etifoxine không gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc.

Trên lâm sàng có thể điều trị kéo dài trong vòng 6 tháng và 12 tháng mà không thấy có hiện tượng thiếu thuốc sau khi ngưng thuốc.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Etifoxine chlorhydrate được hấp thu tốt bằng đường uống, nó không gắn vào thành phần của máu, nồng độ của thuốc trong máu giảm từ từ theo 3 pha và thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Etifoxine chlorhydrate qua được nhau thai.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các biểu hiện tâm thần cơ thể của sự lo lắng như loạn trương lực thần kinh thực vật, nhất là biểu hiện tim mạch.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tình trạng choáng.
- Suy gan và/hoặc suy thận nặng.
- Suy hô hấp nặng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trong trường hợp nhược cơ, do khả năng làm tăng thêm sự mệt mỏi của cơ, Stesam chỉ được dùng dưới sự theo dõi y khoa chặt chẽ.
- Trong trường hợp suy hô hấp vừa phải, nên điều chỉnh liều lượng cho thích hợp.
- Không nên dùng thuốc cùng lúc với các thức uống có chất rượu.
- Cần thận trọng đối với người lái xe và điều khiển các máy móc do thuốc có khả năng gây buồn ngủ.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dù không thấy có tác dụng gây quái thai trong quá trình thực nghiệm trên thú vật thí nghiệm, không nên chỉ định thuốc này cho phụ nữ có thai và đang cho con bú mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Cần phải thận trọng khi phối hợp thuốc với các thuốc ức chế thần kinh trung ương do khả năng làm tăng tiềm lực của cả hai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tình trạng buồn ngủ có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị và mất đi một cách tự nhiên trong quá trình điều trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trung bình, uống 3 đến 4 viên mỗi ngày trong 7 đến 30 ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Trường hợp dùng quá liều do vô tình hay cố ý, việc xử lý được giới hạn ở điều trị triệu chứng (theo dõi các chức năng tập trung, cảnh giác, hô hấp và gan) ở bệnh viện.

## **492. STUGERON**

JANSSEN PHARMACEUTICA  
c/o JANSSEN-CILAG



c/o MEGA PRODUCTS

Viên nén 25 mg : vỉ 10 viên, hộp 25 vỉ.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cinnarizine	25 mg

#### DƯỢC LỰC

Các nghiên cứu trong ống nghiệm và trên cơ thể sống cho thấy cinnarizine giảm co bóp cơ trơn gây ra bởi các tác nhân hoạt mạch khác nhau (histamine, angiotensine, bradykinine, nicotine, acetylcholine, adrénaline, noradrénaline, BaCl<sub>2</sub>) và gây ra bởi sự khử cực KCl. Hoạt tính chống co cơ đặc hiệu được quan sát thấy trên cơ trơn mạch máu. Cinnarizine tác động trên đáp ứng co cơ của các sợi cơ trơn khử cực bằng cách ức chế chọn lọc luồng ion calci đi vào tế bào bị khử cực nhờ đó giảm thiểu sự hiện diện của ion calci cần cho việc cảm ứng và duy trì co cơ.

Cinnarizine không độc hại và không cản trở các chức năng sinh lý quan trọng (hệ thần kinh trung ương, chức năng tuần hoàn, hô hấp).

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Trên chuột cống thí nghiệm, cinnarizine đánh dấu đồng vị phóng xạ được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong vòng 1 giờ ở máu, gan, thận, tim, lách, phổi và não. Chuyển hóa thuốc mạnh mẽ xảy ra trong vòng 1/2 giờ sau khi uống và sau 32 giờ nồng độ thuốc trong mô là không đáng kể. Thuốc được chuyển hóa đặc biệt thông qua việc khử N-alkyl hóa. Khoảng 2/3 chất chuyển hóa được thải ra ở phân và 1/3 ở nước tiểu. Thải trừ thuốc hầu như hoàn toàn trong vòng 5 ngày sau khi dùng thuốc.

#### CHỈ ĐỊNH

- Rối loạn tiền đình : điều trị duy trì các triệu chứng rối loạn mê đạo bao gồm chóng mặt, hoa mắt, choáng váng, ù tai, rung giật nhãn cầu, buồn nôn và nôn.
- Phòng ngừa say sóng, say tàu xe và phòng ngừa chứng đau nửa đầu.
- Điều trị duy trì các triệu chứng bắt nguồn từ mạch máu não bao gồm hoa mắt, choáng váng, ù tai, nhức đầu nguyên nhân mạch máu, rối loạn kích thích và khó hòa hợp, mất trí nhớ, kém tập trung.
- Điều trị duy trì các triệu chứng rối loạn tuần hoàn ngoại biên bao gồm bệnh Raynaud, xanh tím đầu chi, đi khập khễnh cách hồi, rối loạn dinh dưỡng, loét giãn tĩnh mạch, tê rần, co thắt cơ buổi tối, lạnh đầu chi.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với thuốc.

#### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Bệnh nhân Parkinson chỉ nên dùng Stugeron nếu lợi ích dùng thuốc là cao hơn nguy cơ khả dĩ

làm nặng thêm bệnh này.

### LÚC CÓ THAI

Mặc dù trên súc vật nghiên cứu, Stugeron không cho thấy tác dụng sinh quái thai, nên cân nhắc giữa nguy cơ tiềm tàng và lợi ích dùng thuốc trên phụ nữ mang thai.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Rượu, thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, thuốc chống trầm cảm 3 vòng : dùng đồng thời với Stugeron có thể tăng tác dụng gây buồn ngủ của các thuốc này hoặc của Stugeron.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Buồn ngủ nhẹ, rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra ở liều cao. Trong hầu hết các trường hợp các tác dụng này tự biến mất sau một vài ngày. Ở bệnh nhân nhạy cảm, nên bắt đầu dùng thuốc với liều 1 viên, 3 lần/ngày và tăng dần liều dùng.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

1-2 viên, 3 lần/ngày.

## 493. STUGERON - RICHTER

GEDEON RICHTER

viên nén 25 mg : vỉ 25 viên, hộp 2 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cinnarizine	25 mg

### MÔ TẢ

Cinnarizine là một chất chẹn calcium chọn lọc, thuộc nhóm IV các chất đối kháng calcium (theo sự phân loại của WHO).

Cinnarizine là thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>.

### DƯỢC LỰC

Cinnarizine ức chế sự co thắt các tế bào cơ trơn của mạch máu bằng cách chẹn các dòng calcium. Ngoài sự đối kháng trực tiếp calcium này cinnarizine làm giảm hoạt tính gây co mạch của các chất gây co mạch, như serotonin và epinephrine, bằng cách chẹn dòng calcium. Sự phong bế dòng calcium qua tế bào có tính chọn lọc ở mô, và kết quả là làm cho cinnarizine có đặc tính chống co thắt mạch mà không ảnh hưởng đến huyết áp và nhịp tim.

Hơn nữa, cinnarizine còn có thể cải thiện sự suy giảm của vi tuần hoàn bằng cách tăng khả năng

biến dạng của hồng cầu và giảm độ nhớt của máu. Sức kháng của tế bào với tình trạng giảm oxy không khí thở vào tăng lên.

Stugeron ức chế sự kích thích hệ thống tiền đình, dẫn đến kết quả ngăn chặn chứng giật nhãn cầu và các rối loạn giao cảm khác.

Cinnarizine có thể làm chấm dứt hoặc phòng ngừa triệu chứng chóng mặt cấp tính.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ huyết tương tối đa của cinnarizine đạt được từ 1-3 giờ sau khi dùng thuốc. Chu kỳ bán hủy của cinnarizine là 4 giờ. Cinnarizine được chuyển hóa hoàn toàn. Nó được loại thải 1/3 qua nước tiểu và 2/3 qua phân.

Tỷ lệ gắn kết với protein trong huyết thanh của cinnarizine là 91%.

### **CHỈ ĐỊNH**

#### **Các rối loạn tuần hoàn não :**

- Điều trị duy trì đối với các triệu chứng rối loạn mê đạo, kể cả chóng mặt, choáng váng, ù tai, giật cầu mắt, buồn nôn và nôn mửa.
- Phòng say tàu xe.
- Phòng nhức nửa đầu.
- Điều trị duy trì đối với các triệu chứng có nguồn gốc từ mạch não, như choáng váng, ù tai, nhức đầu có nguyên nhân mạch, tư cách không phù hợp với xã hội, dễ bị kích thích, mất trí nhớ và thiếu tập trung.
- Điều trị duy trì đối với các rối loạn tuần hoàn ngoại biên, như hiện tượng Raynaud, chứng tập tễnh cách hồi, chứng xanh tím đầu chi, rối loạn dinh dưỡng, loét do giãn tĩnh mạch và loét do dinh dưỡng, dị cảm, chứng chuột rút ban đêm, lạnh các chi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Stugeron chống chỉ định đối với những bệnh nhân nhạy cảm với thuốc.

Mang thai và cho con bú. Mặc dù trong các thử nghiệm trên động vật, Stugeron không gây quái thai, nhưng cũng như với tất cả các dược phẩm khác, Stugeron chỉ nên sử dụng trong thời kỳ có thai khi lợi ích của việc điều trị thuốc lớn hơn cả nguy cơ đối với bào thai.

Chưa có số liệu cho thấy sự bài tiết của Stugeron qua sữa mẹ : nên ngừng cho bú khi người mẹ sử dụng Stugeron.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giống như những thuốc kháng histamine khác, Stugeron cũng gây các khó chịu ở dạ dày, vì thế tốt nhất là uống thuốc sau bữa ăn.

Đối với những bệnh nhân bị bệnh Parkinson, Stugeron chỉ nên dùng nếu như lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn những nguy cơ làm trầm trọng thêm bệnh.

Trong thời kỳ đầu dùng thuốc, Stugeron có thể gây buồn ngủ, vì thế cần thận trọng khi dùng cùng lúc với rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Ảnh hưởng đối với khả năng lái xe và điều khiển máy móc : Do thuốc có thể gây buồn ngủ, đặc

biệt khi bắt đầu dùng, cần thận trọng trong khi lái xe và điều khiển các máy móc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khi dùng đồng thời với :

- rượu,
- thuốc ức chế thần kinh trung ương,
- thuốc chống trầm cảm 3 vòng,

tác dụng an thần của các thuốc này hoặc của Stugeron có thể tăng.

Can thiệp vào chẩn đoán bệnh : do tác dụng kháng histamin, Stugeron có thể ngăn những chỉ thị phản ứng da dương tính nếu dùng Stugeron 4 ngày trước thử nghiệm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn ngủ và rối loạn tiêu hóa có thể xảy ra. Những rối loạn này thường chỉ là tạm thời và thường tránh được khi tăng liều dần dần đến liều tối ưu.

Trong một số ít trường hợp có thể thấy đau đầu, khô miệng, tăng cân, ra mồ hôi và dị ứng.

Tương tự, rất hiếm khi xuất hiện liken phẳng và các triệu chứng giống lupus.

Đối với những người lớn tuổi, khi điều trị lâu dài, ở một số trường hợp bệnh ngoài bó tháp bị trầm trọng thêm hoặc bắt đầu xuất hiện, thường kèm theo trầm cảm. Nên ngừng điều trị trong những trường hợp như vậy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Rối loạn tuần hoàn não : 3 x 1 viên/ngày

Rối loạn tuần hoàn ngoại biên : 3 x 2-3 viên/ngày

Chóng mặt : 1 x 3 viên/ngày

Say tàu, xe :

- Người lớn : uống 1 viên nửa giờ trước chuyến đi, sau đó nhắc lại cứ mỗi 6 giờ một lần.
- Trẻ em : dùng nửa liều của người lớn.

Stugeron nên dùng sau bữa ăn.

Liều tối đa hàng ngày không vượt quá 225 mg (9 viên).

Vì tác dụng của Stugeron đối với bệnh chóng mặt phụ thuộc vào liều lượng thuốc, nên liều có thể được nâng lên một cách từ từ.

### **QUÁ LIỀU**

Một trường hợp cá biệt, một bé 4 tuổi dùng thuốc quá liều cấp tính (2100 mg), người ta đã thấy các biểu hiện sau đây : nôn mửa, buồn ngủ, hôn mê, run rẩy, giảm huyết áp. Sự hồi phục đã yên ổn.

Không có thuốc giải độc đặc trị, nhưng trong trường hợp dùng quá liều, nên rửa dạ dày và dùng than hoạt.

### **BẢO QUẢN**

Để chỗ khô, giữ ở nhiệt độ khoảng 15-25°C. Tránh ánh sáng.

## 494. SUBSYDE-CR

RAPTAKOS BRETT

Viên nang phóng thích có kiểm soát 100 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diclofenac sodium	100 mg

### ĐỘC TÍNH

Diclofenac sodium không sinh khối u trên chuột cho đến liều uống 20 mg.kg<sup>-1</sup> trong suốt thời kỳ có thai. Khả năng sinh sản của chuột cống trắng, đực lẫn cái, không bị ảnh hưởng, dù vậy một số tác dụng độc bào thai đã được ghi nhận ở liều hàng ngày 2-4 mg.kg<sup>-1</sup>. Điều này có nghĩa là thuốc có khả năng gia tăng hấp thu vào trong tử cung và/hoặc có khả năng giảm số lượng con trong một lứa đẻ đủ tháng và giảm cân con vật sơ sinh. Tuy nhiên, sự phát triển sau đó và khả năng sống sót của chuột con lại tương đương với lô chứng. Diclofenac cho đến liều 10 mg.kg<sup>-1</sup> trong suốt thai kỳ không thấy có tác dụng sinh quái thai ở chuột cống.

Trong các nghiên cứu dùng liều cao, nhiều súc vật đã chết vì loét dạ dày và ruột.

Trong các nghiên cứu trên thỏ, không thấy có tác dụng sinh quái thai và sự phát triển của bào thai vẫn tốt ở liều 10 mg mỗi ngày vào ngày thứ 7-16 sau khi giao hợp.

Nghiên cứu độc cấp điển đã chứng minh liều LD<sub>50</sub> là 226-240 mg.kg<sup>-1</sup>. Nghiên cứu độc trường diễn cho thấy có xuất huyết, loét và đôi khi thủng tiêu hóa tùy liều và không thấy có biến đổi độc hại nào khác.

### DƯỢC LỰC

Diclofenac là một thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID) rất hiệu lực kèm theo tác dụng giảm đau và hạ sốt. Thuốc cũng có một chút tác dụng tăng uric niệu.

Nghiên cứu trên các hệ tế bào thích hợp cho thấy diclofenac ức chế hữu hiệu cyclo-oxygenase, làm giảm rõ nét sự hình thành các prostaglandin như PgF<sub>2</sub><sup>a</sup> và PgE<sub>2</sub>, prostacyclin và các sản phẩm thromboxane là các chất trung gian có tính chìa khóa của hiện tượng viêm. Hơn nữa, diclofenac sodium còn điều hòa con đường lipoxygenase và làm biến đổi có ý nghĩa sự phóng thích và chuyển hóa acid arachidonic. Diclofenac sodium làm giảm lượng acid arachidonic tự do trong tế bào bằng cách thúc đẩy sự kết hợp của nó vào các triglycerid mà sau đó dẫn đến tình trạng giảm tỷ lệ hình thành các sản phẩm lipoxygenase. Trên mô hình gây viêm khớp trợ giúp, diclofenac chống viêm mạnh hơn aspirin và tương đương với indomethacine.

Diclofenac ăn mòn niêm mạc dạ dày và kéo dài thời gian máu chảy.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Subsyde-CR là một chế phẩm đa đơn vị với nhiều viên hoàn nhỏ. Mỗi hoàn gồm một lõi với nhiều lớp thuốc và màng đặc biệt xếp xen kẽ bao quanh có khả năng kiểm soát tốc độ khuếch tán của thuốc bên trong. Sau khi uống vào, vỏ nang gelatin tan ra nhanh chóng và phóng thích các viên hoàn nhỏ vào trong dạ dày. Nước thấm thấu vào các viên hoàn nhỏ ngay từ dạ dày và hòa tan diclofenac cho đến khi bão hòa. Các viên hoàn nhỏ sau đó được rải đều dọc theo ống ruột và màng thấm tách đảm bảo cho thuốc khuếch tán chậm và đều ra lòng ruột xung quanh, độc lập với thành phần chứa trong ruột. Tiến trình này diễn ra đều đặn, chậm rãi hết lớp này đến lớp khác cho đến khi thuốc đã được khuếch tán ra hết, các viên hoàn nhỏ xẹp đi và được đào thải ra ngoài. Thuốc được phóng thích đều dọc suốt ống tiêu hóa dẫn đến sự hấp thụ thuốc đều và nồng độ diclofenac huyết tương được duy trì đều trong suốt 24 giờ sau chỉ một liều uống.

Hấp thu : Diclofenac trong Subsyde-CR được hấp thu hoàn toàn từ ống tiêu hóa. Sau khi uống 100 mg Subsyde-CR, nồng độ huyết tương đỉnh trung bình đạt đến 1,39 mg/ ml sau khoảng thời gian trung bình là 4,83 giờ. Diễn tiến dược động học không thay đổi sau khi dùng lặp lại liều thuốc. Diện tích vùng dưới đường cong biểu diễn nồng độ (AUC) là 18,87 mg.h/ ml.

Phân phối : Hơn 99% diclofenac được gắn có thể nhả khỏi albumin huyết tương người. Cũng như các thuốc chống viêm không phải steroid khác, diclofenac phân tán được vào trong và ra khỏi hoạt dịch khớp. Sự phân tán vào trong khớp xảy ra khi lượng thuốc trong huyết tương cao hơn trong hoạt dịch khớp. Có rất ít dữ liệu về sự xuyên thấu vào mô của người, nhưng ở chuột nhất nồng độ thuốc cao nhất được tìm thấy ở gan, mật và thận nhưng chỉ có một lượng nhỏ trong não và tủy sống.

Chuyển hóa và bài tiết : Diclofenac được thải ra thông qua sự chuyển hóa và sau đó bài tiết qua nước tiểu và mật dưới dạng liên hợp với glucuronide và sulphat của các chất chuyển hóa.

Khoảng 65% liều dùng bài tiết qua nước tiểu và khoảng 35% qua mật.

Một nghiên cứu trên sáu bà mẹ điều trị trong 1 tuần lễ với 100 mg diclofenac sodium mỗi ngày, không có mẫu nào trong 59 mẫu sữa có chứa lượng thuốc nguyên dạng mà có thể dò ra được (giới hạn của việc dò ra là 10 mg.l<sup>-1</sup>).

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Từ khi diclofenac được giới thiệu, đã có hơn một ngàn bài báo được công bố báo cáo kết quả của việc dùng thuốc này cho gần 100.000 bệnh nhân.

Liều diclofenac uống hàng ngày 75-150 mg đã được nghiên cứu là tốt so với liều điều trị của các NSAID khác trong các công trình nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và viêm cột sống dính khớp.

Diclofenac là một thuốc chống viêm và giảm đau hữu hiệu trong thực tiễn lâm sàng và được sử dụng rộng rãi trong điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp. Trong lâm sàng, diclofenac có hiệu lực tương tự như indomethacine hay aspirin và ít tác dụng phụ hơn hai loại

thuốc này. Diclofenac làm giảm sưng khớp và giảm đau ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nhưng không có tác dụng lâu dài lên quá trình diễn tiến của bệnh. Diclofenac hữu hiệu trong việc điều trị đau sau mổ và có ở dạng thuốc tiêm. Diclofenac ức chế sự kết dính của tiểu cầu và kéo dài thời gian máu chảy. Bằng việc ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong tử cung phụ nữ mang thai, thuốc có thể làm chậm trễ thời điểm bắt đầu đau đẻ.

Diclofenac không ảnh hưởng trên chức năng thận của người bình thường nhưng có thể làm xấu thêm chức năng thận của bệnh nhân có tình trạng lưu lượng tuần hoàn qua thận tùy thuộc vào sự dẫn mạch do prostaglandin E<sub>2</sub> (như tăng huyết áp, tiểu đường, xơ gan và các tình trạng khác). Diclofenac có thể ăn mòn dạ dày, một phần do trực tiếp kích ứng niêm mạc dạ dày và một phần do ức chế sự tổng hợp các prostaglandin bảo vệ tế bào.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các bệnh cơ xương (như thần kinh tọa, bong gân, dẫn cơ, v.v...) ; bệnh thấp ngoài khớp (như viêm gân, viêm bao hoạt dịch, viêm mô xơ) ; viêm khớp dạng thấp ; viêm xương khớp ; viêm đốt sống cổ ; viêm cột sống dính khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng cảm đối với diclofenac sodium. Viêm loét tiêu hóa. Bệnh nhân có cơ địa hen suyễn mà có thể lên cơn suyễn, mề đay hay viêm mũi cấp do acid acetylsalicylic hay do các thuốc ức chế sự tổng hợp prostaglandin khác gây nên.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Do dạng bào chế áp dụng công nghệ DRCM, tác dụng phụ tại chỗ lẫn toàn thân sau đây của diclofenac dạng bào chế thông thường là tối thiểu : Loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa (có thể xảy ra mà không có triệu chứng cảnh báo hoặc không có tiền sử bệnh, và thường ở người cao tuổi bị nặng hơn), viêm loét đại tràng, bệnh Crohn hoặc bất thường huyết học.

Cũng như các NSAIDs khác, bệnh nhân suy gan, tim hay thận nặng, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu hay đang phục hồi sau giải phẫu lớn hoặc người cao tuổi cần được theo dõi sát. Bệnh nhân dùng dài ngày cần được xét nghiệm theo dõi chức năng thận, chức năng gan (có thể gia tăng các men gan) và công thức máu để lượng giá nguy cơ. Nếu các xét nghiệm chức năng gan bất thường vẫn kéo dài hay nặng lên, và có các dấu chứng hay triệu chứng lâm sàng cho thấy bệnh gan phát triển hay nếu xuất hiện các bất thường khác (như tăng bạch cầu ưa eosin, nổi mẩn), cần phải ngưng dùng diclofenac sodium. Ảnh hưởng trên chức năng thận thường có thể đảo ngược được nếu ngưng dùng diclofenac sodium.

Diclofenac sodium có thể làm bùng phát bệnh của người bị loạn chuyển hóa porphyrin gan.

Như các NSAIDs khác, diclofenac sodium ức chế sự kết tập tiểu cầu có thể đảo ngược được.

Dùng cho phụ nữ mang thai và cho con bú :

Dù thực nghiệm trên súc vật không thấy gây quái thai, vẫn không nên dùng diclofenac sodium cho phụ nữ mang thai trừ trường hợp có những lý do xác đáng phải dùng. Nếu sử dụng, nên với liều thấp nhất có hiệu lực. Dùng các thuốc ức chế sự tổng hợp prostaglandin có thể làm cho

đóng sớm ống động mạch Botal (ductus arteriosus) hoặc đờ tử cung (uterin inertia), do đó không nên kê đơn thuốc loại này vào 3 tháng cuối của thai kỳ.

Theo dõi việc uống diclofenac sodium liều 50 mg mỗi 8 giờ, người ta nhận diện được vết của thuốc trong sữa mẹ nhưng ở lượng rất nhỏ đến mức không mong có tác dụng ngoại ý trên trẻ sơ sinh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khả năng tương tác nguy hiểm :

- Digoxin : Đã có báo cáo diclofenac làm gia tăng nồng độ digoxin trong huyết tương, nhưng không thấy dấu chứng lâm sàng của tình trạng quá liều.

- Thuốc lợi tiểu : Các thuốc NSAIDs khác nhau được biết là ức chế hoạt tính của các thuốc lợi tiểu và có khả năng ảnh hưởng đến các thuốc lợi tiểu giữ potassium, vì vậy cần theo dõi nồng độ potassium huyết thanh.

- Methotrexate : Cần theo dõi cẩn thận nếu dùng diclofenac chung với methotrexate trong vòng 24 giờ, vì các NSAIDs có thể làm gia tăng nồng độ methotrexate trong huyết tương và do đó làm gia tăng độc tính.

Tương tác khác :

- Diclofenac được báo cáo là làm giảm nồng độ salicylate và ngược lại.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Ở liều điều trị, Subsyde-CR nói chung được dung nạp tốt. Dù vậy, lúc bắt đầu điều trị, thỉnh thoảng có thể có bệnh nhân than phiền đau xót thượng vị, buồn nôn, tiêu chảy, chóng mặt hay nhức đầu. Các tác dụng không mong muốn này thường nhẹ. Phù ngoại vi và phản ứng ngoài da như nổi mẩn đỏ, mề đay và chàm cũng đã được quan sát thấy.

Các tác dụng phụ trên thần kinh trung ương như mệt mỏi, khó ngủ và kích ứng sau khi dùng Subsyde-CR rất hiếm khi được báo cáo mặc dù đã được quan sát thấy ở các thuốc chống viêm không steroid khác. Có một vài báo cáo về viêm loét dạ dày tá tràng, xuất huyết, phản ứng tăng cảm (như co thắt phế quản, phản ứng quá mẫn), men transaminase tăng, viêm gan, suy thận và hội chứng thận hư biến. Các trường hợp cá biệt giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu cũng được quan sát thấy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống một viên nang mỗi ngày trong khoảng 6 giờ chiều đến 8 giờ tối.

## **495. SUCCINIMIDE PHARBIOL**

LABOMED - SERP

c/o GALIEN



bột pha hỗn dịch uống : hộp 30 gói.

#### THÀNH PHẦN

	cho 1 gói	
Succinimide	3 g	

#### DƯỢC LỰC

Giảm oxalat-niêu.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Succinamide được hấp thu nhanh. Dùng 3 g succinamide mỗi 8 giờ cho người có thể trọng nặng 75 kg, sau 7 liều nồng độ trong máu đạt được từ 0,06 đến 0,11 mg/l.

Succinamide được đào thải chủ yếu dưới dạng không bị biến đổi, và một lượng nhỏ dưới dạng CO<sub>2</sub> được đào thải qua đường thở.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị hỗ trợ sỏi thận trong đó acide oxalique chiếm ưu thế.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Trong thời gian điều trị phải có chế độ ăn ít calci (không uống sữa và các sản phẩm từ sữa).

Phải tăng cường bài niệu bằng cách uống nhiều nước có ít chất khoáng trong thời gian điều trị.

#### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

##### Lúc có thai :

Không có số liệu về khả năng gây quái thai trên động vật. Trên lâm sàng, hiện nay chưa có số liệu xác đáng để đánh giá khả năng gây dị dạng bào thai hay độc phôi khi dùng trong thai kỳ. Hơn nữa, không nên dùng thuốc để điều trị sỏi thận trong thời gian mang thai, do đó không chỉ định thuốc này cho phụ nữ có thai.

##### Lúc nuôi con bú :

Do thiếu số liệu về dược động của thuốc, không dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

#### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Hiếm khi có trường hợp không dung nạp đường tiêu hóa, nổi ban ở da. Các phản ứng này sẽ tự khỏi khi ngưng thuốc.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn.

Mỗi lần 1 gói, ngày 3 lần (tương đương 9 g/ngày).

Hòa phần thuốc trong gói với 1 ly nhiều nước, có thêm đường hoặc không, uống trước bữa ăn.

## 496. SULFARLEM 12,5 mg

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên bao : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Anétholtrithione	12,5 mg

### DƯỢC LỰC

Thuốc có tác động hướng gan, mật.

Sulfarlem là thuốc gây kích thích chức năng mật.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Anétholtrithione được hấp thu một phần qua đường uống, sau đó được chuyển hóa nhanh, chủ yếu bằng cách khử gốc methyl bằng oxy hóa sau đó thành lập những chất kết hợp. ADT là chất chuyển hóa chính, được bài tiết nhanh qua nước tiểu, một phần dưới dạng kết hợp.

### CHỈ ĐỊNH

- Được chỉ định điều trị các rối loạn tiêu hóa như trướng bụng, chậm tiêu, ợ, đầy hơi, buồn nôn.
- Được chỉ định điều trị chứng thiếu nước bọt do dùng thuốc, sau xạ trị, thiếu nước bọt ở người lớn tuổi.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tắc nghẽn đường mật.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Đôi khi làm mềm phân và có khuynh hướng gây lỏng.

Nước tiểu nhuộm màu vàng đậm là hiện tượng bình thường.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Uống thuốc nửa giờ trước các bữa ăn.

Người lớn : 1 đến 2 viên, 3 lần/ngày.

Trẻ em :

- từ 10 đến 15 tuổi : 3 viên/ngày ;
- từ 6 đến 10 tuổi : 2 viên/ngày

## 497. SULFARLEM CHOLINE

SOLVAY

c/o KENI - OCA

viên bao : hộp 60 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Choline bitartrate	300 mg
Anétholtrithione	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc lợi mật. Anétholtrithione có tác động trực tiếp lên tế bào gan và choline bitartrate ngăn ngừa các trường hợp thoái hóa mỡ.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Các rối loạn khó tiêu, trướng bụng thượng vị, chậm tiêu hóa, ợ, đầy hơi, buồn nôn.
- Hỗ trợ điều trị chứng thoái hóa mỡ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tắc mật.
- Suy tế bào gan nặng.
- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đôi khi làm mềm phân và có khuynh hướng gây lỏng.  
Nước tiểu nhuộm màu vàng đậm là hiện tượng bình thường.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống thuốc nửa giờ trước các bữa ăn.

Người lớn : 2 đến 4 viên/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em :

- từ 5 đến 10 tuổi : 1 đến 3 viên/ngày.
- từ 10 đến 15 tuổi : 2 đến 6 viên/ngày.

## **498. SURGAM**

HOECHST-MARION-ROUSSEL / ROUSSEL VIETNAM

[AVENTIS PHARMA]

Viên nén để bẻ 100 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acide tiaprofénique	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng viêm không stéroide. Có hoạt tính kháng viêm, giảm đau, hạ nhiệt.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị dài hạn các triệu chứng trong :

- Viêm thấp khớp mạn tính, nhất là viêm đa khớp dạng thấp.
- Bệnh thoái khớp gây đau và mất khả năng làm việc.

Điều trị triệu chứng ngắn hạn các cơn đau cấp tính của :

- Bệnh thoái khớp,
- Đau thắt lưng, đau rễ thần kinh nặng.

Khoa chấn thương: gãy xương, trật khớp, bong gân, hậu phẫu.

Điều trị triệu chứng đau trong các trường hợp viêm tai mũi họng và răng miệng. Trong chỉ định này, phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, đặc biệt là nguy cơ lan rộng của sự nhiễm trùng kết hợp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với acide tiaprofénique, kháng viêm không stéroide, aspirine.
- Tiền sử bệnh suyễn dù do hoặc không do aspirine hoặc những thuốc kháng viêm không stéroide gây ra.
- Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển hoặc tiền căn loét dạ dày tá tràng.
- Suy gan hay suy thận nặng.
- Phụ nữ mang thai.
- Trẻ em dưới 3 tuổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

- Có nguy cơ quá mẫn chéo giữa aspirine và thuốc kháng viêm không stéroide. Không được dùng acide tiaprofénique ở bệnh nhân có tiền sử bệnh suyễn.
- Cần thận khi dùng kháng viêm không stéroide trong các bệnh nhiễm trùng hay có nguy cơ nhiễm trùng cho dù được kiểm soát tốt do thuốc có khả năng làm giảm sức đề kháng tự nhiên của cơ thể chống lại nhiễm trùng và/hay che khuất các dấu hiệu thông thường của sự nhiễm trùng.
- Theo dõi các triệu chứng đường tiêu hóa, ngưng điều trị trong trường hợp có xuất huyết dạ dày ruột.
- Nếu điều trị lâu dài, nên kiểm tra chức năng gan, thận và máu.
- Ngưng điều trị khi có ban mụn nước.

### **Thận trọng lúc dùng :**

- Khi bắt đầu điều trị, phải theo dõi kỹ việc bài niệu và chức năng thận ở những bệnh nhân suy tim, suy gan và suy thận mạn tính, những bệnh nhân có dùng thuốc lợi tiểu, và đặc biệt là người có tuổi.
- Các triệu chứng về niệu và viêm bàng quang được ghi nhận với acide tiaprofénique và các thuốc kháng viêm không stéroide khác. Khi có bất kỳ một triệu chứng nào về tiết niệu xuất hiện, phải chấm dứt ngay việc điều trị bằng acide tiaprofénique.
- Cảnh giác các đối tượng điều khiển phương tiện giao thông và sử dụng máy móc về nguy cơ bị choáng váng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Chống chỉ định dùng trong thời kỳ có thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Tránh dùng cho phụ nữ nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc chống đông máu đường uống :do tăng nguy cơ xuất huyết.
- Méthotrexate : do làm tăng độc tính trên máu của méthotrexate, nhất là khi chất này được sử dụng ở liều cao.
- Các thuốc kháng viêm không stéroide khác (bao gồm các salicylate ở liều cao) : do tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết đường tiêu hóa.
- Héparine (đường toàn thân) : do tăng nguy cơ xuất huyết.
- Lithium : do có nguy cơ tăng lithium huyết có thể đạt đến các giá trị gây độc.
- Ticlopidine : do tăng nguy cơ xuất huyết.

Thận trọng khi phối hợp :

- Các thuốc lợi tiểu : cho bệnh nhân uống nhiều nước, theo dõi chức năng thận trong thời gian đầu trị liệu do có nguy cơ gây suy thận cấp tính ở bệnh nhân mất nước hoặc bị giảm lượng máu.
- Thuốc ức chế men chuyển : giảm tác dụng hạ huyết áp.

Lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc ức chế beta : giảm tác dụng hạ huyết áp.
- Ciclosporine : tăng tác dụng độc trên thận.
- Vòng tránh thai : giảm hiệu lực của vòng tránh thai.
- Thuốc tan huyết khối : tăng nguy cơ xuất huyết.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn dạ dày ruột : thường gặp : buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau thượng vị (khi bắt đầu điều trị) ; hiếm khi : loét, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa (sau khi điều trị kéo dài).

Phản ứng quá mẫn :

- da : phát ban, nổi mào đay, ngứa, ban xuất huyết. Hiếm khi gây ban đỏ đa dạng và ban mụn nước (hội chứng Stevens Johnson và hội chứng Lyell).

- hô hấp : lên cơn suyễn, nhất là ở những người đã có dị ứng với aspirine và các thuốc kháng viêm không stéroide khác.

- khó chịu toàn thân kèm hạ huyết áp, phù Quincke, sốc phản vệ.

Thận : suy thận, hồi phục được.

Rối loạn tiết niệu : đau bàng quang, tiểu buốt, tiểu láu, tiểu ra máu. Các rối loạn này sẽ khỏi khi ngưng dùng thuốc.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương : hiếm khi gây chóng mặt.

Rối loạn máu : giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng cho người lớn và trẻ em trên 3 tuổi.

Uống thuốc với nhiều nước hoặc hòa tan thuốc trong một ly nước lớn. Uống trong các bữa ăn.

Thời gian điều trị từ 5 đến 10 ngày.

#### **Người lớn :**

Liều tấn công : 2 viên, 3 lần/ngày.

Liều duy trì : tính từ ngày thứ tư : 3-4 viên/ngày.

**Trẻ em trên 3 tuổi :** 10 mg/kg/ngày, chia làm 3-4 lần.

## **THUỐC VẦN T**

### **499. TADENAN**

DEBAT

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

viên nang mềm : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dịch chiết Pygeum africanum	50 mg

## **DƯỢC LỰC**

Trên thực nghiệm, người ta đã xác định được tác dụng của dịch chiết *Pygeum africanum* trên sự chống tăng sinh ở nguyên bào sợi được kích thích bởi b-FGF (yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi tính kiềm), mà vai trò trong bệnh căn học hiện nay đã được gọi ra. Mặt khác, điều rất đáng chú ý là dịch chiết *Pygeum africanum* không can thiệp vào hoạt động kích thích tố của hệ sinh dục nam.

## **CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn đường tiểu trung bình liên quan đến việc tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Di chứng của phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tác động của Tadenan trên các rối loạn chức năng không loại trừ các kiểm tra y tế thông thường, Tadenan không thể thay thế được phẫu thuật.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi gây rối loạn đường tiêu hóa : nôn mửa, táo bón hoặc tiêu chảy.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 viên buổi sáng và tối, nên dùng thuốc trước các bữa ăn.

Thông thường, điều trị trong 6 tuần, có thể kéo dài đến 8 tuần.

Có thể lặp lại điều trị nếu cần thiết.

## **500. TAGAMET**

### **SMITHKLINE BEECHAM**

viên bao 200 mg : hộp 50 viên.

viên bao 400 mg : hộp 30 viên.

viên bao 800 mg : hộp 15 viên.

viên sỏi 800 mg : ống 15 viên.

ống tiêm 200 mg/2 ml : hộp 10 ống.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên bao	
Cimetidine	200 mg

cho 1 viên bao	
Cimetidine	400 mg

cho 1 viên bao	
Cimetidine	800 mg

cho 1 viên sỏi	
Cimetidine	800 mg

cho 1 ống tiêm	
Cimetidine	200 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị loét tá tràng hoặc loét dạ dày lành tính bao gồm loét do các thuốc kháng viêm không steroid, loét tái phát và loét chỗ nối, trào ngược dạ dày - thực quản và các bệnh khác mà tác động giảm tiết acid dịch vị của Tagamet cho thấy có hữu ích.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với cimetidine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân suy thận, nên giảm liều theo độ thanh thải creatinine. Tagamet có thể làm kéo dài sự đào thải của thuốc được chuyển hóa qua con đường oxy hóa ở gan. Tương tác dược lý với các thuốc chống đông loại uống, phenytoin, theophylline và lignocaine loại tiêm tĩnh mạch có thể có ý nghĩa trên lâm sàng. Điều trị với Tagamet có thể che đậy các triệu chứng và cho phép làm lành tạm thời ung thư dạ dày. Nên đặc biệt lưu ý đến khả năng làm chậm trễ chẩn đoán ở



bệnh nhân trung niên và cao tuổi hơn, mới bị các triệu chứng đau dạ dày hay vừa mới thay đổi triệu chứng đau dạ dày. Nên thận trọng theo dõi điều đặn bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày, đặc biệt là ở người lớn tuổi đang được điều trị với Tagamet và một thuốc kháng viêm không steroid. Ở bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc hay đang bị các bệnh có thể làm giảm số lượng tế bào máu, nên lưu ý đến khả năng rằng tác động đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> có thể làm tăng tác dụng này. Nồng độ cimetidine tuần hoàn trong máu bị giảm qua lọc máu và nên dùng cimetidine sau khi lọc máu, tuy nhiên, nồng độ thuốc không thay đổi trong thẩm phân phúc mạc. Nên tránh tiêm tĩnh mạch nhanh cimetidine (dưới 5 phút).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Cũng giống như các thuốc khác, nên tránh dùng thuốc lúc có thai ngoại trừ có ý kiến của bác sĩ cho là cần thiết. Chưa có dữ liệu đánh giá đầy đủ về sự sử dụng thuốc trong thời kỳ nuôi con bú ở người.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trên 56 triệu bệnh nhân đã được điều trị với Tagamet trên toàn thế giới và tác dụng ngoại ý được báo cáo không thường xuyên. Tiêu chảy, chóng mặt, nổi ban hay viêm mạch quá mẫn, thường nhẹ và thoáng qua, và chứng mệt mỏi cũng đã được báo cáo. Chứng to vú ở nam giới đã được ghi nhận và hầu như hồi phục sau khi ngưng thuốc. Đôi khi có các báo cáo về gia tăng nồng độ creatinine huyết tương, tăng transaminase huyết thanh và một vài trường hợp viêm gan hiếm gặp. Đã xuất hiện tình trạng lú lẫn có hồi phục, thường là ở người lớn tuổi hay bệnh nhân có sẵn bệnh nặng như ở bệnh nhân bị suy thận. Chứng giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu, bao gồm cả mất bạch cầu hạt, có tính hồi phục sau khi ngưng thuốc đã được báo cáo hiếm khi xuất hiện ; giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản đã được báo cáo rất hiếm. Có rất ít báo cáo về viêm thận kẽ, viêm tụy cấp, sốt, nhức đầu, đau cơ, đau khớp, chậm nhịp xoang, nhịp tim nhanh và block tim, tất cả đều có hồi phục khi ngưng điều trị. Cũng giống như các thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> khác, có rất hiếm báo cáo về trường hợp phản vệ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tagamet thường được dùng theo đường uống, nhưng có thể dùng theo đường tiêm hay qua ống thông mũi dạ dày để thay thế toàn bộ hay một phần liều uống được đề nghị khi không thể dùng theo đường uống hay đường này được cân nhắc cho là không thích hợp. Tổng liều hàng ngày theo bất cứ mọi đường dùng thường không vượt quá 2,4 g. Nên giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Người lớn - dùng theo đường uống : Đối với những bệnh nhân loét tá tràng hay loét dạ dày lành tính, nên dùng liều đơn hàng ngày 800 mg vào lúc đi ngủ. Có thể dùng 400 mg hai lần mỗi ngày trong bữa ăn sáng và vào lúc đi ngủ.

Người lớn - dùng theo đường tiêm bắp : Liều tiêm bắp thường là 200 mg, có thể lặp lại mỗi bốn đến sáu giờ.

Người lớn - dùng theo đường tiêm tĩnh mạch : Liều tiêm tĩnh mạch thông thường là 200 - 400

mg, có thể lập lại mỗi bốn đến sáu giờ. Nếu không thể tránh việc tiêm tĩnh mạch trực tiếp, nên tiêm chậm 200 mg tối thiểu 5 phút, và có thể lập lại mỗi bốn đến sáu giờ. Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây loạn nhịp tim. Nếu bệnh nhân bị suy tim mạch, hay khi cần dùng liều cao hơn, nên pha loãng liều và tiêm ít nhất 10 phút. Trong những trường hợp này tốt hơn nên dùng theo đường tiêm truyền.

Người lớn tuổi : Có thể dùng liều thông thường dành cho người lớn trừ phi có suy thận rõ rệt.

Trẻ em (trên 1 tuổi) : 25-30 mg/kg thể trọng mỗi ngày chia làm nhiều lần theo đường uống hay đường tiêm.

Trẻ em (dưới 1 tuổi) : Chưa được khảo sát đầy đủ ; sử dụng liều 20 mg/kg thể trọng mỗi ngày, chia làm nhiều lần.

## 501. TAMIK

LAPHAL

c/o HYPHENS

Viên nang mềm 3 mg : hộp 60 viên - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Dihydroergotamine mesilate	3 mg
Tá dược : macrogol 400, nước tinh khiết, glycerol, acide ascorbique, propyleneglycol, gelatine, dioxyde de titane, oxyde sắt III.	

### DƯỢC LỰC

Thuốc trị chứng đau nửa đầu (N : hệ thần kinh trung ương).

Dihydroergotamine có các đặc tính chủ yếu như sau :

- Trên hệ thống động mạch cảnh ngoài sọ não, thuốc có tác động chủ vận từng phần (kích thích), nhất là trên các thụ thể serotoninergic.
- Thuốc có tác động chủ vận từng phần trên các thụ thể a-adrenergic của mạch máu, tác động này rất được ghi nhận trên tuần hoàn tĩnh mạch ; người ta đã chứng minh rằng tác dụng gây co mạch có thể có liên quan một phần đến sự tổng hợp một chất được gọi là "prostaglandine-like" Khi dùng liều cao, dihydroergotamine có tác động như một chất gây phong bế các thụ thể a-adrenergic và serotoninergic.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc được hấp thu nhanh.

Thuốc có ái lực cao với mô.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua mật và qua phân.

## **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị nền tảng chứng nhức nửa đầu và nhức đầu.

- Cải thiện các triệu chứng có liên quan đến suy tĩnh mạch bạch huyết (chân nặng, đau, khó chịu khi mới bắt đầu nằm).

- Được đề nghị trong điều trị chứng hạ huyết áp tư thế.

- Các rối loạn xảy ra trong điều trị với thuốc an thần và hưng phấn.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Đã biết bị quá mẫn cảm với các dẫn xuất của nấm cựa gà.

- Nhóm macrolide (ngoại trừ spiramycine), sumatriptan : xem phần Tương tác thuốc.

Tương đối :

Bromocriptine (xem phần Tương tác thuốc).

Phụ nữ đang cho con bú (xem phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên uống thuốc lúc đói.

Thận trọng khi sử dụng trong trường hợp bệnh nhân bị suy gan nặng hay suy thận nặng mà không được làm thẩm tách.

Cần tăng cường theo dõi trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử bệnh lý động mạch.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Các kết quả nghiên cứu được thực hiện trên động vật không cho thấy thuốc có tác động gây quái thai, do đó thuốc không thể gây dị tật cho bào thai khi sử dụng cho người. Trên thực tế, cho đến nay, các chất gây dị tật bào thai khi dùng cho người đều là những chất gây quái thai khi sử dụng cho động vật trong những công trình nghiên cứu được thực hiện trên cả hai loài.

Hiện nay còn thiếu các số liệu thỏa đáng để đánh giá tác dụng gây dị tật bào thai hay độc tính trên phôi của dihydroergotamine khi sử dụng trong thời gian mang thai. Tuy nhiên, về mặt lý thuyết nếu dùng liều cao có thể gây tăng co bóp tử cung.

Do đó nên thận trọng tránh sử dụng dihydroergotamine trong thời gian mang thai.

### **Lúc nuôi con bú :**

Do thiếu số liệu về sự bài tiết của thuốc qua sữa mẹ, không sử dụng thuốc này nếu muốn cho con bú mẹ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Nhóm macrolide (tất cả ngoại trừ spiramycine) ; do suy từ érythromycine, josamycine và clarithromycine : có thể gây các triệu chứng ngộ độc ergotine với khả năng gây hoại tử đầu chi (do làm giảm sự đào thải các alcaloide của nấm cựa gà ở gan).

- Sumatriptan : trên lý thuyết có thể làm tăng nguy cơ gây co thắt mạch vành. Cần phải giữ một thời hạn là 24 giờ từ lúc ngưng dùng dihydroergotamine cho tới lúc dùng sumatriptan. Tương tự, chỉ dùng thuốc này cách 6 giờ sau khi dùng sumatriptan.

Không nên phối hợp :

- Bromocriptine : có thể gây co mạch và/hoặc gây cơn cao huyết áp kịch phát.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể gây buồn nôn, nhất là khi uống thuốc lúc đói.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống thuốc với một ly nước trong bữa ăn, mỗi lần một viên, 2 đến 3 lần/ngày.

### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp đã xác nhận bị ngộ độc ergotine ở mạch máu, cần phải cấp cứu ở bệnh viện : thường cần phải tiến hành truyền héparine phối hợp với một chất gây giãn mạch, và tùy tình hình có thể phối hợp với một corticoide.

## **502. TANAKAN**

### **BEAUFOUR IPSEN**

**Dung dịch uống 40 mg/ml** : lọ 30 ml + dụng cụ định liều (1 liều = 1 ml).

**Viên bao 40 mg** : hộp 30 viên, hộp 500 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 liều	
Chiết xuất từ Ginkgo biloba được tiêu chuẩn hóa (EGb 761)	40 mg
(Dung dịch nước-cồn chuẩn độ khoảng 55deg)	

cho 1 viên	
Chiết xuất từ Ginkgo biloba được tiêu chuẩn hóa (EGb 761)	40 mg
(Lactose)	

## **DƯỢC LỰC**

Các tính chất của Tanakan là hợp lực của các hoạt tính được chứng minh trên chuyển hóa tế bào, lưu biến vi tuần hoàn và vận mạch các mạch máu lớn. Chiết xuất của Ginkgo biloba có tác dụng điều hòa vận mạch trên toàn bộ mạch máu : động mạch, mao mạch, tĩnh mạch. Tác dụng phụ thuộc vào liều lượng và thay đổi tùy theo tính chất, đường kính và nguồn gốc mô của mạch máu và tùy theo cả trương lực cơ bản và tình trạng của thành mạch, kích thích sự tiết EDRF từ nội mô (Endothelium derived relaxing factor). EGb chống lại sự co thắt động mạch, gây giãn tiểu động mạch và ngược lại làm co tĩnh mạch, điều hòa độ giãn tĩnh mạch đáp ứng với các thay đổi tư thế, giảm tính thấm quá độ của mao mạch và tăng cường sức bền mao mạch. EGb chống phù mạnh ở não lẫn ngoại biên, che chở hàng rào máu - não và máu - võng mạc. Mặt khác, Tanakan ức chế mạnh sự tăng tính thủy phân proteine của huyết thanh gây ra bởi nhiều hiện tượng bệnh lý. Những hiệu quả về lưu biến học của Tanakan đã được nghiên cứu in vitro và in vivo trên sự tăng kết tập tiểu cầu và hồng cầu và các quá trình tạo huyết khối của vi tuần hoàn. Các tính chất này có vẻ được chứng minh bởi tác dụng ổn định màng tế bào, do can thiệp vào sự chuyển hóa các prostaglandine, do ức chế tác dụng của vài loại autocoids (histamine, bradykinine,...) và do tác dụng ức chế "yếu tố hoạt hóa tiểu cầu" (PAF). Những công trình nghiên cứu đã chứng minh Tanakan có tính bảo vệ trên chuyển hóa tế bào và đặc biệt là các neuron ở não và các tế bào thần kinh cảm giác. Trên các động vật thử nghiệm, tác động bảo vệ của Tanakan thể hiện trên tỷ lệ sống sót, sự cải thiện ở não nồng độ ATP và giảm nồng độ lactate và một sự bắt giữ tốt hơn glucose và O<sub>2</sub>. Về mặt hành vi, tác động này thể hiện bằng sự cải thiện thành tích khi làm những test khác nhau. Tanakan có ảnh hưởng đến sự phóng thích, giữ lại và thoái biến những chất trung gian thần kinh (noradrenaline, dopamine, acetylcholine,...) hoặc can thiệp vào khả năng liên kết của chúng với các thụ thể ở màng. Vài tác dụng dược lý của EGb có vẻ có liên quan đến tác động đối kháng mạnh với sự sản xuất gốc tự do và sự peroxyde hóa lipide của màng tế bào.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở động vật, sau khi cho uống chất chiết xuất có đánh dấu bằng carbone 14, nghiên cứu về sự hấp thu và phân phối của sản phẩm cho thấy sự hấp thu EGb nhanh và hoàn toàn. Sự cân bằng phóng xạ vào 72 giờ sau cho thấy sự thải ra trong CO<sub>2</sub> thở ra và trong nước tiểu. Đo phóng xạ trong máu theo thời gian lập nên những thông số dược động học và cho thấy thời gian bán hủy sinh học khoảng 4 giờ 30. Đỉnh phóng xạ trong máu đạt được sau 1 giờ 30 cho thấy sự hấp thu xảy ra ở phần trên của đường tiêu hóa. Nghiên cứu về sự phân phối vào mô của phóng xạ cho thấy ái lực đối với mắt và vài loại mô hạch và thần kinh, đặc biệt là vùng dưới đồi, hồi hải mã và thể vân.

## **CHỈ ĐỊNH**

Các triệu chứng suy giảm trí năng bệnh lý của người lớn tuổi (các rối loạn về chú ý, trí nhớ ...).  
Điều trị triệu chứng đau cách hồi của bệnh tắc động mạch chi dưới mãn tính (giai đoạn II).

Lưu ý : chỉ định này dựa vào những thử nghiệm lâm sàng mù đôi so với giả dược cho thấy tăng quãng đường đi được ít nhất 50 % ở 50-60 % bệnh nhân được điều trị so với 20-40 % bệnh nhân chỉ theo những quy tắc về vệ sinh ăn uống.

Cải thiện hội chứng Raynaud.

Được đề nghị trong vài hội chứng chóng mặt và/hoặc ù tai, vài loại giảm thính lực, được xem như do thiếu máu cục bộ.

Được đề nghị trong vài loại suy võng mạc có thể do nguyên nhân thiếu máu cục bộ.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thuốc này không phải là một thuốc hạ áp và không thể thay thế hay tránh điều trị cao huyết áp bằng những thuốc đặc hiệu.

### **LÚC CÓ THAI**

Các khảo sát trên động vật cho thấy thuốc không có khả năng gây quái thai. Ở người, chưa có khảo sát dịch tễ học. Tuy nhiên, chưa có trường hợp gây quái thai do dùng thuốc được ghi nhận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm thấy gây các rối loạn tiêu hóa, rối loạn da, nhức đầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dung dịch uống : 1 liều = 1 ml = 40 mg chiết xuất.

Liều thông thường : 3 liều (3 ml) mỗi ngày hoặc 3 viên/ngày, pha loãng trong nửa ly nước, uống trong bữa ăn.

## **503. TANATRIL 5 mg / 10 mg**

TANABE SEIYAKU

[FOURNIER GROUP VIETNAM]

Viên nén 5 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

Viên nén 10 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Imidapril chlorhydrate	5 mg
Tá dược : lactose, macrogol 6000, magiê	

stearat.	
----------	--

cho 1 viên	
Imidapril chlorhydrate	10 mg
Tá dược : lactose, macrogol 6000, magiê stearat.	

### **MÔ TẢ**

Imidapril hydrochloride có tên hóa học là (-)-(4S)-3-[(2S)-2-[[[(1S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]amino]-propionyl]-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride. Công thức phân tử :  $C_{20}H_{27}N_3O_6 \cdot HCl$ .

Imidapril HCl ở dạng tinh thể trắng. Thuốc không có mùi hoặc có mùi đặc hiệu nhẹ. Thuốc tan dễ dàng trong methanol, tan trong nước, tan ít trong ethanol khan, hầu như không tan trong ethyl acetate, chloroform, ether và hexane.

### **DƯỢC LỰC**

TANATRIL là muối hydrochloride của Imidapril, ethyl ester của chất ức chế men chuyển tác dụng kéo dài, imidaprilat, không chứa nhóm sulfhydryl. Imidapril là một tiền chất, sau khi uống được hoạt hóa sinh học do thủy phân gốc ethyl ester thành imidaprilat. Imidaprilat là chất ức chế men chuyển mạnh đối với angiotensin có thời gian bán hủy dài cho phép mỗi ngày uống một lần.

### **DƯỢC LÝ**

Imidapril là một tiền chất được thủy phân sau khi uống và tạo thành Imidaprilat có hoạt tính ức chế men chuyển angiotensin. Imidaprilat ức chế tác dụng của men chuyển angiotensin được phân bố rộng rãi trong huyết tương và nhiều loại tế bào nội mô. Hiệu quả chống tăng huyết áp của Imidapril là do ức chế men chuyển angiotensin dẫn đến giảm angiotensin II, điều này trực tiếp hoặc gián tiếp gây giãn mạch ngoại biên và giảm sức bền mạch máu.

### **Ức chế men chuyển angiotensin :**

- Chất chuyển hóa có hoạt tính imidaprilat ức chế cạnh tranh với hoạt động của men chuyển angiotensin có nguồn gốc từ vỏ thận của lợn và huyết thanh người là phụ thuộc liều dùng.
- Ở chuột cống, Imidapril và imidaprilat được uống ức chế tác dụng gây tăng huyết áp của angiotensin II tùy thuộc vào liều dùng.

### **Tác dụng chống tăng huyết áp :**

- Imidapril uống có những tác dụng chống tăng huyết áp phụ thuộc liều dùng trên những chuột cống bị tăng huyết áp tự nhiên (SHR) và chuột cống bị gây tăng huyết áp kiểu goldblatt (2K-

1cRHR). Thuốc có tác dụng làm giảm huyết áp nhẹ ở những chuột cống có huyết áp bình thường và không có tác dụng trên những chuột cống bị gây tăng huyết áp bằng DOCA/muối.

- Cho chuột SHR uống imidapril trong 2 tuần có tác dụng hạ huyết áp ổn định và không tác dụng lên nhịp tim.

- Uống nhắc lại 5 đến 10 mg imidapril 1 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn có tác dụng chống tăng huyết áp một cách ổn định và không có tác dụng lên sự thay đổi huyết áp trong 24 giờ.

#### **Các tác dụng khác :**

Lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận tăng lên một cách có ý nghĩa trên chó sau khi sử dụng Imidapril hoặc Imidaprilat đường tĩnh mạch hay tá tràng.

Ở chuột SHR, điều trị kéo dài Imidapril từ 9 đến 10 tuần phòng ngừa được tăng huyết áp di truyền và phì đại tim do tăng huyết áp.

#### **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

##### **Nghiên cứu lâm sàng :**

Hiệu lực lâm sàng :

Tăng huyết áp vô căn : Trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm một nghiên cứu mù đôi, TANATRIL đã có hiệu quả trên 80,8% (361/447) bệnh nhân bị tăng huyết áp vô căn từ nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân bị tăng huyết áp nặng và tăng huyết áp kèm suy chức năng thận: Trong các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân tăng huyết áp nặng và bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy chức năng thận, TANATRIL hiệu quả 100% (19/19) với bệnh nhân tăng huyết áp nặng và 84% (21/25) với bệnh nhân tăng huyết áp kèm suy chức năng thận.

Tăng huyết áp do nhu mô thận: Trong một nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân có tăng huyết áp do nhu mô thận, TANATRIL đã có tác dụng trên 80,6% (25/31) bệnh nhân.

##### **Các phản ứng phụ và những bất thường về những xét nghiệm :**

Trong những nghiên cứu lâm sàng trên tổng số 832 bệnh nhân dùng Imidapril ở Nhật có 48 ca (5,8%) được báo cáo là có phản ứng phụ. Những báo cáo về phản ứng phụ chủ yếu là ho (2,8%), khó chịu ở họng (0,2%), đánh trống ngực (0,2%), đau đầu âm ỉ (0,2%), khó chịu dạ dày (0,5%), và chàm (0,2%). Những bất thường về kết quả xét nghiệm được nghi ngờ là do thuốc quan sát được trên 47 bệnh nhân (5,6%). Những bất thường hay gặp được báo cáo là tăng GPT (1,7%), tăng GOT (1,4%) và tăng creatinin (0,7%).

#### **NGHIÊN CỨU PHI LÂM SÀNG**

##### **Độc tính :**

Độc tính cấp LD<sub>50</sub> (mg/kg) : xem bảng

Động vật thử nghiệm		Uống	Tĩnh mạch	Dưới da



Chuột nhắt, dòng ddY		> 5.000	> 500	> 1.000
Chuột cống, dòng Wistar	đực	3.846	> 500	> 1.000
	cái	3.536		
Chó		> 1.800		

**Độc tính bán cấp :**

Đã tiến hành nghiên cứu 3 tháng về độc tính trên chuột cống dòng Wistar (100-3000 mg/kg, uống), chó (6-150 mg/kg, uống) và khỉ (1,2-150 mg/kg, uống). Trong 3 nghiên cứu, dấu hiệu nhiễm độc chủ yếu là việc giảm phát triển trọng lượng cơ thể, giảm nhẹ hồng cầu, và tăng nhẹ BUN. Các xét nghiệm trở về bình thường sau khi ngưng dùng thuốc Imidapril 1 tháng. Liều không độc ở chuột cống, chó, khỉ tuần tự là 300 mg/kg/ngày, 6 mg/kg/ngày và 30 mg/kg/ngày. Nhiễm độc mạn tính :

Đã thực hiện nghiên cứu 12 tháng về độc tính trên chuột cống dòng Wistar (12,5-200 mg/kg, uống) và khỉ (1,2-30 mg/kg, uống). Dấu hiệu độc tính chủ yếu là việc giảm nhẹ phát triển trọng lượng cơ thể, tăng BUN ở chuột cống; giảm nhẹ hồng cầu và tăng BUN ở khỉ. Các dấu hiệu này trở về bình thường một tháng sau khi ngưng dùng thuốc Imidapril. Liều không độc ở chuột cống, khỉ tuần tự là 12,5 mg/kg/ngày, 6 mg/kg/ngày.

**Nghiên cứu về sự sinh sản :**

Cho chuột cống uống Imidapril trong thời kỳ trước khi có thai và trong giai đoạn sớm của thời kỳ mang thai, giai đoạn hình thành cơ quan bào thai, thời kỳ chu sinh và cho con bú; và nghiên cứu trên thỏ trong giai đoạn hình thành cơ quan bào thai. Nghiên cứu trong giai đoạn hình thành cơ quan của thai, nhiễm độc trên mẹ quan sát được ở chuột cống với liều 1500 mg/kg, và ở thỏ với liều 0,1 mg/kg hoặc hơn. Tuy nhiên, ở thai không ghi nhận thấy các dấu hiệu gây chết, gây quái thai hoặc ức chế sự phát triển.

**Nghiên cứu tính kháng nguyên :**

Sự sản sinh kháng thể đã được nghiên cứu trên chuột lang với test phản vệ tổng thể, phản ứng Schultz-dale, test phản vệ da thụ động đồng dạng, phản ứng tủa gel. Tất cả các test đều âm tính và sự sản sinh kháng thể đối với imidapril đã không được nhận thấy.

**Nghiên cứu về tính gây đột biến gen :**

Đã thực hiện test đảo ngược trên vi khuẩn, những test nhân nhỏ ở chuột nhắt, các test sai lạc nhiễm sắc thể ở tế bào động vật có vú được nuôi cấy và các test đột biến gen. Không thấy có sự đột biến gen trong các nghiên cứu này.

**Nghiên cứu về tính sinh ung thư :**

Đã tiến hành cho chuột nhắt và chuột cống uống imidapril theo thứ tự 18 và 24 tháng. Việc này đã cho kết luận rằng Imidapril không gây ung thư trên chuột nhắt và chuột cống.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Imidapril có 4 chất chuyển hóa và trong số đó Imidaprilat có hoạt tính dược lý học.

Hấp thu :

Sau khi uống 1 liều duy nhất 10 mg Imidapril ở người khỏe mạnh, nồng độ imidapril trong huyết tương đạt cao nhất sau 2 giờ dùng và đào thải khỏi huyết tương với thời gian bán hủy là 2 giờ.

Imidaprilat đạt đỉnh cao nồng độ trong huyết tương vào khoảng 15 ng/mL sau khi dùng từ 6 đến 8 giờ và được đào thải từ từ ra khỏi huyết tương với thời gian bán hủy là 8 giờ.

Chuyển hóa đào thải :

Sau khi uống 1 liều duy nhất 10 mg Imidapril ở người khỏe mạnh, 25,5% liều imidapril được bài tiết trong nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Tích lũy :

Nồng độ Imidaprilat trong huyết tương ổn định từ 3 đến 5 ngày sau khi bắt đầu uống 10 mg Imidapril 1 lần/ngày và liên tục trong 7 ngày ở những người khỏe mạnh; không thấy dấu hiệu tích lũy thuốc. Ở những bệnh nhân có suy chức năng thận, đỉnh nồng độ Imidaprilat trong huyết tương tăng lên, và sự đào thải ra khỏi huyết tương có thể bị chậm lại.

## **CHỈ ĐỊNH**

Tăng huyết áp.

Tăng huyết áp do nhu mô thận.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Những bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với TANATRIL.
- Những bệnh nhân có tiền sử do phù mạch máu khi dùng ức chế men chuyển.
- Những bệnh nhân được điều trị làm giảm LDL bằng sử dụng dextran cellulose sulfate.
- Những bệnh nhân được thẩm phân với màng acrylonitrile methallyl sulfonate sodium (AN 69).

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Cẩn thận khi dùng thuốc :**

- Những bệnh nhân có bệnh thận nặng: Nếu nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn 3 mg/dl, nên sử dụng TANATRIL một cách cẩn thận bằng cách giảm liều hoặc dùng thưa ra.
- Những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận 2 bên.

**Thận trọng chung :**

- Bệnh nhân có thể bị hạ huyết áp quá mức và thoáng qua khi bắt đầu điều trị với TANATRIL. Với những bệnh nhân sau, cần bắt đầu với liều thấp, sau đó dựa vào sự theo dõi tình trạng bệnh nhân một cách sát sao, có thể tăng liều dần dần :
  - + Bệnh nhân tăng huyết áp nặng.
  - + Bệnh nhân đang thẩm phân lọc máu.
  - + Bệnh nhân đang điều trị lợi tiểu, đặc biệt là những người vừa bắt đầu điều trị lợi tiểu.
  - + Bệnh nhân cần phải ăn kiêng muối tuyệt đối.
- TANATRIL có thể gây hoa mắt, chóng mặt, do giảm huyết áp.

Sử dụng thận trọng khi lái xe, điều khiển máy hay làm các công việc khác đòi hỏi tinh thần sáng suốt.

- Không sử dụng thuốc trong vòng 24 giờ trước khi phẫu thuật.

- Hiếm khi bệnh nhân có biểu hiện phù do mạch máu ở mắt, lưỡi, thanh môn và thanh quản có thể nhanh chóng gây ra khó thở. Nếu thấy có những triệu chứng trên, cần ngừng dùng TANATRIL và bắt đầu ngay biện pháp điều trị thích hợp.

- Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể bị "shock" trong khi làm giảm LDL (apheresis) bằng dextran cellulose sulfat nên không được sử dụng TANATRIL ở các bệnh nhân này.

- Ở những bệnh nhân điều trị bằng ức chế men chuyển angiotensin đã có phản ứng dạng phản vệ khi đang thẩm phân với màng acrylonitrile methallyl sulfonate sodium (AN 69). TANATRIL không được dùng cho các bệnh nhân đang dùng AN 69 để thẩm phân.

#### **Sử dụng thuốc cho người lớn tuổi :**

TANATRIL được đào thải chủ yếu qua thận, chính vì vậy, có thể có nồng độ cao kéo dài trong huyết tương của bệnh nhân lớn tuổi bởi vì chức năng thận của họ thường bị suy giảm. Điều này sẽ làm tăng khả năng xảy ra các phản ứng phụ và tăng khả năng hạ áp. Cũng như vậy, nên tránh hạ huyết áp quá mức ở người già và việc điều trị TANATRIL cần được bắt đầu với liều thấp (2,5 mg chẳng hạn) và phải được theo dõi chặt chẽ.

#### **Sử dụng ở trẻ em :**

Sự an toàn ở trẻ em không được xác định.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ, sử dụng thuốc ức chế men chuyển đã thấy thiếu ối, hạ huyết áp, suy thận, tăng kali máu và/hoặc sọ kém phát triển ở trẻ sơ sinh, và tử vong cho trẻ sơ sinh và thai. Kèm theo thiếu ối, cũng đã thấy co cứng chi, biến dạng sọ mặt. Chỉ sử dụng TANATRIL đối với phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai trong những trường hợp tuyệt đối cần thiết.

Nếu dùng TANATRIL cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai, thì thời gian điều trị phải giảm xuống tối thiểu và cần theo dõi cẩn thận tình trạng thai nhi và thể tích nước ối.

TANATRIL không nên sử dụng cho các bà mẹ đang cho con bú vì những nghiên cứu trên súc vật (chuột) đã cho biết TANATRIL được bài tiết trong sữa. Nếu TANATRIL cần phải sử dụng cho những người mẹ đang cho con bú thì phải ngưng cho bú trong quá trình điều trị.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Có thể làm tăng nồng độ Kali huyết thanh trong lúc sử dụng kali hoặc lợi tiểu giữ kali (spironolactone, triamterene...) đặc biệt ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

Ở những bệnh nhân điều trị thuốc lợi niệu, có thể tăng khả năng hạ huyết áp trong những ngày đầu điều trị bằng TANATRIL ; nên cẩn thận bắt đầu sử dụng TANATRIL liều thấp.

Nhiễm độc Lithium đã thấy ở nước ngoài trên những bệnh nhân được dùng lithium song song với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (captopril, enalapril, lisinopril). Nồng độ lithium huyết

thanh phải thường xuyên được theo dõi khi dùng cùng lúc với TANATRIL.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Máu : Giảm hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit và tiểu cầu hoặc tăng bạch cầu ái toan có thể xảy ra không thường xuyên.

Thận : Thỉnh thoảng có thể có albumin niệu, tăng BUN và creatinin.

Tâm thần kinh : Khi dùng thỉnh thoảng có thể xuất hiện đau đầu, hoa mắt, chóng mặt khi đứng.

Tim mạch : Thỉnh thoảng xuất hiện đánh trống ngực.

Dạ dày-ruột : Đôi khi buồn nôn, nôn, khó chịu ở dạ dày và đau bụng.

Gan : Có thể tăng GOT, GPT, Al-P, LDH, bilirubin toàn phần một cách không thường xuyên.

Quá mẫn : Có thể hiếm gặp phù do huyết quản ở mắt, lưỡi, thanh môn và thanh quản gây khó thở nhanh chóng. Nếu thấy những dấu hiệu trên, cần ngừng TANATRIL và bắt đầu ngay phương pháp điều trị thích hợp khác. Đôi khi có thể xuất hiện phát ban và ngứa, trong những trường hợp như thế cần giảm liều hoặc ngừng dùng TANATRIL.

Những phản ứng phụ khác : Ho, khó chịu ở cổ họng, bốc hỏa ở mặt và tăng kali huyết thanh có thể xảy ra một cách không thường xuyên.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều dùng ở người lớn từ 5 đến 10 mg mỗi ngày uống 1 lần. Liều dùng được điều chỉnh theo tuổi bệnh nhân và mức độ nặng của các triệu chứng. Ở những bệnh nhân có bệnh thận, tăng huyết áp nặng hoặc tăng huyết áp do nhu mô thận, liều điều trị bắt đầu là 2,5 mg uống 1 lần mỗi ngày.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh nắng. Sau khi mở gói thuốc tránh để nơi ẩm.

## **504. TAXOL**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

dung dịch dùng để pha tiêm truyền tĩnh mạch 30 mg/5 ml : lọ đơn liều 5 ml, hộp 1 lọ - Bảng A.

dung dịch dùng để pha tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg/17 ml : lọ 17 ml, hộp 1 lọ - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Paclitaxel	30 mg
Tá dược : huile de ricin polyoxyethylene (Crémophor EL), ethanol.	

cho 1 lọ	
Paclitaxel	100 mg
Tá dược : huile de ricin polyoxyethylene (Crémophor EL), ethanol.	

## DƯỢC LỰC

Chống ung thư, điều chỉnh đáp ứng miễn dịch, kìm tế bào : nhóm Taxone.

Paclitaxel là một tác nhân mới, ức chế sự phân rã mạng lưới vi thể của thoi nhiễm sắc ; nó kích thích quá trình ghép các dimer của vi ống thành mạng lưới vi thể và ổn định mạng lưới vi thể bằng cách ngăn chặn quá trình tháo xoắn của chúng. Tính ổn định này ức chế sự tái tổ chức năng lượng bình thường của mạng lưới vi thể, một hiện tượng chủ yếu của chức năng sống của tế bào trong tiến trình gian kỳ và gián phân.

Ngoài ra, paclitaxel còn gây sự hình thành không bình thường các nhóm hay bó của mạng lưới vi thể trong suốt chu kỳ của tế bào, và tổ chức quá trình phân chia thể sao của mạng lưới vi thể trong sự gián phân.

Sự dung nạp và hiệu lực của Taxol (135 mg/m<sup>2</sup> trong 24 giờ), sau đó dùng cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát (đối chiếu với cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>), nghiên cứu GOG 111/BMS CA 139-022. Nghiên cứu này được thực hiện trên 400 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng nguyên phát với bệnh đã tiến triển, có bướu tồn lưu > 1 cm) hay có di căn.

Kết quả ghi nhận ở nhóm dùng Taxol có hiệu quả tốt hơn đáng kể về thời gian kìm không cho ung thư phát triển (trên 3,5 tháng) và thời gian kéo dài sự sống (trên 11 tháng). Về dung nạp thuốc thì tương tự nhau giữa hai nhóm.

Taxol, với liều 175 mg/m<sup>2</sup>, được truyền tiếp theo đó bằng cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> được đánh giá qua 2 công trình nghiên cứu giai đoạn III ở những bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa (367 bệnh nhân điều trị bằng Taxol); cả hai đều là thử nghiệm ngẫu nhiên, trong đó một được so sánh với điều trị bằng cisplatine với liều 100 mg/m<sup>2</sup>, một sử dụng téniposide liều 100 mg/m<sup>2</sup> sau đó tiếp tục bằng cisplatine liều 80 mg/m<sup>2</sup> như là chất đối chiếu (có 376 bệnh nhân được dùng thuốc đối chiếu). Kết quả tương đương nhau giữa các thử nghiệm. Đối với tiêu chuẩn đánh giá đầu tiên về ước lượng tử vong, giữa nhóm dùng Taxol và nhóm dùng thuốc đối chiếu không có sự khác biệt đáng kể (thời gian kéo dài sự sống trung bình từ 8,1 đến 9,5 tháng đối với nhóm dùng Taxol, 8,6 đến 9,9 tháng đối với nhóm dùng thuốc đối chiếu). Tương tự, thời hạn kéo dài cuộc sống mà ung thư không phát triển cũng không khác

nhau đáng kể giữa các nhóm. Có một khác biệt đáng kể trên phương diện đáp ứng lâm sàng. Các kết quả khảo sát trên chất lượng sống cho thấy dùng Taxol có lợi do ít làm mất cảm giác ngon miệng và ít gây các bệnh lý thần kinh ngoại biên.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi được truyền tĩnh mạch, nồng độ của paclitaxel trong huyết tương giảm dần theo một đường cong biểu diễn gồm hai pha.

Dược động của paclitaxel được nghiên cứu trong điều kiện truyền tĩnh mạch thời gian là 3 giờ và 24 giờ, và ở liều 135 và 175 mg/m<sup>2</sup>. Thời gian bán hủy trung bình của pha cuối từ 3 đến 52,7 giờ và giá trị trung bình của thanh thải toàn phần từ 11,6 đến 24 l/giờ/m<sup>2</sup>. Sự thanh thải toàn phần dường như giảm khi nồng độ của paclitaxel trong huyết tương cao. Thể tích phân phối trung bình ở tình trạng cân bằng dao động từ 198 đến 688 l/m<sup>2</sup> điều này cho thấy có sự khuếch tán ngoại mạch và/hoặc gắn vào mô đáng kể của paclitaxel. Khi tăng 30% liều, từ 135 đến 175 mg/m<sup>2</sup>, các giá trị C<sub>max</sub> và diện tích dưới đường cong tăng tương ứng từ 75 đến 81% khi truyền trong 3 giờ, như vậy việc tăng liều không có liên quan tuyến tính với việc tăng các thông số dược động.

Sự khác biệt giữa người này và người khác khi dùng paclitaxel đường toàn thân rất ít. Không ghi nhận có hiện tượng tích tụ paclitaxel khi dùng nhiều đợt điều trị liên tiếp.

Các nghiên cứu in vitro được thực hiện trên proteine huyết thanh người cho thấy tỷ lệ gắn với proteine trung bình từ 89 đến 98%. Khi dùng đồng thời với cimetidine, ranitidine, dexamethasone hay diphenhydramine, tỷ lệ gắn với proteine không bị thay đổi.

Thể thức đào thải của paclitaxel ở người hiện chưa được biết rõ. Tỷ lệ đào thải qua thận dưới dạng không đổi từ 1,3 đến 12,6% liều dùng, cho thấy có sự thanh thải đáng kể ngoài thận. Các chất chuyển hóa chính được tìm thấy dưới dạng hydroxyl hóa. Sự chuyển hóa qua gan và đào thải qua mật dường như là cơ chế đào thải chính của paclitaxel. Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên sự chuyển hóa thuốc khi dùng cho bệnh nhân bị suy gan hay suy thận. Các thông số dược động thu được ở bệnh nhân chạy thận được truyền Taxol 135 mg/m<sup>2</sup> trong 3 giờ thì tương tự như ở bệnh nhân bình thường.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Khả năng gây ung thư của Taxol chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, paclitaxel là một tác nhân gây ung thư và độc tính trên gen do cơ chế tác động dược lực của thuốc. Taxol được ghi nhận gây đột biến in vitro và in vivo trong các thử nghiệm trên tế bào của động vật hữu nhũ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ung thư biểu mô buồng trứng :

- Trị liệu đầu tay ung thư buồng trứng tiến xa hoặc bứu tồn lưu ( 1 cm) sau phẫu thuật, dùng phối hợp với cisplatine.
- Trong trị liệu thứ nhì, ung thư buồng trứng đã di căn, sau khi thất bại với phương pháp điều trị cổ điển bằng các dẫn xuất của platine.

Ung thư biểu mô vú :

- Trong điều trị hỗ trợ ung thư giai đoạn sớm, có hạch dương tính, dùng liên tiếp sau phác đồ có chứa doxorubicine.

- Trong điều trị ung thư vú di căn đã thất bại sau một đợt hóa trị - hoặc tái phát sau khi điều trị hỗ trợ. Thường các điều trị trước đó có chứa anthracycline, trừ khi nào có chống chỉ định.

Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ :

- Taxol dùng chung với cisplatine, được dùng chỉ định đầu tay để điều trị bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ở giai đoạn không thể phẫu thuật và/hoặc xạ trị được.

**Ngoài ra, Taxol còn dùng để điều trị Ung thư Kaposi có liên quan đến bệnh AIDS.**

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Chống chỉ định Taxol cho những bệnh nhân đã có phản ứng quá mẫn cảm nặng với paclitaxel hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc, đặc biệt là với huile de ricin polyoxyethylene (Crémophor EL).

- Không được điều trị bằng Taxol ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính dưới  $1.500/\text{mm}^3$ .

- Phụ nữ có thai hay cho con bú : xem thêm phần Lúc có thai và Lúc nuôi con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Việc điều trị bằng Taxol phải do một bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm quyết định. Do có thể xảy ra phản ứng quá mẫn cảm nặng, cần phải trang bị những phương tiện cấp cứu thích hợp. Bệnh nhân phải được cho dùng một thuốc thuộc nhóm corticoide, kháng histamine và đối kháng thụ thể  $H_2$  trước khi dùng Taxol (xem thêm phần Liều lượng các Cách dùng).

- Taxol phải được cho dùng trước cisplatine trong trường hợp dùng phối hợp.

- Các phản ứng dị ứng nặng, được đặc trưng bằng chứng khó thở và tụt huyết áp đến mức cần phải được điều trị, phù mạch và phát ban toàn thân, đã được ghi nhận trên 1% những bệnh nhân được điều trị bằng Taxol mặc dầu trước đó đã có dùng những thuốc dự phòng (corticoide, kháng histamine và đối kháng thụ thể  $H_2$ ). Các phản ứng xảy ra có liên quan đến sự phóng thích histamine.

Trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn cảm nặng, cần phải ngưng truyền ngay, điều trị triệu chứng và không dùng trở lại Taxol cho bệnh nhân này.

- Chứng suy tủy (chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính) là một độc tính của thuốc (giới hạn liều dùng). Cần phải thường xuyên kiểm tra công thức máu trong thời gian điều trị với Taxol. Một đợt điều trị mới bằng Taxol chỉ được thực hiện khi mà số lượng bạch cầu trung tính phải  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  và số lượng tiểu cầu phải  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ .

- Các rối loạn nặng về dẫn truyền ở tim cũng đã được ghi nhận. Nếu có rối loạn dẫn truyền của tim trong thời gian dùng Taxol, phải dùng một biện pháp điều trị thích hợp và theo dõi điện tim của bệnh nhân trong suốt thời gian điều trị bằng Taxol. Có thể xảy ra hạ huyết áp, tăng huyết áp, chậm nhịp tim nhưng không biểu hiện bằng triệu chứng. Nên thường xuyên theo dõi các

chức năng sinh tồn trong thời gian truyền Taxol, nhất là trong giờ đầu tiên.

- Mặc dầu các bệnh lý thần kinh ngoại biên là một trong những tác dụng ngoại ý thường xảy ra, nhưng chỉ ở mức độ nhẹ. Trường hợp có những triệu chứng nặng, nên giảm liều 20% cho những liều tiếp theo.

- Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nhẹ, không ghi nhận độc tính của Taxol tăng lên khi truyền trong 3 giờ. Hiện không có tài liệu về dùng thuốc ở những bệnh nhân bị tắc mật nặng. Nếu thời gian truyền Taxol lâu hơn, ở những bệnh nhân bị suy gan vừa hoặc nặng, có thể tăng nguy cơ suy tủy.

- Không khuyến cáo dùng Taxol ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

- Do trong thành phần của Taxol có chứa 396 mg ethanol tuyệt đối/ml, cũng nên lưu ý đến những tác dụng trên thần kinh trung ương có thể xảy ra.

- Không dùng Taxol bằng cách tiêm động mạch do đã ghi nhận có những phản ứng nặng trên mô trong những thử nghiệm trên động vật về khả năng dung nạp tại chỗ.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Bản thân Taxol không gây ảnh hưởng đến sự tập trung khi lái xe hay thao tác máy.

Tuy nhiên, do thuốc có chứa alcohol nên phải thận trọng không nên lái xe hay thao tác máy ngay sau khi điều trị vì có thể gây buồn ngủ.

Người lái xe hay phải vận hành máy móc cần phải được lưu ý về điều này.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

##### **Lúc có thai :**

Taxol được ghi nhận là có độc tính trên phôi và bào thai ở thỏ và làm giảm khả năng sinh sản ở chuột cống.

Không có số liệu về sử dụng Taxol cho phụ nữ có thai. Cũng như đối với tất cả các tác nhân độc tế bào khác, Taxol có thể độc cho bào thai. Chống chỉ định Taxol cho phụ nữ có thai. Nên khuyên bệnh nhân không nên có thai trong thời gian điều trị bằng Taxol. Trường hợp có thai, bệnh nhân phải báo ngay cho bác sĩ điều trị biết.

##### **Lúc nuôi con bú :**

Không biết Taxol có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Chống chỉ định Taxol trong thời gian cho con bú. Phải ngưng cho con bú trong thời gian điều trị bằng Taxol.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Sự thanh thải của paclitaxel không bị ảnh hưởng do việc dùng cimétidine trước đó.

Trong điều trị đầu tay ung thư buồng trứng, Taxol phải được dùng trước cisplatine. Như thế, sự dung nạp thuốc sẽ tương tự như khi Taxol được dùng trong đơn liệu pháp. Nếu Taxol được dùng sau cisplatine, tác dụng gây suy tủy sẽ nặng hơn. Sự thanh thải của paclitaxel được ghi nhận giảm 20% nếu Taxol được dùng sau cisplatine.

Có thể sự chuyển hóa của Taxol bị ức chế ở bệnh nhân được điều trị bằng ketoconazole. Do đó phải thận trọng khi dùng Taxol cho bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng ketoconazole.



## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Tần suất xuất hiện và độ nặng của các tác dụng ngoại ý đều giống nhau đối với các bệnh nhân có ung thư buồng trứng hoặc vú hay phổi không phải tế bào nhỏ.

Các số liệu về dung nạp thuốc mô tả dưới đây được thu thập từ 95 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng và 289 bệnh nhân bị ung thư vú và được điều trị với liều lượng và phác đồ truyền khuyến cáo ( $175 \text{ mg/m}^2$ , truyền trong 3 giờ) trong 3 thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn III.

Sự dung nạp của thuốc cũng được đánh giá trong một thử nghiệm đối chiếu qui mô lớn (GOG 111), và trong một số thử nghiệm quan trọng giai đoạn III trên ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (truyền 3 giờ): xem Dương lực học. Trừ trường hợp đặc biệt, phối hợp Taxol và cisplatin hay việc truyền Taxol trong 24 giờ không làm thay đổi sự dung nạp của Taxol.

Suy tủy là một tác dụng ngoại ý thường xảy ra nhất của Taxol. Giảm bạch cầu trung tính nặng (dưới  $500/\text{mm}^3$ ) đã được ghi nhận trên 28% bệnh nhân không kèm theo giai đoạn sốt cao. Chỉ 1% bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng trong 7 ngày hoặc hơn. 24% bệnh nhân có giai đoạn bị nhiễm trùng. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn III, có hai trường hợp tử vong do nhiễm trùng đã được quan sát ở liều lượng và phác đồ truyền khuyến cáo ( $175 \text{ mg/m}^2$ , truyền trong 3 giờ).

Giảm tiểu cầu đã được ghi nhận trên 11% bệnh nhân. 64% bệnh nhân bị thiếu máu trong đó có khoảng 6% được xem là nặng ( $\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$ ). Mức độ nặng nhẹ và khả năng bị thiếu máu tùy thuộc vào số lượng hemoglobine trước khi điều trị.

Một trường hợp bị bệnh bạch cầu tủy và một trường hợp bị hội chứng loạn sản tủy đã được ghi nhận ngoài các thử nghiệm giai đoạn III.

Chứng suy tủy ít xảy ra và ít nghiêm trọng hơn nếu thời gian truyền là 3 giờ so với 24 giờ. Khi phối hợp Taxol và cisplatin được khuyến cáo trong điều trị đầu tay ung thư buồng trứng, khả năng gây suy tủy sẽ cao hơn so với dùng riêng Taxol  $175 \text{ mg/m}^2$ , truyền trong 3 giờ. Tuy nhiên không để lại nhiều di chứng lâm sàng hơn.

Các phản ứng quá mẫn nặng, đôi khi gây tử vong (tụt huyết áp cần được điều trị, phù mạch, suy hô hấp cần phải điều trị bằng thuốc giãn phế quản, nổi ban toàn thân) đã xảy ra ở 2 bệnh nhân (dưới 1%). Các phản ứng quá mẫn nhẹ (chủ yếu là gây cơn ngứa vận mạch, rash) không cần phải điều trị chuyên biệt và cũng không cần phải ngưng dùng Taxol được ghi nhận ở 34% bệnh nhân. Hạ huyết áp (ở 22% bệnh nhân) và chậm nhịp tim (5% bệnh nhân) cũng có thể xảy ra trong quá trình truyền Taxol nhưng thường vừa phải và không cần phải điều trị chuyên biệt.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở liều lượng và phác đồ truyền khuyến cáo, có 17% bệnh nhân được ghi nhận là có điện tâm đồ bất thường. Trong đa số trường hợp, không có mối liên hệ rõ ràng nào giữa việc dùng Taxol và việc bất thường điện tâm đồ. Ảnh hưởng trên lâm sàng của những bất thường này được đánh giá là nhẹ.

Một bệnh nhân (dưới 1%) bị cao huyết áp trong thời gian điều trị bằng Taxol. Ngoài ra, có 2 bệnh nhân (dưới 1%) được ghi nhận là có những biểu hiện bị huyết khối nặng, huyết khối các

đầu của chi trên và huyết khối tĩnh mạch. Có 1 bệnh nhân được ghi nhận có hiện tượng tim mạch bao gồm : hạ huyết áp kèm theo sốc nhiễm trùng, bệnh lý cơ tim và nhịp tim nhanh kèm theo sốt. Trong các thử nghiệm đầu tiên được thực hiện ở liều và phác đồ truyền khác nhau, có 4 bệnh nhân (2%) có hiện tượng tim mạch nặng có thể có liên quan đến việc dùng Taxol trong đó gồm nhịp nhanh thất không có triệu chứng, nhịp nhanh với nhịp mạch đôi, bloc nhĩ-thất và ngất.

Một số hiếm trường hợp bị nhồi máu cơ tim được ghi nhận. Một số trường hợp suy tim sung huyết cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng hóa trị liệu trước đó, đặc biệt là nhóm anthracycline.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên, được biểu hiện chủ yếu bằng triệu chứng dị cảm, xảy ra ở 66% bệnh nhân, trong đó chỉ 5% bị nặng. Các triệu chứng thần kinh ngoại biên có thể xảy ra ngay sau lần dùng Taxol đầu tiên và nặng lên trong các lần điều trị tiếp theo. Có 3 trường hợp phải ngưng điều trị. Các rối loạn về cảm giác thường giảm và khỏi vài tháng sau khi ngưng điều trị. Không cần phải chống chỉ định dùng Taxol nếu bệnh nhân đã có bệnh lý thần kinh do việc điều trị trước đó. Trong những bệnh nhân được điều trị bằng Taxol ngoài nhóm thử nghiệm đối chiếu, đã ghi nhận một số trường hợp bị động kinh, rối loạn thị giác, bệnh lý não, bệnh lý thần kinh của hệ thần kinh tự động dẫn đến các trường hợp tắc ruột và tụt huyết áp tư thế. Một số rối loạn thần kinh mắt và/hoặc thị giác (ám điểm lập lờ) cũng được ghi nhận, đặc biệt là ở những bệnh nhân được cho dùng liều cao hơn liều khuyến cáo. Các tác dụng này thường phục hồi được.

Đau cơ và đau khớp xảy ra ở 60% bệnh nhân trong đó có 13% được xem là nặng.

Rụng tóc xảy ra ở hầu hết tất cả bệnh nhân.

Một số thay đổi tạm thời và nhẹ ở móng và da đã được ghi nhận.

Các tác dụng ngoại ý trên đường tiêu hóa ở mức độ từ nhẹ đến vừa được ghi nhận : buồn nôn và nôn (43%), tiêu chảy (28%) và viêm miệng (18%). Các tác dụng ngoại ý được ghi nhận ngoài thử nghiệm có kiểm soát gồm tắc/thủng ruột và huyết khối mạc treo ruột kể cả viêm ruột kết thiếu máu cục bộ.

Đã ghi nhận có tăng nhiều (trên 5 lần giá trị bình thường) men ASAT (SGOT) ở 5% bệnh nhân, phosphatase kiềm ở 4% bệnh nhân hay bilirubine ở ít nhất 1% bệnh nhân. Hoại tử gan và bệnh não do gan được ghi nhận ở một số bệnh nhân được điều trị bằng Taxol ngoài thử nghiệm ở giai đoạn III.

Các phản ứng tại điểm tiêm được ghi nhận trong thời gian truyền tĩnh mạch, có thể gây phù tại chỗ, cảm giác đau, hồng ban và chai cứng. Tùy trường hợp, tiêm thuốc trào ra khỏi mạch có thể gây viêm tế bào. Vùng da tại chỗ tiêm có thể mất màu. Phản ứng da hồi quy tại vùng da trước đó đã bị trào thuốc ra khỏi mạch sau khi dùng Taxol sang một nơi khác rất hiếm khi được ghi nhận. Hiện nay chưa có biện pháp điều trị chuyên biệt các phản ứng do trào thuốc ra khỏi mạch.

Các bệnh lý phổi bị viêm đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị phối hợp với xạ trị.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị đầu tay ung thư biểu mô buồng trứng :

Trong khi một số phác đồ điều trị khác đang được đánh giá, phác đồ được khuyến cáo là phối hợp Taxol 135 mg/m<sup>2</sup>, trong 24 giờ, sau đó dùng cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, với khoảng cách là 3 tuần giữa 2 đợt điều trị (xem phần Tương tác thuốc).

Điều trị thứ nhì ung thư biểu mô buồng trứng và ung thư biểu mô vú :

Liều Taxol được khuyến cáo là 175 mg/m<sup>2</sup>, trong 3 giờ, với khoảng cách là 3 tuần giữa 2 đợt điều trị. Sau lần dùng Taxol đầu, các liều sau đó nên được điều chỉnh tùy theo mức độ dung nạp của từng bệnh nhân.

Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ :

Liều Taxol được khuyến cáo là 175 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, với khoảng cách là 3 tuần giữa hai đợt điều trị. Sau liều đầu tiên, phải điều chỉnh lại liều lượng tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.

Cho tất cả các chỉ định :

Chỉ dùng Taxol khi số lượng bạch cầu trung tính  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  và số lượng tiểu cầu  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ . Những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính  $< 500/\text{mm}^3$  trong 7 ngày hoặc hơn) hoặc bị bệnh lý thần kinh ngoại biên nặng, liều phải được giảm 20% trong các lần điều trị tiếp theo (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Trước khi dùng Taxol, tất cả bệnh nhân phải được điều trị dự phòng bằng corticoide, thuốc kháng histamine và thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>. Chẳng hạn có thể dùng 130 mg prednisolone đường uống hoặc 20 mg dexamethasone đường uống khoảng từ 12 đến 6 giờ trước khi truyền Taxol, 5 mg dexchlorpheniramine IV và 300 mg cimetidine hoặc 50 mg ranitidine IV 30 đến 60 phút trước khi truyền Taxol (xem Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Taxol phải được truyền nhờ vào một bộ phận lắp ống nối với một màng vi lọc có đường kính  $\geq 0,22 \text{ mcm}$  (xem Thể thức thao tác)

### **THỂ THỨC THAO TÁC**

Như với tất cả các thuốc chống ung thư, phải thận trọng khi thao tác với Taxol. Người pha thuốc phải có kinh nghiệm và phải pha thuốc ở nơi qui định. Khi thao tác phải mang găng tay và tránh không để thuốc tiếp xúc với da hay niêm mạc. Nếu thuốc vấy vào da thì phải rửa ngay với nước và xà phòng. Nếu thuốc vấy vào niêm mạc thì phải rửa với nhiều nước. Có thể bị nóng rát và đỏ tại nơi thuốc vấy vào và giảm khi rửa với nước. Nếu lỡ hít thuốc vào sẽ có cảm giác khó thở, đau ngực, nóng rát ở họng và buồn nôn.

Phải pha loãng Taxol trước khi truyền bằng những kỹ thuật đảm bảo vô trùng.

Có thể pha Taxol trong các dung môi sau đây :

- sodium chloride 0,9%,
- glucose 5%,

- dung dịch glucose 5% và sodium chlorure 0,9%,
- dung dịch glucose và dung dịch Ringer.

Dung môi phải được pha với thể tích đủ để đạt được nồng độ cuối cùng của Taxol từ 0,3 đến 1,2 mg/ml. Sau khi pha, các dung dịch có thể sử dụng được trong vòng 27 giờ, ở nhiệt độ môi trường (25°C) và có ánh sáng. Dung dịch sau khi pha loãng không được để trong tủ lạnh.

Một số hiếm trường hợp thấy có cặn lắng trong quá trình truyền Taxol, thường vào cuối giai đoạn truyền trong 24 giờ. Mặc dầu nguyên nhân gây ra hiện tượng này chưa được sáng tỏ, rất có thể là do hiện tượng quá bão hòa của dung dịch. Để làm giảm nguy cơ này, phải sử dụng Taxol càng sớm càng tốt sau khi pha và trong quá trình truyền tránh làm lắc hay rung chai dịch truyền. Phải quan sát kỹ chai dịch truyền trong thời gian truyền và phải ngưng truyền nếu thấy xuất hiện cặn lắng.

Sau khi pha, dung dịch có thể hơi bị đục do thành phần tá dược, không thể lọc được.

Taxol phải được truyền nhờ vào một bộ phận lắp ống nối với một màng vi lọc có đường kính < 0,22 mcm. Không thấy thuốc bị giảm tác dụng khi truyền bằng bộ truyền có lắp màng lọc.

Các túi hoặc bộ phận lắp ống có chất liệu bằng PVC có thể giải phóng chất di-(2-ethylhexyl)-phtalate (DEHP) khi tiếp xúc với Taxol. Để tránh hiện tượng này, không được bảo quản dung dịch Taxol trong các dụng cụ bằng PVC, mà phải dùng chai bằng thủy tinh hoặc polypropylene hoặc túi bằng polypropylene hoặc polyolefine, và khi truyền phải dùng hệ thống truyền dịch được tráng bằng một lớp polyethylene. Việc nối màng lọc bằng PVC ở đầu vô hay đầu ra của bộ phận lắp ống không làm giải phóng đáng kể DEHP.

Hủy rác : tất cả các vật liệu tiếp xúc với Taxol phải được hủy ở bệnh viện theo qui định đối với những loại rác độc với tế bào.

#### **TƯƠNG KÝ**

Do trong thành phần tá dược của thuốc có chứa huile de ricin polyoxyethylene, không nên pha loãng, bảo quản hay chứa thuốc trong các dụng cụ plastic loại PVC (vì có thể phóng thích DEHP).

#### **BẢO QUẢN**

Lọ thuốc chưa mở nắp phải được bảo quản trong chính bao bì của nó, ở nhiệt độ từ 15 đến 25°C, tránh ánh sáng.

Trong trường hợp bảo quản trong tủ lạnh (trước khi mở nắp lọ), có thể thấy thuốc bị đóng cặn.

Bình thường thì khi pha thuốc trong dung môi ở nhiệt độ phòng thì phần cặn này sẽ được hòa tan trở lại, có thể phải lắc hay không cần phải lắc, và chất lượng thuốc không bị thay đổi. Nếu sau khi lắc mà thuốc vẫn không tan hay thấy vẫn còn những cặn lắng không tan thì phải hủy, không được sử dụng.

Có thể bảo quản thuốc trong tủ đông.

## **505. TEGRETOL / TEGRETOL CR**

NOVARTIS

Viên nén 200 mg : hộp 50 viên - Bảng B.

Viên bao để bẻ phóng thích chậm 200 mg : hộp 50 viên - Bảng B.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Carbamazepine	200 mg

cho 1 viên phóng thích chậm	
Carbamazepine	200 mg

#### DƯỢC LỰC

Là thuốc chống động kinh, Tegretol có tác dụng trên : động kinh cục bộ (đơn giản hay phức tạp) có kèm hoặc không cơn động kinh toàn thể hóa thứ phát, cơn co cứng toàn thể tonic-clonic (grand mal), và hỗn hợp của các loại trên.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, Tegretol được dùng đơn trị liệu cho bệnh nhân động kinh - đặc biệt ở trẻ em và trẻ vị thành niên - đã ghi nhận tác dụng hướng tâm thần, bao gồm khả năng tập trung và nhận thức ; tới các triệu chứng lo âu và trầm cảm ; cũng như làm giảm tính kích thích, hung hăng. Không phải mọi nghiên cứu đều xác nhận được những đặc tính trên.

Với tác dụng hướng thần kinh, Tegretol có hiệu quả lâm sàng trong nhiều bệnh lý thần kinh. Ví dụ tác dụng ngăn ngừa cơn đau dây thần kinh số V cấp tính tự phát, hạ thấp ngưỡng co giật và làm giảm các triệu chứng (như tính dễ bị kích thích, run, dáng đi không vững) trong hội chứng cai nghiện rượu ; và làm giảm số lượng nước tiểu và cảm giác khát ở người đái đường tiềm tàng.

Cơ chế tác dụng của carbamazepine, hoạt chất chính của Tegretol mới được hiểu rõ một phần. Carbamazepine làm ổn định tình trạng quá kích thích tại màng thần kinh, kìm hãm sự phóng lặp lại các xung thần kinh ; và làm giảm sự dẫn truyền xi náp của các xung kích thích. Sự ức chế cảm ứng điện dòng natri có thể là cơ chế hoạt động chính của carbamazepine. Hoạt động chủ yếu này dẫn đến các tác dụng kể trên, và nhờ đó carbamazepine có thể ức chế sự chuyển vận catecholamine và quá trình giải phóng glutamate. Trong khi việc làm giảm glutamate và ổn định màng thần kinh có thể là tác nhân chính để gây tác dụng kháng động kinh thì sự ức chế dopamine và noradrenaline tạo ra tác dụng chống hưng cảm.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu :

Carbamazepine được hấp thu tương đối chậm và gần như hoàn toàn. Độ khả dụng sinh học của thuốc gần như 100% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân phối :

Dịch não tủy và nước bọt : bằng 20-30% nồng độ có trong máu. Sữa : bằng 25-60% nồng độ có trong máu. Carbamazepine qua được nhau thai. Lượng phân phối vào khoảng 0,8-1,9 l/kg.

Nồng độ thuốc trong máu :

Tmax sau khi dùng liều duy nhất : 24 giờ. Nồng độ thuốc tối đa sau khi dùng liều duy nhất 400 mg (viên nén) ; khoảng 4,5 mg/ml ; viên phóng thích chậm CR : giảm đáng kể chỉ số biên độ và nồng độ thuốc tối đa ở giai đoạn ổn định, trong khi nồng độ tối thiểu không giảm nhiều. Nồng độ hiệu dụng ở giai đoạn ổn định khoảng 4-12 mg/ml. tương đương với 17-50 mmol/l. Nồng độ của carbamazepine-10,11-epoxide (hoạt chất chuyển hóa) : khoảng 30% của nồng độ carbamazepine. Nồng độ carbamazepine ổn định trong máu đạt được trong vòng 1-2 tuần, tùy thuộc vào mức độ mà tại đó chuyển hóa được tạo ra nhờ carbamazepine (tự cảm ứng) hay nhờ các thuốc cảm ứng men khác (dị cảm ứng ; và cũng phụ thuộc vào tình trạng bệnh nhân trước khi điều trị, liều dùng và thời gian điều trị.

Gắn kết protein huyết thanh : 70-80%.

Chuyển hóa

Ở gan : carbamazepine được đào thải chủ yếu dưới dạng epoxide-diol. Hoạt chất chuyển hóa là carbamazepine-10,11-epoxide. Carbamazepine tạo ra hệ men gan mono-oxygenase.

Đào thải

Thời gian bán hủy trung bình sau khi dùng liều duy nhất : 36 giờ ; sau các liều nhắc lại (tự cảm ứng của hệ enzyme gan mono-oxygenase) : 16-24 giờ ; sau khi kết hợp với các thuốc cảm ứng men gan khác (như phenytoin, phenobarbital) : 9-10 giờ. Bài tiết : sau khi dùng liều đơn 400 mg, 72% được bài tiết qua nước tiểu (2% ở dạng không đổi, 1% dạng epoxide, khoảng 30% là carbamazepine-10,11-transdiol, và phần còn lại là các sản phẩm chuyển hóa bất hoạt) và 28% được thải qua phân.

Động học trong những trường hợp lâm sàng đặc biệt

Dược động học của carbamazepine không thay đổi ở người có tuổi. Hiện chưa có tài liệu nào đề cập đến bệnh nhân suy chức năng gan hoặc thận.

### **CHỈ ĐỊNH**

Động kinh :

- Động kinh cục bộ :
- loại phức tạp.
- loại đơn giản.
- Động kinh toàn thể nguyên phát hoặc thứ phát kèm theo cơn co cứng - co giật tonic - clonic.
- Hỗn hợp của các loại trên.

Tegretol có thể được dùng đơn trị hay kết hợp với các thuốc chống co giật khác.

Tegretol thường không có hiệu quả trong cơn vắng ý thức (petit mal).

Điều trị hưng cảm và phòng ngừa cơn hưng trầm cảm (lưỡng cực).

Hội chứng cai nghiện rượu.

Đau dây thần kinh số V (tam thoa) tự phát và do bệnh xơ cứng rải rác. Đau dây thần kinh lười hầu tự phát.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với carbamazepine và các thuốc có cấu trúc tương tự (như thuốc chống trầm cảm 3 vòng), bloc nhĩ-thất, tiền sử bị giảm sản tủy, tiền sử bị rối loạn chuyển hóa porphyrine cấp tính từng đợt. Về lý thuyết (dựa vào cấu trúc giống thuốc chống trầm cảm 3 vòng), không nên dùng Tegretol kèm với thuốc ức chế monoamine oxidase (IMAO). Phải ngừng thuốc IMAO tối thiểu (hoặc hơn nếu điều kiện lâm sàng cho phép) trước khi dùng Tegretol.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tegretol phải được dùng dưới sự giám sát y tế. Đặc biệt lưu ý những bệnh nhân có những cơn động kinh hỗn hợp bao gồm cơn vắng ý thức không điển hình, vì những trường hợp này thường đi kèm với sự xuất hiện những cơn toàn thể hóa thường xuyên hơn. Nếu tình trạng động kinh trở nên nặng hơn cần ngưng điều trị Tegretol.

Cơn động kinh có thể xảy ra khi bệnh nhân chuyển từ dạng thuốc uống sang dạng viên đặt.

Nồng độ calci trong máu nhất thiết phải được giám sát 3-4 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc dưới dạng viên đặt hoặc khi các cơn động kinh xảy ra thường xuyên hơn.

Bệnh nhân nên được thông báo về những dấu hiệu nhiễm độc và các triệu chứng về huyết học, các biểu hiện về da hay phản ứng gan, người bệnh phải được khuyên tới gặp bác sĩ ngay khi xuất hiện các phản ứng như sốt, viêm họng, nổi ban, loét miệng, nổi vết thâm tím, đốm xuất huyết hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát. Với những bệnh nhân có tiền sử về tim mạch, gan hoặc thận, hoặc các phản ứng huyết học với các loại thuốc khác, hoặc sau khi điều trị gián đoạn với Tegretol, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Các xét nghiệm chức năng gan cơ bản cần được xác định trước khi bắt đầu trị với Tegretol, và xét nghiệm chức năng gan cần phải được thực hiện đều đặn trong quá trình điều trị, đặc biệt với những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan và người lớn tuổi. Cần ngưng điều trị ngay nếu chức năng gan bị suy yếu hoặc xuất hiện viêm gan tiến triển trong quá trình điều trị. Đánh giá đầy đủ các thông số nước tiểu và xác định urê huyết BUN (Blood urea nitrogen) trước khi điều trị và cách quãng đều đặn trong khi điều trị. Phản ứng nhẹ ở da, như các vết dát hoặc sẩn ngoại ban thường biểu hiện thoáng qua và vô hại. Các phản ứng này thường tự hết trong vòng vài ngày hoặc vài tuần với liều điều trị như cũ hoặc khi đã được giảm liều. Tuy vậy người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ. Tegretol được ghi nhận có làm mất bạch cầu hạt và thiếu máu bất sản, nhưng rất khó xác định chính xác do tỷ lệ xuất hiện rất thấp. Một vài dự đoán cho rằng tỷ lệ mắc với Tegretol không cao hơn tỷ lệ tự phát trong dân số (4,7 trường hợp/1 triệu người/năm

với bệnh mất bạch cầu hạt : 2,0 trường hợp/1 triệu người/năm với thiếu máu bất sản tủy). Sự giảm tạm thời hoặc lâu dài tiểu cầu hay bạch cầu từ mức độ hiếm gặp cho tới thường xuyên hơn trong điều trị Tegretol. Các phản ứng này thường biểu hiện thoáng qua, tuy nhiên không báo hiệu sự biểu hiện của thiếu máu bất sản tủy hay mất bạch cầu hạt. Việc định lượng tế bào máu bao gồm cả tiểu cầu và hồng cầu lưới và sắt huyết thanh cần được tiến hành trước khi bắt đầu điều trị. Tuy còn nhiều tranh luận về việc theo dõi các thông số về máu, có nhiều đề nghị được đưa ra ví dụ như xét nghiệm hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên, định lượng hàng tháng cho 5 tháng tiếp theo, và sau đó 2-4 lần/năm. Nếu có biểu hiện giảm bạch cầu hoặc tiểu cầu rõ rệt, cần theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm máu và tình trạng bệnh nhân. Cần ngưng trị Tegretol nếu xuất hiện các dấu hiệu ức chế tủy xương. Nếu các dấu hiệu hay triệu chứng biểu hiện phản ứng da nặng (như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell), cần ngưng trị Tegretol ngay lập tức.

Tegretol có tác dụng nhẹ kháng cholinergic. Bệnh nhân với dấu hiệu tăng nhãn áp cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cần lưu ý Tegretol có thể làm biểu hiện các rối loạn tâm thần tiềm tàng, và dễ gây lú lẫn và kích động ở người già.

Sự rối loạn khả năng sinh sản ở phụ nữ và/hoặc sinh tinh trùng bất thường ở nam được ghi nhận ở một vài trường hợp cá biệt. Mối liên quan với Tegretol chưa được xác nhận.

Phụ nữ dùng thuốc tránh thai uống có thể xuất hiện chảy máu ; độ tin cậy của thuốc tránh thai uống có thể bị giảm khi dùng cùng Tegretol.

Mặc dù sự liên quan giữa liều dùng với nồng độ thuốc trong máu, và giữa nồng độ thuốc với hiệu quả lâm sàng hay độ dung nạp khá ít, sự giám sát lượng carbamazepine trong máu có thể hữu dụng trong các trường hợp : khi có sự tăng đột ngột số cơn động kinh (để kiểm tra sự tuân trị của bệnh nhân), trong khi có thai, khi điều trị cho trẻ em hoặc trẻ vị thành niên, nghi ngờ có rối loạn hấp thu, nghi ngờ có dấu hiệu nhiễm độc khi kết hợp thuốc (xem phần Tương tác thuốc).

Khi phải ngưng điều trị Tegretol đột ngột, sự chuyển sang một thuốc kháng động kinh khác phải được che lấp bằng một loại thuốc thích hợp (như diazepam đường tĩnh mạch hoặc đặt trực tràng, phenytoin đường tĩnh mạch).

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe hay vận hành máy móc

Phản xạ của bệnh nhân có thể bị giảm do tác dụng làm chóng mặt, ngủ gà của Tegretol, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc khi đang chỉnh liều. Người bệnh do vậy cần thận trọng khi lái xe hay vận hành máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Có nguy cơ cho thai nhi, nhưng lợi ích điều trị có thể là quan trọng hơn đối với người mẹ. Phụ nữ động kinh có thai phải được theo dõi y tế nghiêm ngặt. Nên dùng Tegretol đơn trị liệu cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nếu có thể được, vì tỷ lệ dị dạng bẩm sinh ở phụ nữ dùng phối hợp thuốc (như acid valproic với carbamazepine và phenobarbital và/hoặc phenytoin) cao hơn



người dùng đơn trị liệu.

Cần sử dụng liều hiệu dụng tối thiểu, và theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Đối với bệnh nhân nữ đang dùng Tegretol mà có thai, hoặc muốn dùng Tegretol cho phụ nữ mang thai, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích điều trị và các yếu tố nguy cơ, đặc biệt trong 3 tháng đầu.

Các rối loạn phát triển bao gồm cả dị tật được biết dễ xuất hiện hơn đối với trẻ có mẹ bị động kinh. Carbamazepine cũng như các thuốc chống động kinh chủ yếu khác có thể làm tăng các nguy cơ này, dù cho chưa có bằng chứng kết luận nào được rút ra từ các nghiên cứu lâm sàng với carbamazepine đơn trị liệu. Một số ít ca có sự rối loạn phát triển và dị tật (bao gồm tật nứt đốt sống) được ghi nhận trên bệnh nhân dùng Tegretol. Người bệnh cần được cho biết về nguy cơ dị tật và được đề nghị kiểm tra trước khi sinh.

Trong quá trình mang thai có thể có hiện tượng thiếu acid folic. Thuốc kháng động kinh có thể làm tăng tình trạng thiếu acid folic. Sự thiếu hụt này có thể làm tăng tỷ lệ dị tật ở những trẻ có mẹ dùng thuốc kháng động kinh. Do vậy cần bổ sung acid folic trước và trong quá trình mang thai.

Để đề phòng biến chứng chảy máu ở trẻ sơ sinh, cần bổ sung vitamin K<sub>1</sub> cho người mẹ vài tuần cuối trước khi sinh và cho trẻ sơ sinh.

Carbamazepine qua được sữa mẹ với nồng độ tương đương khoảng 25-60% nồng độ trong máu. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc dùng sữa mẹ và khả năng gây tác dụng ngoại ý ở trẻ nhỏ. Người mẹ dùng thuốc Tegretol có thể cho con bú miễn là trẻ nhỏ được theo dõi kỹ về các tác dụng không mong muốn (như ngủ li bì). Có một báo cáo về phản ứng quá mẫn nặng ở da một trẻ bú mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do tác dụng tới hệ enzyme gan mono-oxygenase, carbamazepine có thể làm hạ thấp nồng độ hoặc làm mất tác dụng của một số thuốc chuyển hóa qua hệ này. Liều lượng của các thuốc này có thể cần điều chỉnh để phù hợp với các yêu cầu lâm sàng : clobazam, clonazepam, ethosuximide, primidone, acid valproic, alprazolam ; corticosteroid (như prednisolone, dexamethasone) ; cyclosporin, digoxin, doxycycline, felodipine, haloperidol, imipramine, methadone ; thuốc tránh thai uống (cần lựa chọn các phương thức tránh thai thích hợp) ; theophylline ; thuốc chống đông uống (warfarin, phenprocoumon, dicoumarol).

Carbamazepine được ghi nhận làm tăng và giảm nồng độ mephenytoin.

Các thuốc sau làm tăng nồng độ carbamazepine : erythromycine, troleandomycine, có thể josamycine, isoniazide, verapamil, diltiazem, dextropropoxyphene, viloxazine, fluoxetine, cimetidine, acetazolamide, danazol, desipramine, và nicotinamide (ở người lớn, và chỉ với liều cao). Việc tăng nồng độ carbamazepine máu có thể dẫn tới các phản ứng phụ (như choáng váng, ngủ gà, mất điều hòa, song thị), cần chỉnh liều Tegretol cho phù hợp và/hoặc theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Việc tăng khả năng nhiễm độc gan do isoniazid được ghi nhận khi

dùng kết hợp với thuốc này. Dùng phối hợp với lithium hoặc metoclopramide, hay với các thuốc an thần kinh (như haloperidol, thioridazine) có thể làm tăng các phản ứng về thần kinh (với thuốc an thần kinh ngay ở nồng độ hiệu dụng).

Nồng độ carbamazepine có thể bị giảm do phenobarbital, phenytoin, primidone, progabide, theophylline và có thể (mặc dù có tài liệu nhận xét ngược lại) do clonazepam, acid valproic, valpromide. Cũng có trường hợp ghi nhận acid valproic, valpromide và primidone làm tăng nồng độ của hoạt chất carbamazepine-10,11-epoxide. Liều dùng Tegretol nên điều chỉnh nếu cần. Việc dùng phối hợp với một số thuốc lợi tiểu (như hydrochlorothiazide, furosemide) có thể làm giảm natri huyết. Carbamazepine có thể có tác dụng đối kháng với các thuốc giãn cơ không gây khử cực (như pancuronium). Các thuốc này do vậy cần được dùng với liều cao hơn, trong khi theo dõi chặt chẽ do việc loại bỏ nhanh hơn tác dụng ức chế thần kinh cơ. Isotretinoin được ghi nhận làm thay đổi tính khả dụng sinh học và/hoặc sự thanh thải của carbamazepine và carbamazepine-10,11-epoxide ; nồng độ carbamazepine cần được theo dõi khi dùng phối hợp thuốc.

Như các thuốc hướng thần khác, Tegretol có thể làm giảm sự dung nạp rượu, và do vậy người bệnh không nên uống rượu trong khi điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Một số tác dụng phụ xuất hiện có thể hiếm gặp hoặc thường xuyên hơn, đặc biệt khi bắt đầu điều trị với Tegretol, nếu liều ban đầu quá cao, hay trong khi điều trị người lớn tuổi. Các tác dụng này bao gồm các dấu hiệu về thần kinh (như chóng mặt, đau đầu, mất điều hòa, ngủ gà, mệt mỏi, song thị), hay các rối loạn tiêu hóa (như buồn nôn, nôn) và các phản ứng dị ứng da. Các phản ứng liên quan đến liều dùng thường tự giảm trong vài ngày hay sau khi tạm thời giảm liều. Các phản ứng về thần kinh có thể là do dùng quá liều nhẹ hay do dao động lớn về nồng độ thuốc trong máu. Những trường hợp này nên theo dõi nồng độ thuốc và giảm liều hàng ngày hoặc chia thành 3-4 liều nhỏ.

Hệ thần kinh trung ương (và ngoại vi)

Phản ứng thần kinh :

Hay gặp : chóng mặt, mất điều hòa, ngủ gà, mệt mỏi.

Đôi khi : đau đầu, song thị, rối loạn thị trường (như mù màu).

Hiếm gặp : cử động vô thức (như run, loạn giữ tư thế, loạn vận động miệng-mặt, múa giật, loạn trương lực cơ, máy cơ) ; rung giật nhãn cầu.

Cá biệt : rối loạn vận nhãn, rối loạn ngôn từ (loạn vận ngôn hay nói lắp), viêm dây thần kinh ngoại vi, dị cảm

Tâm thần :

Cá biệt : ảo giác (thị giác, thính giác), trầm cảm, ăn mất ngon, bồn chồn, hành vi kích thích, kích động, lú lẫn, sự kích hoạt các rối loạn tâm thần.

Da và phần phụ của da

Đôi khi hoặc khá thường gặp : phản ứng dị ứng da, mày đay (có thể nặng hơn).

Hiếm gặp : viêm da tróc vảy và đỏ da, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng lupus ban đỏ hệ thống (SLE : systemic lupus erythematosus).

Cá biệt : nhiễm độc hoại tử biểu bì, phản ứng quá mẫn với ánh sáng, hồng ban đa dạng và ban nổi cục, thay đổi sắc tố da, ban xuất huyết, ngứa, trứng cá, ra mồ hôi, rụng tóc, rụng lông (nữ).

Máu

Đôi khi hoặc khá thường gặp : bệnh giảm bạch cầu, đôi khi tăng bạch cầu ưa eosin, giảm lượng tiểu cầu.

Hiếm gặp : chứng tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết.

Cá biệt : mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản tủy, thiếu máu bất sản dòng hồng cầu, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, chứng tăng hồng cầu, thiếu hụt acid folic, thiếu máu huyết tán.

Gan

Hay gặp : tăng lượng g-GT (do giảm enzyme gan), thường không có ý nghĩa lớn về lâm sàng.

Đôi khi : phosphatase kiềm tăng.

Hiếm gặp : transaminase tăng ; vàng da, ứ mật, viêm nhu mô (tế bào gan), hoặc viêm gan hỗn hợp.

Cá biệt : viêm gan u hạt.

Tiêu hóa

Đôi khi hoặc khá thường xuyên : buồn nôn, nôn.

Thỉnh thoảng : khô miệng.

Hiếm gặp : ỉa chảy hoặc táo bón.

Cá biệt : đau bụng, viêm lưỡi, viêm miệng.

Dạng viên đặt đôi khi gây kích thích đại tràng.

Phản ứng quá mẫn

Hiếm gặp : quá mẫn muộn của các cơ quan biểu hiện sốt, nổi ban, viêm mạch, bệnh hạch bạch huyết, rối loạn giống u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan lách to, xét nghiệm gan không bình thường, xuất hiện dưới nhiều dạng khác nhau. Các cơ quan khác cũng bị ảnh hưởng (như phổi, thận, tụy, cơ tim).

Cá biệt : phản ứng phản vệ, viêm màng não vô trùng với rung giật cơ và tăng bạch cầu ưa eosin ở ngoại biên. Cần ngưng điều trị nếu các triệu chứng quá mẫn trên xuất hiện.

Tim mạch

Hiếm gặp : rối loạn dẫn truyền nhịp tim.

Cá biệt : nhịp tim chậm, loạn nhịp, bloc nhĩ-thất với triệu chứng ngất, trụy mạch, suy tim xung huyết, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, suy vành, viêm huyết khối tĩnh mạch, bệnh huyết khối tắc mạch.

Hệ nội tiết và chuyển hóa

Đôi khi : phù, giữ nước, tăng cân , giảm natri huyết và hạ nồng độ dịch do tác dụng giống ADH, dẫn tới có trường hợp cá biệt nhiễm độc nước cùng các triệu chứng ngù lịm, nôn, đau đầu, lú lẫn và các rối loạn thần kinh.

Cá biệt : chứng vú to hoặc tiết sữa ở nam ; xét nghiệm chức năng tuyến giáp không bình thường - giảm L-thyroxine (FT4, T4, T3) và TSH tăng - thường không kèm theo biểu hiện lâm sàng ; rối loạn chuyển hóa ở xương (giảm calci máu và 25-OH-cholecalciferol), dẫn tới cá biệt có trường hợp nhuyễn xương ; tăng cholesterol, bao gồm lipoprotein tỷ trọng cao và triglycerides.

Tiết niệu - Sinh dục

Cá biệt : viêm thận kẽ và suy thận, hay các dấu hiệu giảm chức năng thận (như albumin niệu, đái máu, thiếu niệu, tăng urê máu BUN (blood urea nitrogen), đái rắt, bí tiểu, rối loạn tình dục/bất lực).

Giác quan

Cá biệt : rối loạn vị giác, đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, ù tai, hạ thấp ngưỡng nghe.

Cơ xương

Cá biệt : đau khớp, đau cơ hay chuột rút.

Hô hấp

Cá biệt : quá mẫn cảm ở phổi biểu hiện sốt, khó thở, viêm phổi khu trú hoặc viêm phổi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Có thể uống thuốc trong, sau hoặc giữa các bữa ăn.

Loại viên CR phóng thích hoạt chất từ từ (cả viên hay nửa viên tùy thuộc vào đơn thuốc) phải nuốt khi uống, không nhai.

#### **Động kinh :**

Tegretol nên được chỉ định đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể được.

Điều trị phải được bắt đầu với liều thấp, sau đó tăng từ từ cho tới khi đạt được tác dụng tối đa.

Khi cơn động kinh được kiểm chế tốt, có thể giảm dần tới liều tác dụng thấp nhất.

Có thể hữu ích nếu xác định được nồng độ thuốc trong máu khi giữ mức liều tối ưu (xem phần Thận trọng lúc dùng).

Nếu Tegretol được dùng bổ sung cho một thuốc chống động kinh khác, thuốc phải được đưa vào dần dần trong khi duy trì, hoặc nếu cần điều chỉnh lại liều lượng của loại thuốc kia (xem phần Tương tác thuốc).

Người lớn : bắt đầu điều trị với liều 100-200 mg x 1-2 lần/ngày, tăng liều dần dần tới khi đạt được liều đáp ứng tối đa (thường với liều 400 mg x 2-3 lần/ngày) ; 1600 mg hoặc thậm chí 2000 mg/ngày có thể được chỉ định cho một vài bệnh nhân.

Trẻ em : 10-20 mg/kg cân nặng hàng ngày.

- Trẻ nhỏ <= 1 tuổi : 100-200 mg/ngày.

- 1-5 tuổi : 200-400 mg/ngày.

- 6-10 tuổi : 400-600 mg/ngày.

- 11-15 tuổi : 600-1000 mg/ngày.

Ở trẻ nhỏ 4 tuổi hoặc thấp hơn nên bắt đầu điều trị với liều 20-60 mg/ngày, tăng liều 20-60 mg mỗi ngày. Với trẻ hơn 4 tuổi, điều trị bắt đầu với liều 100 mg/ngày, và tăng liều 100 mg mỗi tuần. Nếu điều trị thay thế bằng viên đặt, liều lượng cần được tăng 25% ở dưới mức đã nói ở trên, liều tối đa không vượt quá 1000 mg.

#### **Đau dây thần kinh V :**

Liều bắt đầu 200-400 mg ngày. Phải tăng liều từ từ cho tới khi hết triệu chứng đau (thường vào khoảng 200 mg x 3-4 lần/ngày). Sau đó nên giảm liều dần dần cho tới liều duy trì thấp nhất có thể được. Liều bắt đầu 100 mg x 2 lần/ngày có thể áp dụng đối với người lớn tuổi.

#### **Hội chứng cai nghiện rượu :**

Liều trung bình : 200 mg x 3-4 lần/ngày. Trong các trường hợp nặng cần tăng liều trong những ngày đầu (ví dụ tới 400 mg x 3 lần/ngày). Bắt đầu điều trị trong các ca nặng cần phối hợp Tegretol với thuốc an thần/thuốc ngủ (như clomethiazol, chlordiazepoxide). Khi đã qua giai đoạn cấp tính. Tegretol được chỉ định tiếp tục với đơn trị liệu.

#### **Cơn hưng cảm và phòng ngừa trạng thái hưng-trầm cảm (lưỡng cực) :**

Liều dùng khoảng 400-1600 mg/ngày ; liều dùng 400-600 mg/ngày, chia 2-3 lần. Liều dùng nên tăng nhanh trong cơn hưng cảm cấp tính, trong khi tăng liều ít một đối với điều trị phòng ngừa rối loạn cảm xúc lưỡng cực nhằm đạt sự dung nạp tốt nhất.

### **QUÁ LIỀU**

#### **Dấu hiệu và triệu chứng :**

Thường là các biểu hiện về thần kinh trung ương, hệ tim mạch và đường hô hấp.

Thần kinh trung ương : ức chế thần kinh, mất định hướng, buồn ngủ, kích động, ảo giác, hôn mê ; mù màu, nói ngọng, loạn vận ngôn, rung giật nhãn cầu ; trước tăng phản xạ, sau giảm phản xạ ; co giật, rối loạn tâm thần vận động, rung giật cơ, hạ thân nhiệt.

Đường hô hấp : suy giảm hô hấp, phù phổi.

Hệ tuần hoàn : nhịp tim nhanh, hạ áp, đôi khi tăng huyết áp. Rối loạn phức bộ QRS ; ngắt kèm theo ngừng tim.

Hệ tiêu hóa : nôn, chậm tiết dịch dạ dày, giảm nhu động ruột.

Tiết niệu - Sinh dục : bí tiểu, thiếu niệu ; giữ nước, ngộ độc nước giống tác dụng của ADH.

Xét nghiệm : hạ natri máu, toan chuyển hóa, có thể tăng đường huyết, tăng creatinine phosphokinase cơ.

#### **Xử trí :**

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Xử trí ban đầu tùy theo tình trạng của bệnh nhân ; chuyển tới bệnh viện. Xác định nồng độ thuốc trong máu để xác minh sự ngộ độc Carbamazepine và mức độ quá liều.

Hút, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Bệnh nhân cần được chăm sóc đặc biệt, với theo dõi chặt chẽ về tim mạch và cân bằng điện giải.

Một số hướng dẫn cụ thể :

Hạ huyết áp : dùng dopamine hoặc dobutamine đường tĩnh mạch.

Loạn nhịp tim : xử trí tùy từng trường hợp cụ thể. Co giật : dùng benzodiazepine (như diazepam) hoặc một thuốc chống động kinh khác như phenobarbital (thận trọng có thể làm tăng suy hô hấp) hay dùng paraldehyde.

Hạ natri máu (ngộ độc nước) : hạn chế đưa nước vào và truyền chậm, thận trọng dung dịch NaCl 0,9% đường tĩnh mạch. Các biện pháp trên có thể hữu ích trong phòng ngừa tổn thương não. Truyền máu qua cột than, nhưng cần tăng bài niệu, thẩm phân máu, và thẩm phân phúc mạc được ghi nhận có kết quả.

Cần chú ý các triệu chứng tái phát hoặc nặng thêm có thể xuất hiện ngày thứ 2 và 3 sau khi dùng quá liều do tác dụng hấp thu chậm.

## 506. TELFAST

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Viên nang 60 mg : vỉ 10 viên, hộp 5 vỉ - Bảng B.

THÀNH PHẦN

Fexofenadine chlorhydrate	60 mg
Tá dược : croscarmellose sodium, gelatin, lactose, cellulose vi tinh thể, tinh bột đã gelatin hóa	

### DƯỢC LỰC

#### Cơ chế tác dụng

Fexofenadine, chất chuyển hóa của terfenadine, là một chất kháng histamine có tác dụng đối kháng chọn lọc ở thụ thể H<sub>1</sub> ngoại biên. Fexofenadine ức chế sự co thắt phế quản gây nên do kháng nguyên ở chuột lang nhạy cảm, và ức chế sự tiết histamine từ dưỡng bào màng bụng của chuột cống. Trên động vật thí nghiệm, không thấy có tác dụng kháng cholinergic hoặc ức chế thụ thể α<sub>1</sub>-adrenergic.

Hơn nữa, không thấy có tác dụng an thần hoặc các tác dụng khác trên hệ thần kinh trung ương. Nghiên cứu trên loài chuột cống về sự phân bố ở mô của fexofenadine có đánh dấu, cho thấy thuốc này không vượt qua hàng rào máu-não.

#### Dược lực

#### Mề đay và phản ứng ban đỏ

Nghiên cứu về ngứa và phản ứng ban đỏ do histamine gây nên ở da người sau khi uống liều duy nhất và liều 2 lần mỗi ngày 20 mg và 40 mg fexofenadine chlorhydrate, nhận thấy thuốc có tác dụng kháng histamine sau 1 giờ, đạt hiệu lực cao nhất sau 2-3 giờ, và tác dụng vẫn còn sau 12 giờ. Không thấy có dấu hiệu lờn thuốc sau 28 ngày dùng thuốc.

### **Tác dụng trên khoảng QTc**

Ở loài chó (10 mg/kg/ngày, uống trong 5 ngày) và loài thỏ (10 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 1 giờ), Fexofenadine không kéo dài khoảng QTc với nồng độ trong huyết tương gấp 28 lần (ở chó) và 63 lần (ở thỏ) so với nồng độ điều trị ở huyết tương người (dựa vào liều 60 mg 2 lần mỗi ngày). Không ghi nhận tác dụng của thuốc này trên dòng điện qua kênh  $Ca^{2+}$  và kênh  $K^+$ , hoặc không ghi nhận ảnh hưởng đến sự kéo dài hiệu điện thế tác dụng ở tế bào cơ chuột lang, hoặc tới dòng  $Na^+$  ở tế bào cơ của chuột cống mới sinh, hoặc tới kênh  $K^+$  ở tim người với nồng độ tới  $1 \times 10^{-5}$  M Fexofenadine. Nồng độ này ít nhất gấp 32 lần nồng độ trong huyết tương có tác dụng điều trị ở người (dựa vào liều fexofenadine chlorhydrate 60 mg, 2 lần mỗi ngày).

Nhận xét trên 714 người bệnh viêm mũi dị ứng uống viên nang fexofenadine chlorhydrate với liều 60-240 mg, uống 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần liền, hoặc trên 40 người khỏe mạnh tình nguyện uống thuốc này (dạng dung dịch) với liều lên tới 400 mg, 2 lần mỗi ngày, trong 6 ngày, không thấy có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê của khoảng QTc so với placebo.

### **Nghiên cứu lâm sàng**

Trong 3 thử nghiệm, kéo dài 2 tuần lễ, đa trung tâm, theo phương pháp ngẫu nhiên, mù kép, có kiểm soát placebo, ở người bệnh 12-68 tuổi có viêm mũi dị ứng ( $n = 1634$ ), thấy fexofenadine chlorhydrate, uống 60 mg 2 lần mỗi ngày, làm giảm rõ rệt tổng số điểm của các triệu chứng (tổng số các điểm của mỗi triệu chứng hắt hơi, chảy nước mũi, ngứa mũi, ngứa vòm miệng và họng, mắt ngứa đỏ, chảy nước mắt) so sánh với placebo.

Có giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê điểm của các triệu chứng dị ứng sau khi uống liều đầu tiên 60 mg, với tác dụng duy trì suốt 12 tiếng. Nói chung, tổng số điểm các triệu chứng không giảm thêm nếu có tăng liều Fexofenadine tới 240 mg 2 lần mỗi ngày. Mặc dù số đối tượng trong một số phân nhóm nghiên cứu còn ít, không có khác biệt đáng kể về tác dụng của fexofenadine chlorhydrate giữa các nhóm nghiên cứu theo giới tính, tuổi, chủng tộc.

Cho bệnh nhân viêm mũi dị ứng đã tiếp xúc với phấn cỏ lười chó uống liều duy nhất 60 mg fexofenadine chlorhydrate, thời gian bắt đầu có tác dụng làm giảm tổng số điểm các triệu chứng, trừ triệu chứng nghẹt mũi, là 60 phút so với placebo.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở những người đàn ông tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống liều duy nhất 2 viên 60 mg, fexofenadine chlorhydrate được hấp thu nhanh với thời gian trung bình để đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là 2,6 giờ. Ở những người khỏe mạnh, sau khi uống liều duy nhất dung dịch chứa 60 mg, nồng độ trung bình trong huyết thanh là 209 ng/ml. Khi người tình nguyện khỏe mạnh dùng nhiều liều liên tiếp fexofenadine chlorhydrate (dung dịch uống 60 mg, mỗi 12 giờ,

và uống 10 liều như vậy), nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương là 286 ng/ml. Uống liều 120 mg mỗi lần, dùng 2 lần mỗi ngày, thì Fexofenadine sẽ có dược động học tuyến tính. Mặc dù độ sinh khả dụng tuyệt đối của viên nang fexofenadine chlorhydrate chưa rõ, nhưng viên nang có độ sinh khả dụng tương đương với dung dịch uống. Thời gian bán hủy trung bình của Fexofenadine là 14,4 giờ sau khi uống 60 mg, 2 lần mỗi ngày, ở người tình nguyện bình thường. Những nghiên cứu ở người cho thấy sau khi uống fexofenadine chlorhydrate đánh dấu bằng <sup>14</sup>C, tìm thấy khoảng 80% trong phân và 11% trong nước tiểu. Khoảng 5% tổng liều được chuyển hóa. Vì chưa xác định được độ sinh khả dụng tuyệt đối của fexofenadine chlorhydrate, nên chưa rõ thành phần thải trừ qua phân là thuốc không được hấp thu hay là do sự thải qua mật. Dược động học của fexofenadine chlorhydrate ở người bệnh viêm mũi dị ứng cũng giống như ở người khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của Fexofenadine trong huyết tương giống nhau ở thiếu niên (12-16 tuổi) và người trưởng thành.

60-70% Fexofenadine gắn vào protein huyết tương, chủ yếu gắn vào albumin và  $\alpha_1$ -acid glycoprotein.

### **Những đối tượng đặc biệt**

Cho uống liều duy nhất 80 mg fexofenadine chlorhydrate, và so sánh dược động học của thuốc này ở những đối tượng đặc biệt (về tuổi tác, suy gan, suy thận) với những người bình thường khỏe mạnh. Trong khi thể trọng tương đối đồng đều giữa các nhóm, thì các đối tượng đặc biệt lại già hơn những người tình nguyện trẻ, khỏe mạnh nhiều. Vì lẽ đó, tác động của tuổi tác có thể làm sai lệch sự khác biệt về dược động học ở một số đối tượng đặc biệt.

### **Ảnh hưởng của tuổi tác**

Ở người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi), 99% có nồng độ đỉnh của Fexofenadine trong huyết tương cao hơn ở người tình nguyện bình thường ( $< 65$  tuổi). Thời gian bán hủy trung bình giống như ở người tình nguyện khỏe mạnh.

### **Người suy thận**

Ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 41-80 ml/phút) tới nặng (độ thanh thải creatinine 11-40 ml/phút) nồng độ đỉnh của Fexofenadine trong huyết tương lớn hơn (87% và 111%) so với ở người tình nguyện khỏe mạnh ; thời gian bán hủy trung bình ở những đối tượng suy thận trên cũng dài hơn (59% và 72%) so với người khỏe mạnh.

Nồng độ đỉnh của Telfast trong huyết tương người thẩm phân (độ thanh thải creatinine  $< 10$  ml/phút) cao hơn (82%) và thời gian bán hủy dài hơn (31%) so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Dựa vào sự tăng độ khả dụng sinh học và thời gian bán hủy, nên dùng liều duy nhất 60 mg/24 giờ, lúc khởi đầu dùng thuốc ở người suy thận (xin đọc phần "Liều lượng và cách dùng").

### **Người suy gan**

Dược động học của fexofenadine chlorhydrate ở người suy gan không khác nhiều so với ở người khỏe mạnh.

### **Ảnh hưởng của giới tính**



Qua nhiều thử nghiệm, không có khác biệt giữa giới nam và nữ về dược động học của Fexofenadine.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị các triệu chứng viêm mũi dị ứng ở người lớn và trẻ em = 12 tuổi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Đã biết có tăng cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em 12 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Tác dụng gây ung thư, biến dị, ảnh hưởng đến sự sinh sản**

Tiềm năng gây ung thư và độc tính trên sự sinh sản của fexofenadine chlorhydrate được đánh giá bằng cách dùng những nghiên cứu về terfenadine với sự tiếp xúc Fexofenadine thích hợp (dựa vào giá trị "diện tích dưới đường cong" (AUC) trong huyết tương). Không thấy có tác dụng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống uống liều hàng ngày 50 và 150 mg/kg terfenadine trong 18 và 24 tháng : những liều này phản ánh giá trị AUC trong huyết tương của Fexofenadine gấp 4 lần giá trị điều trị trên người (dựa vào liều fexofenadine chlorhydrate 60 mg, 2 lần mỗi ngày).

Thử nghiệm in-vitro (dùng test CHO/HGPRT gây đột biến trội, hoặc thử nghiệm về sự sai lệch nhiễm sắc thể của lympho bào chuột cống và thử nghiệm in-vivo (thử nghiệm vi nhân của tủy xương chuột nhắt), không thấy fexofenadine chlorhydrate gây biến dị.

Trong những nghiên cứu trên khả năng sinh sản của chuột cống, sự giảm thụ tinh (phụ thuộc liều lượng) và tăng thất thoát sau khi thụ tinh được nhận thấy qua liều uống  $\geq 150$  mg/kg terfenadine ; những liều này tạo giá trị AUC trong huyết tương của Fexofenadine  $\geq 3$  lần so với giá trị điều trị ở người (dựa vào liều Fexofenadine mỗi lần 60 mg, dùng 2 lần/24 giờ).

#### **Có thai**

**Tác dụng gây quái thai :** Loại C. Không thấy terfenadine gây quái thai ở chuột cống và thỏ uống liều tới 300 mg/kg. Liều này tạo giá trị AUC của Fexofenadine trong huyết tương gấp 4 và 37 lần giá trị điều trị ở người (dựa vào liều fexofenadine chlorhydrate 60 mg, 2 lần mỗi ngày).

Chưa có nghiên cứu thích hợp và có kiểm soát chặt trên phụ nữ mang thai. Khi mang thai chỉ nên dùng fexofenadine chlorhydrate nếu lợi ích điều trị hơn hẳn những nguy cơ có thể gặp đối với thai.

#### **Tác dụng không gây quái thai**

Liều  $\geq 150$  mg/kg terfenadine làm giảm sự tăng cân chó con, giảm tỷ lệ sống ở chuột cống. Với liều này, giá trị AUC của Fexofenadine trong huyết tương  $\geq 3$  lần giá trị điều trị ở người (dựa vào liều fexofenadine chlorhydrate 60 mg, 2 lần mỗi ngày).

#### **Thời kỳ cho con bú**

Chưa có nghiên cứu thích hợp và có kiểm soát chặt trên phụ nữ cho con bú. Vì có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa người, nên cần thận trọng khi dùng fexofenadine chlorhydrate ở phụ nữ cho con bú.

### Dùng cho trẻ em

Chưa xác định được độ an toàn và hiệu lực của Telfast ở bệnh nhi dưới 12 tuổi. Qua thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát chặt chẽ ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng, tổng số 205 bệnh nhân tuổi 12-16, uống liều 20 mg-240 mg, 2 lần mỗi ngày trong 2 tuần. Những tác dụng ngoại ý ở nhóm này cũng tương đương với ở nhóm trên 16 tuổi.

### Dùng cho người cao tuổi

Thử nghiệm so sánh với placebo, 42 bệnh nhân, tuổi 60-68, uống liều 20 mg - 240 mg Fexofenadine, 2 lần mỗi ngày, trong 2 tuần liền. Những tác dụng ngoại ý ở nhóm này tương đương với ở nhóm dưới 60 tuổi.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Ở 2 nghiên cứu riêng rẽ, uống fexofenadine chlorhydrate 120 mg 2 lần mỗi ngày (gấp đôi liều khuyến cáo) phối hợp với erythromycine 500 mg mỗi 8 giờ hoặc ketoconazole 400 mg liều duy nhất trong 24 giờ ở điều kiện ổn định trên người tình nguyện bình thường khỏe mạnh (n = 24 ở mỗi nghiên cứu). Kết quả không nhận thấy có sự khác biệt về tác dụng có hại hoặc về khoảng QTc ở điện tim ở người dùng Fexofenadine đơn thuần hoặc phối hợp với erythromycin hoặc ketoconazole.

Bảng sau đây tóm tắt các kết quả nghiên cứu kể trên :

**Tác dụng trên dược động học của Fexofenadine ở trạng thái ổn định sau 7 ngày dùng phối hợp với Fexofenadine Chlorhydrate 120 mg mỗi 12 giờ (gấp đôi liều khuyến cáo) trên người tình nguyện khỏe mạnh (n = 24)**

Thuốc phối hợp	C <sub>max</sub> (Nồng độ đỉnh trong huyết tương)	Diện tích dưới đường cong (0-12 giờ) (nơi rộng sự tiếp xúc tổng thể)
Erythromycin (500 mg mỗi 8 giờ)	+82%	+109%
Ketoconazole (400mg một lần mỗi ngày)	+135%	+164%

Chưa rõ cơ chế của những tương tác trên, và tiềm năng tương tác với các thuốc chống nấm khác nhómazole hoặc với kháng sinh nhóm macrolid chưa được nghiên cứu. Những thay đổi về nồng độ trong huyết tương này đều nằm trong giới hạn của nồng độ trong huyết tương đạt được trong những thử nghiệm lâm sàng thích hợp và có kiểm soát tốt.

Fexofenadine không có ảnh hưởng trên dược động học của erythromycin hoặc của

ketoconazole.

Thuốc kháng acid chứa gel aluminium hay magnesium làm giảm độ sinh khả dụng của fexofenadine chlorhydrate.

Không có tương tác giữa Fexofenadine và omeprazole.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thử nghiệm trên lâm sàng có so sánh với placebo, gồm 2461 bệnh nhân uống fexofenadine chlorhydrate với liều 20 mg-240 mg, 2 lần mỗi ngày, thấy những phản ứng có hại tương đương ở nhóm uống thuốc và nhóm placebo. Những phản ứng gặp phải, kể cả buồn ngủ, không phụ thuộc liều lượng và cũng tương tự giữa các phân nhóm được chia theo giới tính, tuổi và dân tộc. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân bỏ thuốc sớm vì tác dụng ngoại ý là 2,2% đối với fexofenadine chlorhydrate so với 3,3% đối với placebo. Tất cả những tác dụng ngoại ý được ghi nhận ở hơn 1% bệnh nhân uống fexofenadine chlorhydrate với liều mỗi ngày được khuyến cáo (60 mg, 2 lần mỗi ngày) và thường gặp ở nhóm dùng Fexofenadine hơn là ở nhóm dùng placebo ; những tác dụng này được liệt kê ở bảng sau :

**Những tác dụng ngoại ý ghi nhận trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát dùng placebo ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng với tỷ lệ hơn 1%**

Tác dụng ngoại ý	Fexofenadine 60 mg Uống 2 lần/24 giờ (n=679)	Placebo Uống 2 lần/24 giờ (n=671)
Nhiễm virút (cảm, cúm)	2,5%	1,5%
Buồn nôn	1,6%	1,5%
Đau bụng kinh	1,5%	0,3%
Buồn ngủ	1,3%	0,9%
Khó tiêu	1,3%	0,6%
Mệt mỏi	1,3%	0,9%

Hơn 1% bệnh nhân uống fexofenadine chlorhydrate (60 mg 2 lần mỗi ngày) có tác dụng phụ, nhưng thường gặp hơn ở nhóm placebo, bao gồm nhức đầu và ngứa họng.

Tần số và mức độ của những bất thường trong xét nghiệm tương đương giữa hai nhóm bệnh

nhân dùng fexofenadine chlorhydrate và placebo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến cáo cho Telfast là 60 mg mỗi lần, uống 2 lần mỗi ngày cho người lớn và trẻ em  $\geq$  12 tuổi.

Liều khởi đầu cho người suy thận là một lần duy nhất 60 mg/24 giờ (xin đọc phần "Dược lực"). Không cần giảm liều ở người già và bệnh nhân suy gan.

Dùng cách xa 2 giờ đối với các thuốc kháng acid có chứa gel aluminium hay magnesium.

### **QUÁ LIỀU**

Thông tin về quá liều cấp tính chỉ được giới hạn qua những kinh nghiệm từ những thử nghiệm lâm sàng thực hiện trong thời gian triển khai Telfast. Dùng liều một lần duy nhất 800 mg fexofenadine chlorhydrate (ở 6 người tình nguyện khỏe mạnh) và liều 690 mg, 2 lần mỗi ngày, dùng 1 tháng liền (3 người tình nguyện khỏe mạnh), đã không thấy tác dụng ngoại ý đáng kể trong lâm sàng.

Trong trường hợp quá liều, dùng những biện pháp cơ bản để loại phần thuốc chưa được hấp thu.

Cũng cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thẩm phân lọc máu không loại được tốt Fexofenadine khỏi máu (chỉ loại khoảng 1,7%) sau khi uống terfenadine.

Cho uống fexofenadine chlorhydrate với liều tới 5000 mg/kg không gây tử vong cho chuột nhắt (gấp 170 lần liều uống tối đa hàng ngày ở người, dựa vào  $\text{mg/m}^2$ ) và liều tới 5000 mg/kg ở chuột cống cũng không gây tử vong (gấp 330 lần liều uống tối đa hàng ngày ở người, dựa vào  $\text{mg/m}^2$ ).

Hơn nữa, không gặp dấu hiệu lâm sàng về độc tính hoặc những biểu hiện bệnh lý rõ ràng. Trên chó, không thấy dấu hiệu lâm sàng về độc tính khi cho uống tới 2000 mg/kg (gấp 450 lần liều uống tối đa hàng ngày ở người, dựa vào  $\text{mg/m}^2$ ).

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C).

## **507. TENOXITIC**

O.P.V. (OVERSEAS)

viên nang 20 mg : hộp 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Tenoxicam	20 mg
-----------	-------

### **TÍNH CHẤT**

Tenoxicam là một thuốc kháng viêm giảm đau không steroid mới của nhóm oxicam. Do thời gian bán hủy kéo dài, tenoxicam có thể dùng ngày một lần. Các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm dính đốt sống, bệnh gout và các rối loạn dạng thấp ngoài khớp đã chứng minh tenoxicam 20 mg/ngày có tác dụng kháng viêm, giảm đau và thuốc được dung nạp tốt.

### **DƯỢC LỰC**

Trong các mô hình viêm chuẩn, tenoxicam có tác dụng mạnh như piroxicam, indomethacin và diclofenac, và mạnh hơn acetyl salicylic acid, mefenamic acid và naproxen. Trong thử nghiệm viêm do kaolin, tenoxicam tăng ngưỡng đau gấp 3 lần. Chỉ số điều trị (là tỷ số của liều gây loét và liều kháng viêm) tối ưu hơn piroxicam, mefenamic acid, diclofenac, carprofen và salicylic acid.

Cũng như các thuốc kháng viêm giảm đau không steroid khác, tenoxicam ức chế tổng hợp prostaglandin. Thuốc cũng có hiệu quả kháng viêm nhờ ức chế sản sinh các gốc oxy hoạt động, hóa hướng động bạch cầu và hiện tượng thực bào.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Sau khi uống, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được sau 0,5-2 giờ. Độ khả dụng sinh học của tenoxicam là 100%. Sau khi uống liều đơn tenoxicam 20 mg và 40 mg, nồng độ tương ứng đạt được trong huyết tương trung bình là 2 và 4 mg/l. Thức ăn và antacid làm chậm hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu toàn phần của thuốc.

Nồng độ cao ổn định của thuốc trong huyết tương khoảng 11 mg/l đạt được 10-12 ngày sau khi dùng tenoxicam 20 mg/ngày. Ở người khỏe mạnh, thể tích phân phối của tenoxicam là 0,15 l/kg, thời gian bán hủy trung bình 60-75 giờ và độ thanh thải trong huyết tương 0,1- 0,25 l/giờ. Tenoxicam dễ thâm nhập vào bao hoạt dịch của bệnh nhân viêm xương khớp hoặc viêm đa khớp dạng thấp. Khoảng 2/3 liều tenoxicam được tìm thấy trong nước tiểu và 1/3 liều được tìm thấy trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tenoxicam được chỉ định như là một thuốc kháng viêm giảm đau trong điều trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm dính đốt sống, gout và các rối loạn dạng thấp ngoài khớp (viêm gân, viêm bao hoạt dịch, viêm dây thần kinh, đau lưng) và sưng sau chấn thương.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng tenoxicam cho những bệnh nhân loét dạ dày tá tràng tiến triển, xuất huyết dạ dày ruột, viêm dạ dày nặng, rối loạn chức năng gan thận nặng và mẫn cảm với thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không nên dùng tenoxicam cho phụ nữ có thai và cho con bú.

## TƯƠNG TÁC THUỐC

Tenoxicam có thể gây tăng hiệu quả chống đông máu của coumarins. Tenoxicam không có tương tác dược lực học với antacid, cimetidin và thuốc hạ đường huyết (glibornuride hoặc glibenclamide). Nhưng nên theo dõi hiệu quả của thuốc kháng đông và thuốc hạ đường huyết đặc biệt khi bắt đầu liệu pháp tenoxicam. Sử dụng đồng thời probenecid làm gia tăng tỷ lệ đào thải tenoxicam.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Với liều thường dùng trong điều trị, tenoxicam dung nạp tốt. Tác dụng phụ trên dạ dày ruột gặp ở 7% bệnh nhân (đau thượng vị, buồn nôn, khó tiêu); và ít hơn là nhức đầu, chóng mặt. Nếu xuất huyết đường tiêu hóa, nên ngưng thuốc.

Cũng như các thuốc kháng viêm không steroid khác, có thể tăng men gan tạm thời.

Tenoxicam có thể ức chế ngưng tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu. Nên xem xét kỹ khi dùng tenoxicam cho bệnh nhân sẽ có can thiệp phẫu thuật.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Người lớn : liều thường dùng là 20 mg (1 viên nang), ngày một lần.

Trong đợt cấp của viêm khớp do bệnh gout, liều khuyết cáo là 40 mg một lần/ngày trong 2 ngày sau đó 20 mg một lần/ngày trong 5 ngày.

Trẻ em : Tính an toàn của thuốc ở trẻ em chưa được thiết lập.

## QUÁ LIỀU

Trong trường hợp quá liều, yêu cầu điều trị nâng đỡ.

## 508. TERGYNAN

BOUCHARA

c/o TEDIS

Viên đặt âm đạo : hộp 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ternidazole	200 mg
Néomycine sulfate 6500 đơn vị hoặc	100 mg
Nystatine	100 000 đơn vị

Prednisolone métrasulfobenzoate sodique, tính theo dạng base	3 mg
(Lactose)	

## DƯỢC LỰC

Điều trị đa năng các bệnh phụ khoa.

Tergynan có thành phần công thức phối hợp nhiều hợp chất, do đó có tác động điều trị tại chỗ viêm âm đạo do nhiều nguyên nhân khác nhau như do nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm ký sinh trùng hoặc nhiễm nhiều mầm bệnh cùng lúc. Thuốc được phối hợp :

- ternidazole : diệt trichomonas và Gardnerella vaginalis ;
- néomycine sulfate : kháng sinh có tác động trên nhiều mầm bệnh sinh mủ ở âm đạo ;
- nystatine : kháng nấm ;
- prednisolone métrasulfobenzoate sodique : kháng viêm tan trong nước.

Tỷ lệ mắc bệnh viêm âm đạo do trichomonas hoặc do Candida albicans tăng đáng kể từ vài năm nay. Các bệnh này thường phối hợp với nhiều mầm bệnh thông thường khác làm cho việc điều trị trở nên khó khăn hơn. Do đó cần có một phương thức điều trị phối hợp cùng lúc diệt trichomonas, kháng nấm và kháng khuẩn ; Tergynan đáp ứng được yêu cầu này.

Thường các bệnh đường âm đạo dai dẳng hoặc tái phát, sau khi bị viêm nhiễm tại chỗ, sẽ làm cho niêm mạc trở nên mỏng manh và nhạy cảm ; sự tham gia của corticoide trong thành phần công thức có lợi trong trường hợp này.

Tergynan có thành phần tá dược bảo đảm cho thuốc thấm tốt qua niêm mạc âm đạo và ổn định ở pH sinh lý.

## CHỈ ĐỊNH

Viêm âm đạo do các vi khuẩn sinh mủ thông thường.

Viêm âm đạo do Gardnerella vaginalis.

Viêm âm đạo do Trichomonas.

Viêm âm đạo do nhiễm nấm đặc biệt là Candida albicans.

Viêm âm đạo do nhiễm đồng thời Trichomonas và nấm men.

Viêm âm đạo do các tác nhân phối hợp.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Ngoại lệ, có thể bị dị ứng néomycine với các triệu chứng ở da.

Cảm giác bị kim châm hoặc kích ứng tại chỗ trong vài ngày đầu điều trị nhưng rất hiếm.

Tác dụng toàn thân : như với tất cả các thuốc điều trị tại chỗ, một lượng nhỏ các thành phần của thuốc có thể được hấp thu qua niêm mạc.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Trước khi đặt thuốc, nên nhúng toàn bộ viên thuốc trong nước trong khoảng 20 đến 30 giây và

sau khi đặt thuốc, bệnh nhân nên ở tư thế nằm trong khoảng 15 phút.

Đặt 1 hoặc 2 viên/ngày, trong 10 ngày liên tiếp ; trường hợp biết rõ do nhiễm nấm : trong 20 ngày.

## 509. TERNEURINE H-5000

BRISTOL-MYERS SQUIBB

bột pha tiêm bắp : hộp 4 lọ bột đông khô + 4 ống dung môi 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Thiamine	50 mg
Pyridoxine	250 mg
Hydroxocobalamine	5 mg
Ống dung môi : Sodium acétate : 60 mg ; alcool benzylique : 50 mg ; nước cất pha tiêm : lượng vừa đủ 5 ml	

### DƯỢC LỰC

Phối hợp vitamine B<sub>12</sub>, là một yếu tố tạo máu, với vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, được sử dụng với mục đích giảm đau.

### CHỈ ĐỊNH

Được đề nghị trong :

- một vài chứng đau rễ thần kinh : đau dây thần kinh hông, đau thần kinh cổ-cánh tay, các chứng đau do thần kinh.
- viêm đa dây thần kinh ở người nghiện rượu kinh niên.
- một số bệnh viêm thần kinh thị giác sau nhãn cầu do ngộ độc hoặc do thuốc.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Tiền sử dị ứng với cobalamine (vitamine B<sub>12</sub> và các chất cùng họ).
- Không dung nạp vitamine B<sub>1</sub>.
- Bướu ác tính : do vitamine B<sub>12</sub> có tác động cao trên sự tăng trưởng của mô, do đó có nguy cơ đẩy mạnh tốc độ sinh sản của tế bào.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG

Một vài trường hợp có phản ứng miễn dịch, đôi khi trầm trọng, thậm chí có thể gây tử vong, đã



được ghi nhận sau khi tiêm chế phẩm có chứa cobalamine ; do đó nên tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân có cơ địa dị ứng (suyễn, chàm).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ được dùng đường tiêm bắp thịt.

Không được dùng thuốc khi đã có hiện tượng không dung nạp một trong các thành phần của thuốc qua các đường dùng thuốc khác.

Nếu có dấu hiệu không dung nạp thiamine (xem mục Tác dụng ngoại ý), phải ngưng thuốc ngay và không được dùng trở lại sau đó bằng đường tiêm.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không dùng chung với lévodopa (vitamine B<sub>6</sub> làm giảm tác động của lévodopa do kích thích dopadécarboxylase ngoại biên)

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Phản ứng phản vệ : ngứa, nổi mào đay, phát ban, sốc (xem mục Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).
- Có thể bị mụn trứng cá.
- Nước tiểu có màu đỏ.
- Trường hợp không dung nạp thiamine : nôn, cứng cơ, các biểu hiện ở da kiểu bị ngứa, hạ huyết áp (chủ yếu khi dùng đường tiêm tĩnh mạch).
- Nếu hạn hữu có bị sốc, trị liệu bao gồm : adrénaline, corticoide dạng tiêm, acide epsilon aminocaproique.

Tiêm thuốc không đau do có alcool benzylique trong thành phần dung môi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Không được tiêm thuốc qua đường tiêm mạch.
- Chỉ dùng đường tiêm bắp và tiêm bắp sâu.

Hội chứng đau nhức : 1 ống/ngày hoặc mỗi 2 ngày.

Nghiện rượu kinh niên : 2 ống/ngày.

## **510. TÉTRACOQ**

AVENTIS PASTEUR

Hỗn dịch tiêm bắp hoặc dưới da : hộp 20 ống bơm tiêm chứa 0,5 ml thuốc.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống tiêm	
Biến độc tố bạch hầu tinh khiết	1 liều

Biến độc tố uốn ván tinh khiết	1 liều
Bordetella pertussis : tối thiểu	4 UI
Vaccin sốt bại liệt mất hoạt tính loại 1, 2 và 3	1 liều

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà và sốt bại liệt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh não đang tiến triển có hoặc không kèm theo co giật.

Có phản ứng quá mạnh sau mũi tiêm ngừa ho gà trước đó : sốt cao  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , hội chứng khóc thét dai dẳng, co giật, tình trạng sốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần dời ngày chủng ngừa đối với các đối tượng bị bệnh nhiễm đang tiến triển, chủ yếu dạng nhiễm trùng.

Các bệnh nhân có tiền sử động kinh nên dùng thêm thuốc phòng ngừa bệnh co giật và sốt cao khi tiêm chủng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phản ứng gây đau, nổi cục cứng tại điểm tiêm.

Sốt  $38^{\circ}\text{C}$ - $39^{\circ}\text{C}$  kéo dài 24 giờ.

Ngoại lệ có thể gây sốt  $> 40^{\circ}\text{C}$ , hội chứng khóc thét dai dẳng, co giật, bệnh não hoặc tình trạng sốc (1 ca trong khoảng 100.000 ca tiêm chủng).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

3 mũi tiêm cách nhau 1 tháng và 1 mũi tiêm lặp lại 1 năm sau mũi tiêm lần thứ 3.

## **511. THERALENE**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

viên bao phim dễ bẻ 5 mg : hộp 50 viên.

xirô 2,5 mg/5 ml : chai 90 ml và 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Alimémazine	5 mg

cho 1 muỗng café xirô	
Alimémazine tartrate	2,5 mg
(Saccharose)	(3,55 g)
(Ethanol)	

cho 1 muỗng canh xirô	
Alimémazine tartrate	7,5 mg
(Saccharose)	(10,65 g)
(Ethanol)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc kháng histamine đường uống.

Alimémazine là một thuốc kháng histamine H<sub>1</sub> thuộc nhóm phénothiazine, có các đặc tính như sau :

- tác dụng an thần ở liều thông thường do tác động kháng histamine và ức chế adrénaline ở thần kinh trung ương ;
- tác dụng kháng cholinergic gây tác dụng ngoại ý ở ngoại biên ;
- tác dụng ức chế adrénaline ở ngoại biên có thể ảnh hưởng đến động lực máu (có thể gây hạ huyết áp tư thế).

Các thuốc kháng histamine có đặc tính chung là đối kháng, do đối kháng tương tranh ít nhiều mang tính thuận nghịch, với tác dụng của histamine, chủ yếu trên da, mạch máu và niêm mạc ở kết mạc, mũi, phế quản và ruột.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các số liệu về dược động học của alimémazine hiện còn chưa được đầy đủ.

Các thuốc kháng histamine nói chung có những đặc tính về dược động như sau :

- khả dụng sinh học ở mức độ trung bình ;
- chuyển hóa thuốc tương đối mạnh tạo ra nhiều sản phẩm chuyển hóa, điều này giải thích tại

sao phần thuốc không bị chuyển hóa chỉ chiếm một nồng độ rất thấp trong nước tiểu ;  
- thời gian bán hủy dao động, thường là kéo dài, cho phép dùng một liều duy nhất trong ngày ;  
- các phân tử thuốc tan trong lipid do đó thể tích phân phối thuốc cao.

### **CHỈ ĐỊNH**

Mất ngủ (thỉnh thoảng hoặc tạm thời).

Điều trị triệu chứng các biểu hiện dị ứng khác nhau : viêm mũi theo mùa hoặc không theo mùa, viêm kết mạc, mề đay.

Điều trị triệu chứng ho khan gây khó chịu, nhất là ho về đêm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Quá mẫn cảm với thuốc kháng histamine.
- Trẻ em dưới 6 tuổi (đối với dạng viên).
- Có tiền sử bị giảm bạch cầu hạt liên quan đến dẫn xuất phénothiazine.
- Có nguy cơ bị bí tiểu liên quan đến rối loạn niệu đạo tuyến tiền liệt.
- Có nguy cơ bị glaucome góc đóng.

Tương đối :

- Sultopride (xem Tương tác thuốc).
- Phụ nữ có thai (3 tháng đầu) hay cho con bú (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Lưu ý rằng trong thành phần của dạng xirô có chứa alcohol.

Do hiện nay người ta còn giả định rằng phénothiazine có thể là một yếu tố trong những trường hợp đột tử ở nữ nhi, không nên sử dụng thuốc này cho trẻ dưới 1 tuổi.

Trong điều trị chứng mất ngủ :

Nếu bị mất ngủ, cần tìm hiểu nguyên nhân gây mất ngủ. Nếu đã dùng thuốc trên 5 ngày mà vẫn còn bị mất ngủ thì nên nghi rằng có một bệnh lý tiềm ẩn, và cần phải đánh giá lại việc điều trị.

Trong điều trị các biểu hiện dị ứng :

Nếu sau một thời gian điều trị mà các triệu chứng dị ứng vẫn còn hoặc nặng lên (khó thở, phù, sang thương da...) hoặc có những dấu hiệu có liên quan đến nhiễm virus, cần phải đánh giá lại việc điều trị.

Trong điều trị chứng ho :

Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi-phế quản.

Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu, nhất là hen phế quản, viêm phế quản mạn tính, giãn phế quản, tắc nghẽn phế quản, ung thư, nhiễm trùng phế quản-phổi, suy thất trái, thuyên tắc phổi, tràn dịch màng phổi.

Nếu ho không giảm khi dùng theo liều thông thường, không nên tăng liều mà cần khám lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Dạng viên được dành cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Cần tăng cường theo dõi (âm sàng và điện não đồ) ở bệnh nhân bị động kinh do các dẫn xuất phénothiazine có thể làm giảm ngưỡng gây động kinh.

Thận trọng khi chỉ định alimémazine cho :

- bệnh nhân lớn tuổi có khả năng cao bị hạ huyết áp tư thế, bị chóng mặt, buồn ngủ ; bị táo bón kinh niên (do có nguy cơ bị tắc ruột liệt) ; bị sưng tuyến tiền liệt ;
- bệnh nhân bị bệnh tim mạch do các dẫn xuất phénothiazine có thể gây nhịp tim nhanh và hạ huyết áp ở một số người ;
- bệnh nhân bị suy gan và/hay suy thận nặng, do có nguy cơ tích tụ thuốc.

Trường hợp dùng thuốc cho trẻ em, cần phải biết chắc là trẻ không bị hen phế quản hay bị hồi lưu dạ dày - thực quản trước khi kê toa thuốc ho.

Tuyệt đối tránh uống rượu hay các thuốc có chứa rượu trong thời gian điều trị.

Do các dẫn xuất phénothiazine có thể gây cảm quang, tránh phơi nắng trong thời gian điều trị.

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường hay phải theo chế độ ăn kiêng ít đường, nên lưu ý đến hàm lượng saccharose trong thành phần của dạng xirô.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Cần thông báo cho người phải lái xe hay vận hành máy móc về khả năng bị buồn ngủ khi dùng thuốc, nhất là trong thời gian đầu.

Hiện tượng này càng rõ hơn nếu dùng chung với các thức uống hay các thuốc khác có chứa rượu.

Nên bắt đầu điều trị các biểu hiện dị ứng vào buổi tối.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Khảo sát về tác dụng gây dị dạng :

Không có số liệu đáng tin cậy về tác dụng gây quái thai trên động vật.

Hiện nay chưa có những số liệu xác đáng để đánh giá khả năng gây dị dạng hay độc cho phôi thai của alimémazine khi dùng trong thai kỳ.

Khảo sát về độc tính trên phôi thai :

Ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị dài hạn với liều cao các thuốc có đặc tính kháng cholinergic, các dấu hiệu về tiêu hóa có liên quan đến tác dụng atropinic (căng bụng, tắc ruột phân su, chậm đi tiêu phân su, nhịp tim nhanh, rối loạn thần kinh...) hiếm khi được ghi nhận.

Dựa trên các dữ liệu trên, không nên uống thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ, những tháng tiếp theo có thể kê toa nhưng khi nào thật cần thiết và chỉ sử dụng ngắn hạn trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Nếu có uống thuốc này vào cuối thai kỳ, cần phải theo dõi một thời gian các chức năng thần kinh và tiêu hóa của trẻ sơ sinh.

### **Lúc nuôi con bú :**

Không biết alimémazine có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên do thuốc có tác dụng an thần hoặc gây kích động ở trẻ, hơn nữa các dẫn xuất phénothiazine có thể gây ngưng thở cho trẻ, do đó không nên dùng thuốc khi cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

#### **Cho cả dạng viên và dạng xirô :**

Không nên phối hợp :

- Alcool : rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc. Tránh uống rượu và các thức uống có chứa rượu trong thời gian dùng thuốc.
- Sultopride : có nguy cơ tăng rối loạn nhịp thất, nhất là nguy cơ gây xoắn đỉnh, do phối hợp các tác dụng điện sinh lý.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác (thuốc giảm đau và chống ho họ morphine, thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc ngủ nhóm benzodiazépine, nhóm barbiturate, clonidine và các thuốc cùng họ, thuốc ngủ, méthadone, thuốc an thần kinh, thuốc giải lo) : tăng ức chế thần kinh trung ương. Việc giảm tập trung và tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe hay vận hành máy móc.
- Atropine và các thuốc có tác động atropinic (thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, thuốc chống liệt rung có tác động kháng cholinergic, thuốc chống co thắt có tác động atropinic, disopyramide, thuốc an thần kinh nhóm phénothiazine) : tăng các tác dụng ngoại ý atropinic như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

#### **Cho dạng xirô :**

Không nên phối hợp :

- Disulfirame ; céfamandole, céfopérazone, latamoxef (kháng sinh nhóm céphalosporine) ; chloramphénicol (kháng sinh nhóm phénicol) ; chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide (sulfamide hạ đường huyết) ; griséofulvine (kháng nấm) ; métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole (nitro-5-imidazole) ; kétoconazole (kháng nấm nhómazole) ; procarbazine (kìm tế bào) : các thuốc này có thể gây phản ứng antabuse với alcool (nóng bừng, đỏ người, nôn, nhịp tim nhanh). Tránh uống rượu và các thức uống hay thuốc có chứa rượu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các đặc tính dược lý của alimémazine cũng là nguyên nhân của một số tác dụng ngoại ý với nhiều mức độ khác nhau và có hay không có liên quan đến liều dùng (xem Dược lực) :

Tác dụng trên thần kinh thực vật :

- thiu thiu hoặc buồn ngủ, nhất là vào thời gian điều trị đầu ;
- tác động kháng cholinergic làm khô niêm mạc, rối loạn điều tiết, giãn đồng tử, tim đập nhanh, nguy cơ bí tiểu ;

- hạ huyết áp tư thế ;
- rối loạn cân bằng, chóng mặt, giảm trí nhớ hoặc khả năng tập trung ;
- mất điều hòa vận động, rung rẩy, thường xảy ra hơn ở người lớn tuổi ;
- lảo, ảo giác ;
- hiếm hơn, chủ yếu ở nữ nhi, có thể gây kích động, cáu gắt, mất ngủ.

Phản ứng quá mẫn cảm :

- nổi ban, eczema, ngứa, ban xuất huyết, mề đay ;
- phù, hiếm hơn có thể gây phù Quincke ;
- sốc phản vệ ;
- cảm quang.

Tác dụng trên máu :

- giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính ;
- giảm tiểu cầu ;
- thiếu máu huyết giải.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Viên nén : dành cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Xirô : dành cho người lớn và trẻ em trên 12 tháng, khi dùng nên sử dụng dụng cụ lường có khắc vạch 2,5 ml, 5 ml và 10 ml.

Kháng histamine, trị ho :

Điều trị triệu chứng ngắn hạn (vài ngày).

Có thể lặp lại liều dùng nhưng không quá 4 lần trong ngày.

Trường hợp điều trị ho, nên uống thuốc vào thời điểm thường xảy ra cơn ho.

- Người lớn : mỗi lần 5-10 mg, tương đương mỗi lần uống 1-2 viên hay 10-20 ml xirô.
- Trẻ em trên 6 tuổi (khoảng 20 kg) : 0,125-0,250 mg/kg/lần, tương đương mỗi lần uống 1/2-1 viên.
- Trẻ em, nữ nhi trên 12 tháng tuổi : 0,125-0,250 mg/kg/lần, tương đương mỗi lần uống 0,25-0,5 ml xirô/kg.

Nên ưu tiên uống thuốc vào buổi chiều tối do alimémazine có thể gây buồn ngủ.

Trị chứng mất ngủ :

Uống thuốc trước khi đi ngủ.

- Người lớn : 5-20 mg, tương đương với 1-4 viên hay 10-40 ml xirô.
- Trẻ em trên 6 tuổi : 0,25-0,5 mg/kg, tương đương với :
- trẻ từ 20-40 kg (6-10 tuổi) : 1 viên ;
- trẻ từ 40-50 kg (10-15 tuổi) : 2 viên.
- Trẻ em trên 3 tuổi : 0,25-0,5 mg/kg, tương đương với 0,5-1 ml xirô/kg

### **QUÁ LIỀU**

Dấu hiệu quá liều alimémazine : co giật (nhất là ở nữ nhi và trẻ em) ; rối loạn nhận thức, hôn

mê.

Điều trị triệu chứng ở bệnh viện.

## 512. TIDOCOL

TORRENT

Viên bao tan trong ruột 400 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Mesalamine	400 mg

### DƯỢC LỰC

Mesalamine là một chất chuyển hóa có hoạt tính trị liệu chính của sulfasalazine trong điều trị viêm loét đại tràng. Sulfasalazine được chuyển đổi đẳng phân tử thành sulfapyridine và mesalamine do tác động của vi khuẩn ở đại tràng. Liều uống thông thường của sulfasalazine trong bệnh viêm loét đại tràng tiến triển là 3-4 g/ngày, chia làm nhiều lần, liều này sẽ cung cấp 1,2-1,6 g mesalamine cho đại tràng.

Cơ chế tác động của mesalamine (và sulfasalazine) hiện chưa được biết rõ, nhưng dường như là nó có tác động tại chỗ hơn là tác động toàn thân. Sự sản xuất chất nhầy của các chất chuyển hóa của arachidonic acid, cả qua con đường cyclooxygenase, như prostanoïd, và qua con đường lipoxygenase, như leukotrienes và hydroxyeicosatetraenoic acid, tăng ở bệnh nhân bị viêm ruột mãn tính, và có thể mesalamine cũng giảm viêm bằng cách ức chế cyclooxygenase và ức chế tạo prostaglandin ở đại tràng.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên Tidocol được bao bằng acrylic cho phép mesalamine được phóng thích chỉ khi thuốc đến đoạn từ hồi tràng trở về sau. Điều này đã được chứng minh qua các thử nghiệm ở người.

Khoảng 28% của mesalamine trong viên Tidocol được hấp thu sau khi uống, phần còn lại cho tác động tại chỗ và được thải qua phân. Sự hấp thu của mesalamine giống nhau khi uống thuốc lúc đói hay khi có thức ăn. Phần mesalamine hấp thu nhanh chóng được acetyl hóa ở niêm mạc của thành ruột và ở gan. Nó chủ yếu được bài tiết qua thận dưới dạng dẫn chất N-acetyl-5-aminosalicylic acid.

Mesalamine dùng đường uống dưới dạng viên Tidocol dường như được hấp thu nhiều hơn so với mesalamine được tạo ra từ sulfasalazine. Nồng độ tối đa trong huyết tương của mesalamine và N-acetyl-5-aminosalicylic acid sau khi uống nhiều liều Tidocol cao gấp 1,5-2 lần so với khi uống mesalamine cũng với liều tương tự nhưng dưới dạng sulfasalazine. Diện tích



dưới đường cong của hỗn hợp mesalamine và N-acetyl-5-aminosalicylic acid và nồng độ của thuốc trong nước tiểu sau khi uống nhiều liều Tidocol cao gấp 1,3-1,5 lần so với khi uống mesalamine cũng với liều tương tự nhưng dưới dạng sulfasalazine.

Mesalamine và các chất chuyển hóa của nó, N-acetyl-5-aminosalicylic acid, có  $T_{max}$  thường trễ do hoạt chất được phóng thích chậm, vào khoảng từ 4 đến 12 giờ. Thời gian bán thải của mesalamine và N-acetyl-5-aminosalicylic acid vào khoảng 12 giờ, nhưng thường dao động trong khoảng từ 2 đến 15 giờ. Có sự khác biệt lớn giữa người này và người khác về nồng độ trong huyết tương của mesalamine và N-acetyl-5-aminosalicylic acid và về thời gian bán hủy sau khi uống viên Tidocol.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

### **Nghiên cứu lâm sàng :**

Trong bệnh viêm loét đại tràng tiến triển từ nhẹ đến vừa : Hai nghiên cứu có kiểm soát, đối chứng với placebo đã chứng minh hiệu lực của viên Tidocol trên những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng tiến triển từ nhẹ đến vừa. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, thực hiện trên 158 bệnh nhân, Tidocol liều 1,6 g/ngày và 2,4 g/ngày đã được đối chiếu với placebo. Ở liều 2,4 g/ngày, viên Tidocol làm giảm các triệu chứng bệnh, với 21 trên 43 (49%) bệnh nhân dùng Tidocol cho thấy có cải thiện thể hiện trên soi đại tràng sigma, so với 12 trên 44 (27%) bệnh nhân dùng placebo ( $p = 0,048$ ). Ngoài ra, nhóm dùng Tidocol liều 2,4 g/ngày còn cho thấy có cải thiện đáng kể trong chảy máu trực tràng và số lần đi tiêu.

Liều 1,6 g/ngày không cho thấy có hiệu quả ổn định.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên thứ nhì, mù đôi, đối chứng với placebo trong vòng 6 tuần trên 87 bệnh nhân bị viêm loét đại tràng, viên Tidocol ở liều 4,8 g/ngày cho kết quả soi đại tràng sigma có cải thiện ở 28 trên 48 bệnh nhân (74%), so với 10 trên 38 bệnh nhân (26%) bệnh nhân dùng placebo ( $p = 0,001$ ). Ngoài ra, nhóm bệnh nhân dùng Tidocol liều 4,8 g/ngày cũng cho kết quả cải thiện trên tất cả các triệu chứng nhiều hơn so với nhóm dùng placebo.

**Duy trì sự thuyên giảm trong bệnh viêm loét đại tràng :** Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chiếu với placebo, đa trung tâm, kéo dài trong 6 tháng, thực hiện trên 264 bệnh nhân được điều trị với Tidocol liều 0,8 g/ngày ( $n = 90$ ), liều 1,6 g/ngày ( $n = 87$ ), hay được cho dùng placebo ( $n = 87$ ). Tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị với liều 0,8 g/ngày không cho kết quả thuyên giảm trên nội soi đáng kể về mặt thống kê so với nhóm dùng placebo. Phân tích trên 174 bệnh nhân được điều trị với Tidocol 1,6 g/ngày hay được cho dùng placebo, Tidocol duy trì được sự thuyên giảm viêm loét đại tràng ở 61 trên 87 bệnh nhân (70,1%), so với 42 trên 87 (48,3%) bệnh nhân được cho dùng placebo ( $p = 0,005$ ).

Phân tích 4 thử nghiệm dùng Tidocol, ở liều từ 0,8 g/ngày đến 2,8 g/ngày, đối chiếu với sulfasalazine, ở liều từ 2 g/ngày đến 4 g/ngày ( $n = 200$ ). Việc điều trị cho kết quả thành công ở 59 trên 98 bệnh nhân (59%) đối với Tidocol và 70 trên 102 bệnh nhân (69%) đối với sulfasalazine, không có sự khác biệt đáng kể.

**Nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của nam giới :** Tác động của Tidocol (mesalamine) trên khả năng sinh sản của nam giới đã được đánh giá qua một nghiên cứu. Chín bệnh nhân (dưới 40 tuổi) bị viêm loét đại tràng mãn tính có dấu hiệu thuyên giảm trên lâm sàng khi điều trị với sulfasalazine liều từ 2 đến 3 g/ngày, sau đó chuyển qua dùng Tidocol liều tương đương (0,8-1,2 g/ngày) trong vòng 3 tháng. Có cải thiện về số lượng tinh trùng ( $p < 0,02$ ) và về hình thái ( $p < 0,02$ ) ở tất cả trường hợp. Cải thiện về tính di động của tinh trùng ( $p < 0,001$ ) xảy ra ở 8 trên 9 bệnh nhân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị viêm loét đại tràng tiến triển từ nhẹ đến trung bình.

Duy trì sự thuyên giảm trong bệnh viêm loét đại tràng.

Điều trị ngắn hạn bệnh Crohn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với các salicylate hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị hẹp môn vị.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Những điểm thận trọng chung :**

Ở bệnh nhân bị hẹp môn vị, viên Tidocol có thể bị giữ lại lâu ở dạ dày do đó có thể chậm giải phóng mesalanine ở đại tràng.

Các triệu chứng của viêm đại tràng nặng lên được ghi nhận ở 3% bệnh nhân được điều trị với Tidocol trong một khảo sát lâm sàng có kiểm soát. Phản ứng cấp tính này, đặc trưng bởi tăng co thắt, đau bụng, tiêu chảy có máu, đôi khi có sốt, nhức đầu, bất ổn, ngứa, phát ban, và viêm kết mạc, đã được ghi nhận sau khi khởi đầu với Tidocol cũng như với các biệt dược khác của mesalamine. Các triệu chứng thường sẽ khỏi sau khi ngưng dùng Tidocol.

Một vài bệnh nhân đã từng bị phản ứng quá mẫn với sulfasalazine cũng có thể bị các phản ứng tương tự khi dùng viên Tidocol hay các thuốc khác có chứa sulfasalazine hay đã được chuyển thành mesalamine.

#### **Thận :**

Suy thận, kể cả suy thận nhẹ, và viêm thận kẽ cấp tính và mãn tính, đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với viên Tidocol cũng như với các thuốc khác có chứa sulfasalazine hay đã được chuyển thành mesalamine. Trong những nghiên cứu trên động vật (chuột cống, chó), thận là đối tượng chính mà thuốc thể hiện độc tính. Ở liều xấp xỉ 750-1000 mg/kg (gấp 15-20 lần liều khuyến cáo sử dụng cho người có trọng lượng trung bình 50 kg tính theo mg/kg và gấp 3-4 lần nếu tính theo  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), mesalamine gây hoại tử nhú thận. Vì thế, cần thận trọng khi sử dụng Tidocol (hay các thuốc khác có chứa sulfasalazine hay đã được chuyển thành mesalamine) ở bệnh nhân đã biết bị suy thận hay có tiền sử bị các bệnh lý ở thận. Nên đánh giá chức năng thận trước khi điều trị và định kỳ trong thời gian điều trị với Tidocol.

#### **Thông tin cho bệnh nhân :**

Bệnh nhân cần phải được hướng dẫn nuốt nguyên viên Tidocol, cẩn thận không làm bể lớp vỏ bên ngoài của viên thuốc. Lớp vỏ này đã được nghiên cứu nhằm bảo vệ hoạt chất thuốc bên trong còn nguyên vẹn, mục đích để cho mesalamine thể hiện hiệu lực tác động ở đại tràng. Có 2 đến 3% bệnh nhân trong các khảo sát lâm sàng, viên thuốc còn nguyên vẹn trong phân. Nhắc nhở bệnh nhân thông báo cho bác sĩ biết nếu điều này xảy ra lặp đi lặp lại. Bệnh nhân bị viêm loét đại tràng cần phải được thông báo rằng hiếm khi nào bệnh sẽ khỏi hẳn hoàn toàn và nên ngăn ngừa khả năng bệnh tái phát bằng cách dùng liên tục viên Tidocol với liều duy trì.

**Tương tác thuốc :** không có tương tác thuốc nào được ghi nhận.

**Tác động gây ung thư, đột biến, ảnh hưởng trên khả năng sinh sản :**

Mesalamine không gây ung thư khi thử nghiệm trên chuột cống ở liều cao đến 480 mg/kg/ngày, hay trên chuột nhỏ ở liều 2000 mg/kg/ngày. Các liều này cao gấp 2,4 đến 5,1 lần liều duy trì tối đa khuyến cáo cho người của Tidocol là 1,6 g/ngày (32 mg/kg/ngày cho người có thể trọng trung bình 50 kg hay 1184 mg/m<sup>2</sup>), tương ứng, dựa trên diện tích da. Mesalamine cho kết quả âm tính thử nghiệm Ames về khả năng gây đột biến, không cảm ứng sự trao đổi giữa các cặp nhiễm sắc thể (SCE : sister chromatid exchanges) và bất thường nhiễm sắc thể trong thử nghiệm in vitro trên tế bào buồng trứng của chuột Hamster Chinese, và cũng không cảm ứng vi nhân trong hồng cầu đa sắc ở tủy xương của chuột nhỏ. Mesalamine, với liều uống đến 480 mg/kg/ngày, không gây tác động bất lợi nào trên khả năng sinh sản của cả chuột cống đực và cái.

**Có thai :**

Các thử nghiệm trên sự sinh sản ở chuột cống và thỏ với liều đến 480 mg/kg/ngày không cho thấy có tác động gây quái thai hay độc tính trên phôi gây bởi mesalamine. Dầu vậy, vẫn chưa có những thử nghiệm đầy đủ và có kiểm soát trên phụ nữ có thai. Do các kết quả nghiên cứu trên động vật không phải lúc nào cũng tiên đoán được cho các đáp ứng khi sử dụng trên người, chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

**Cho con bú :**

Mesalamine được tìm thấy trong sữa mẹ với một nồng độ thấp và chất chuyển hóa N-acetyl của nó cũng được tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn. Trong khi ý nghĩa của điều này trên lâm sàng còn chưa được xác định, nên thận trọng khi dùng mesalamine cho phụ nữ nuôi con bằng sữa mẹ.

**Sử dụng trong nhi khoa :**

Tính an toàn và hiệu quả của Tidocol khi sử dụng cho trẻ em chưa được xác nhận.

**Sử dụng trong lão khoa :**

Các thử nghiệm lâm sàng của Tidocol ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên có số lượng không đủ để kết luận rằng ở độ tuổi này có cho đáp ứng khác với những bệnh nhân trẻ tuổi hay không. Nói chung, ở người già các chức năng gan, thận hay tim thường bị giảm, và thường có những bệnh khác kèm theo hay dùng đồng thời với những loại thuốc khác, cần thận trọng khi kê toa Tidocol

cho người già.

Thuốc này chủ yếu được bài tiết qua thận, do đó nguy cơ xảy ra các phản ứng phụ ở người bị suy thận thường cao hơn. Do người già thường bị suy thận, cần thận trọng khi kê toa thuốc này. Bên trên cũng đã có lưu ý rằng cần phải đánh giá chức năng thận trước khi điều trị và định kỳ trong thời gian điều trị với Tidocol.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Mesalamine đã được đánh giá trên 3685 bệnh nhân bị viêm ruột không đặc hiệu (đa số bị viêm loét đại tràng) trong nhiều nghiên cứu mở và có kiểm soát. Các phản ứng phụ được ghi nhận trên lâm sàng thường nhẹ và tự khỏi. Những tác dụng phụ nêu dưới đây có thể xảy ra không liên quan đến việc điều trị và tương tự như những trường hợp đã được ghi nhận trong các nghiên cứu ngắn hạn và dài hạn và những khảo sát tiếp theo sau khi đã tiếp thị thuốc ra thị trường.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn (6 tuần) có đối chiếu với placebo thực hiện trên 245 bệnh nhân, trong đó 155 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho dùng viên mesalamine, 5 bệnh nhân (3,2%) thuộc nhóm dùng mesalamine đã gián đoạn việc điều trị do có những tác dụng phụ so với 2 bệnh nhân (2,2%) trong nhóm dùng placebo. Các phản ứng bất lợi khiến cho họ ngưng không dùng viên mesalamine bao gồm (mỗi nhóm tác dụng phụ được ghi nhận ở một bệnh nhân) : tiêu chảy và viêm đại tràng nặng lên ; chóng mặt, buồn nôn, đau ở các khớp, và nhức đầu ; phát ban, ngứa lịm và táo bón ; khô miệng, bất ổn, đau thắt lưng, mất định hướng nhẹ, khó tiêu nhẹ và tăng co thắt ; nhức đầu, buồn nôn, bất ổn, đau đốn, nôn mửa, co thắt cơ, nặng đầu, ù tai, và sốt.

Các tác dụng bất lợi xảy ra ở những bệnh nhân dùng mesalamine chiếm tỉ lệ 2% hay nhiều hơn trong 2 nghiên cứu ngắn hạn, mù đôi, có đối chiếu với placebo được nêu ở trên bao gồm nhức đầu, đau bụng, ợ hơi, buồn nôn, chóng mặt, suy nhược, tiêu chảy, đau lưng, sốt, phát ban, khó tiêu... Đối với các tác dụng bất lợi này, chỉ có phát ban là chiếm tần xuất xảy ra cao khi tăng liều mesalamine trong các nghiên cứu trên.

### **Các bất thường kết quả xét nghiệm :**

Tăng AST (SGOT) hay ALT (SGPT), tăng phosphatase kiềm, tăng GGT, tăng LDH, tăng bilirubin, tăng creatinine huyết thanh và BUN.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Điều trị viêm loét đại tràng tiến triển từ nhẹ đến trung bình và bệnh Crohn :

Liều thông thường cho người lớn : mỗi lần 2 viên, ngày 3 lần (tổng cộng 2,4 g/ngày), trong vòng 6 tuần.

Duy trì sự thuyên giảm trong bệnh viêm loét đại tràng :

Liều khuyến cáo cho người lớn là 1,6 g/ngày, chia làm nhiều lần. Thời gian điều trị thường là 6 tháng.

### **QUÁ LIỀU**

**Lạm dụng thuốc :** không có trường hợp nào được ghi nhận.

**Lệ thuộc thuốc :** không có trường hợp nào được ghi nhận sau khi điều trị dài hạn với mesalamine.

**Quá liều :**

Hai trường hợp quá liều ở trẻ em đã được báo cáo. Một bé trai 3 tuổi đã uống 2 g mesalamine đã được điều trị với ipecac và than hoạt tính ; không có tác dụng phụ nào xảy ra. Một bé trai 3 tuổi khác, nặng khoảng 16 kg, đã uống không biết chính xác là bao nhiêu, tối đa khoảng 24 g mesalamine nghiền trong chất lỏng (viên mesalamine đã bể lớp bao phim) ; em bé này đã được điều trị bằng cách cho uống nước cam và than hoạt tính, và cũng không có tác dụng phụ nào xảy ra. Ở chó, cho dùng liều đơn 6 g viên mesalamine tác động chậm sẽ gây hoại tử nhú thận nhưng không gây chết. Liều này tương đương gấp 12,5 lần liều khuyến cáo cho người. (dựa trên liều 2,4 g/ngày cho người nặng 50 kg). Những liều đơn đường uống của viên mesalamine đã mất lớp bao phim cho dùng trên chuột nhỏ và chuột cống với liều tương ứng là 5000 mg/kg và 4595 mg/kg, hay liều 3000 mg/kg được cho dùng trên khỉ cynomolgus, gây tử vong đáng kể.

## 513. TILCOTIL

HOFFMANN - LA ROCHE

Viên nén dễ bẻ 20 mg : hộp 30 viên.

Viên tọa dược 20 mg : hộp 10 viên.

Lọ bột pha tiêm 20 mg : hộp 1 lọ bột + 1 ống nước cất pha tiêm 2 ml - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Ténoxícam	20 mg
(Lactose)	

cho 1 tọa dược	
Ténoxícam	20 mg

cho 1 đơn vị thuốc tiêm	
Ténoxicam	20 mg
ống dung môi : Nước cất pha tiêm	2 ml

## TÍNH CHẤT

### Tính chất dược lý :

- Ténoxicam là một thuốc kháng viêm không có nhân stéroide thuộc nhóm oxicam.
- Hoạt tính kháng viêm, giảm đau và hạ nhiệt.
- Hoạt tính ức chế sự tổng hợp prostaglandine.
- Hoạt tính ức chế kết tập tiểu cầu

### Tính chất dược động học :

- Hấp thu - Phân phối :

Sau khi uống, ténoxicam được hấp thu trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Thuốc được hấp thu hoàn toàn. Thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu của ténoxicam nhưng không làm thay đổi lượng khả dụng sinh học. Sau khi tiêm bắp, 90% nồng độ cực đại của ténoxicam trong huyết tương sẽ đạt sau 25 phút

Ténoxicam gắn kết với protéine huyết tương ở tỷ lệ 99,2%.

Nồng độ của thuốc trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều sử dụng cho đến 40 mg.

Thời gian bán hủy của thuốc khoảng 70 giờ. Khi dùng lâu dài ở liều 20 mg/ngày, nồng độ của thuốc ở trạng thái cân bằng sẽ đạt được sau 15 ngày. Nồng độ thuốc trong huyết tương quan sát được sau một năm điều trị cũng tương đương với nồng độ sau ngày điều trị thứ 15.

- Chuyển hóa - Bài tiết :

Sau khi chuyển hóa ténoxicam được đào thải gần như hoàn toàn : chất chuyển hóa quan trọng nhất là dẫn xuất 5 hydroxyl của nhân pyridine được đào thải chủ yếu qua đường tiểu (28% liều đã dùng). Một phần nhỏ chất chuyển hóa này được đào thải sau khi liên hợp với acide glucuronique. Chất chuyển hóa thứ hai được bài tiết qua mật và chiếm khoảng 17% liều đã dùng. Chất này được liên kết với acide glucuronique ở vị trí C7 hoặc C8 của vòng thienyl.

Suy thận và xơ gan không làm thay đổi đáng kể tính chất dược động học của ténoxicam, ngoại trừ sự gắn kết với protéine huyết tương có thể bị giảm xuống.

Những dữ kiện thu được về các thông số dược động học ở người lớn tuổi không có khác biệt gì so với người trẻ.

### CHỈ ĐỊNH

Chỉ định của ténoxicam được dựa trên hoạt tính kháng viêm của thuốc, mức độ quan trọng của những biểu hiện bất dung nạp mà thuốc có thể gây ra, và vị trí của thuốc trong danh mục những

thuốc kháng viêm hiện đang lưu hành.

Những chỉ định đó được giới hạn trong :

Điều trị triệu chứng trong thời gian lâu :

- Các bệnh viêm thấp khớp mãn, nhất là viêm đa khớp dạng thấp, viêm cứng khớp hoặc những hội chứng tương tự, ví dụ như hội chứng Fiessinger-Leroy-Reiter.
- Vài trường hợp thoái hóa khớp gây đau và giảm chức năng.

Điều trị triệu chứng ngắn hạn trong các cơn cấp tính của :

- Thấp ngoài khớp (cơn đau bả vai cấp, viêm gân...).
- Các bệnh thoái hóa khớp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tiền căn dị ứng với ténoxicam và các chất có hoạt tính tương tự : Một vài bệnh nhân có thể lên cơn suyễn, nhất là những người dị ứng với aspirine.

Loét dạ dày tá tràng đang tiến triển.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng.

Viêm đại tràng và đại tràng xích ma tiến triển.

Thai kỳ (ở động vật, các nghiên cứu thực nghiệm chưa ghi nhận được thuốc có ảnh hưởng đến sự sinh sản hoặc gây dị dạng trên phôi thai, tuy nhiên do chưa đủ những dữ kiện lâm sàng, những kết quả này không thể đem áp dụng cho người).

Trẻ em dưới 15 tuổi.

- Lưu ý :

Do những biểu hiện tiêu hóa trầm trọng có thể xảy ra, nhất là ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc kháng đông cần đặc biệt theo dõi sự xuất hiện của những triệu chứng về tiêu hóa. Trong trường hợp có xuất huyết tiêu hóa, cần ngưng ngay điều trị.

Nếu có phát ban ngoài da trong khi đang dùng thuốc, cũng cần ngưng ngay điều trị. Thật vậy, tương tự như đối với những thuốc kháng viêm không có nhân stéroide khác, phản ứng trầm trọng ngoài da kiểu Stevens-Johnson hoặc Lyell cũng có thể xảy ra.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tiền căn loét dạ dày tá tràng.

Lúc bắt đầu điều trị, cần theo dõi chặt chẽ lượng nước tiểu và chức năng thận ở những bệnh nhân suy tim, xơ gan và bị thận hư, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, ở những bệnh nhân suy thận mãn và nhất là ở người lớn tuổi.

Vòng tránh thai : có thể bị giảm hiệu quả trong khi đang điều trị bằng các thuốc kháng viêm không có nhân stéroide (AINS).

Do chưa nghiên cứu đầy đủ, ténoxicam không được chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khi dùng ténoxicam cùng lúc với những thuốc sau đây, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng lâm

sàng và sinh học của bệnh nhân :

Không nên phối hợp :

- Ténoxicam có thể làm tăng tác dụng của các thuốc kháng đông đường uống và héparine (tăng nguy cơ xuất huyết do ức chế chức năng của tiểu cầu và kích thích niêm mạc đường tiêu hóa). Tuy nhiên khi cần thiết phải kết hợp với các thuốc kháng vitamine K, nên theo dõi tỷ lệ prothrombine do nguy cơ có thể làm tăng tác dụng kháng đông của thuốc.
- Ténoxicam có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các sulfamide (giải phóng chúng khỏi sự gắn kết với protéine huyết tương).
- Ténoxicam có khả năng là một tác nhân gây tăng lithium/máu, có thể đạt đến ngưỡng gây độc : tuy nhiên nếu sự phối hợp này là cần thiết, phải theo dõi lượng lithium/máu để điều chỉnh liều lithium cho thích hợp trong và sau khi phối hợp thuốc.

Thận trọng khi phối hợp :

- Ténoxicam cũng có khả năng gây tăng độc tính trên máu của méthotrexate.
- Ténoxicam có thể làm giảm hoạt tính của các thuốc lợi tiểu (tác dụng lợi niệu và hạ huyết áp).
- Ténoxicam không được dùng chung với triamterene do gây suy giảm chức năng thận được biểu hiện bằng tình trạng tăng nitơ/máu và créatinine/máu.
- Ténoxicam có thể tác dụng cộng lực với :

Ticlopidine (tăng tác dụng chống kết tập tiểu cầu) : trong trường hợp cần kết hợp, phải theo dõi thời gian máu chảy.

Các thuốc kháng viêm không có nhân stéroide khác (tăng nguy cơ gây loét và xuất huyết).

Không nên sử dụng phối hợp với aspirine ở liều cao, vì aspirine làm tăng phần tự do và tăng sự đào thải của ténoxicam.

- Các thuốc băng dạ dày có hydroxyde aluminium làm chậm sự hấp thu nhưng không làm thay đổi độ khả dụng sinh học của ténoxicam.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Hệ tiêu hóa : buồn nôn, nôn, đau thượng vị, rối loạn nhu động ruột : ténoxicam có thể gây loét, thủng, xuất huyết tiêu hóa.

- Phản ứng tăng mẫn cảm có thể là :

Ngoài da (phát ban, nổi mẩn, ngứa).

Hô hấp (có thể lên cơn suyễn, đặc biệt ở những bệnh nhân dị ứng với aspirine và các kháng viêm không nhân stéroide khác).

- Hệ thần kinh trung ương :

Rất hiếm trường hợp có rối loạn thần kinh giác quan (chóng mặt nhức đầu).

- Thay đổi sinh học :

Gan : có thể tăng SGOT - SGPT, phosphatase-kiềm hoặc gamma GT.

Thận : tăng vừa phải lượng créatinine/máu (hiếm gặp).

Hệ máu : giảm tiểu cầu và bạch cầu vừa phải, đặc biệt là giảm bạch cầu hạt.



## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Người lớn - Đường uống :

- 20 mg/ngày, mỗi ngày 1 lần, tức 1 viên.
- Ở người lớn tuổi hoặc bị nhiều bệnh cùng một lúc, nên bắt đầu bằng liều 10 mg/ngày để đảm bảo là bệnh nhân dung nạp thuốc tốt trước khi sử dụng liều thông thường.
- Việc điều chỉnh liều có thể được thực hiện tùy theo đáp ứng ban đầu của điều trị bằng cách giảm liều tenoxicam đến 10 mg mỗi ngày trong trường hợp có cải thiện rõ trên lâm sàng.

Người lớn - Đường tiêm bắp :

- Đường tiêm bắp chỉ sử dụng trong những ngày đầu tiên của việc điều trị. Sau đó có thể tiếp tục điều trị bằng đường uống hoặc qua hậu môn.
- Tổng liều mỗi ngày được chỉ định cho tenoxicam dùng đường tiêm là 20 mg mỗi ngày, tiêm 1 lần mỗi ngày, tức 1 lọ.

Tilcotil 20 mg đường tiêm bắp còn được dùng khi đường uống và đường nhét hậu môn không thể sử dụng được.

Với những hiểu biết hiện nay và nhìn chung cũng không thấy có tăng thêm hiệu quả khi tăng liều của tenoxicam, trong khi đó tần số của các tác dụng phụ lại tăng theo liều sử dụng. Do đó, thực tế không nên vượt quá liều 20 mg/ngày.

## QUÁ LIỀU

Trong trường hợp quá liều, chỉ điều trị triệu chứng

## 514. TILDIEM

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên nén 60 mg : hộp 30 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Diltiazem chlorhydrate	60 mg
(Lactose)	

## DƯỢC LỰC

Thuốc ức chế dòng calci thuộc dẫn xuất của benzothiazepine.

Diltiazem là chất ức chế dòng calci đi qua màng tế bào vào cơ tim và cơ trơn mạch máu và như thế làm giảm nồng độ calci trong tế bào :

- Diltiazem làm tăng lưu lượng mạch vành do làm giảm kháng lực.

- Có tác động làm chậm nhịp tim vừa phải và làm giảm vừa phải kháng lực của động mạch do đó làm cho tim làm việc ít lại.
- Không có tác dụng inotrope âm tính ngay cả khi phối hợp với các thuốc chẹn beta.
- Hiệu lực trên lâm sàng của diltiazem đã được chứng minh qua các nghiên cứu có kiểm soát ở mọi dạng đau thắt ngực.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Diltiazem được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thuốc hiện diện trong máu sau khi uống 30 phút.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ giờ thứ 3 đến giờ thứ 4. Thời gian bán hủy trong huyết tương từ 4 đến 8 giờ. Diltiazem gắn với protein huyết tương với tỷ lệ 80-85%. Diltiazem được chuyển hóa mạnh ở gan ; chất chuyển hóa có hoạt tính là desacetyl diltiazem. Thuốc được đào thải qua mật 65% và qua nước tiểu 35%.

Chỉ ghi nhận có từ 0,2 đến 0,4% diltiazem không bị biến đổi trong nước tiểu.

Có mối tương quan đáng kể giữa liều dùng và nồng độ trong huyết tương. Tăng liều sẽ dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương nhưng không gây hiện tượng bão hòa.

Khi dùng liều ổn định thì nồng độ trong huyết tương cũng ổn định.

Có mối tương quan giữa nồng độ trong huyết tương và hiệu lực của thuốc.

Nồng độ trong huyết tương cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn là từ 70 đến 200 ng/ml. Nồng độ trong huyết tương dường như phải cao hơn trong trường hợp cơn đau thắt ngực nặng hơn.

Dược động học của thuốc không bị thay đổi trong trường hợp suy thận.

Các nồng độ trong huyết tương của thuốc ở người già, người bị suy thận, suy gan thường cao hơn ở người trẻ.

Diltiazem và các chất chuyển hóa của nó rất ít bị thẩm tách.

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa cơn đau thắt ngực chủ yếu trong đau thắt do gắng sức, đau thắt tự nhiên, đau thắt Prinzmetal.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn hoạt động nút xoang.

Bloc nhĩ-thất độ 2 và độ 3 không đặt máy.

Suy tim trái với phù phổi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Tăng cường theo dõi ở bệnh nhân bị chậm nhịp tim hoặc bệnh nhân bị bloc nhĩ-thất độ 1 (do tăng nguy cơ). Ngược lại, không cần phải có những lưu ý đặc biệt trong trường hợp chỉ bị bloc một nhánh.

Ở bệnh nhân lớn tuổi, bị suy thận và suy gan, các nồng độ của diltiazem trong huyết tương có thể sẽ tăng. Nên đặc biệt lưu ý đến những điểm chống chỉ định và thận trọng lúc dùng và phải

tăng cường theo dõi, đặc biệt là tần số tim và điện tâm đồ, vào thời gian đầu điều trị.

Trường hợp phải gây mê trong phẫu thuật, cần thông báo cho chuyên viên gây mê về việc đang dùng thuốc.

Diltiazem có thể được dùng không bị nguy hiểm cho những bệnh nhân bị các rối loạn mãn tính đường hô hấp.

### **LÚC CÓ THAI**

Các thử nghiệm trên động vật cho thấy thuốc có tác dụng gây quái thai. Hiện chưa có những số liệu thích đáng để kết luận về nguy cơ gây dị tật khi dùng cho phụ nữ mang thai. Do đó không nên dùng thuốc này trong thời gian mang thai. Tuy nhiên không cần phải phá thai khi phát hiện có thai trong thời gian dùng thuốc mà phải ngưng thuốc và thận trọng theo dõi.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Diltiazem được bài tiết qua sữa mẹ với tỷ lệ rất thấp, tuy nhiên không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Dantrolene (tiêm truyền), do thận trọng : ở động vật, một số trường hợp rung thất gây tử vong đã được ghi nhận khi dùng chung verapamil và dantrolene đường tĩnh mạch. Do đó việc phối hợp thuốc ức chế calci và dantrolene là có thể gây nguy hiểm. Tuy nhiên, một số bệnh nhân đã được điều trị đồng thời bằng nifedipine và dantrolene mà không bị bất lợi gì.

Không nên phối hợp :

- Esmolol (trường hợp bị hỏng chức năng của thất trái) : rối loạn tính tự động (chậm nhịp tim quá mức, ngưng xoang), rối loạn dẫn truyền nhĩ-thất và suy tim (do hiệp đồng tác dụng).

- Thuốc chống loạn nhịp : diltiazem có các đặc tính của thuốc chống loạn nhịp, và trên phương diện tương tác thuốc nó được xem như là một thuốc thuộc nhóm này. Do đó không nên kê toa chung vì có thể làm tăng các tác dụng ngoại ý do phối hợp tác dụng. Nếu phải phối hợp thì cần phải đặc biệt thận trọng, tăng cường theo dõi lâm sàng và kiểm tra điện tâm đồ.

Thận trọng khi phối hợp :

- Thuốc chẹn a : tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp tư thế nặng. Nếu phải phối hợp thì tăng cường theo dõi các dấu hiệu của hạ huyết áp tư thế trong những giờ đầu dùng thuốc chẹn a và nhất là trong thời gian đầu điều trị.

- Amiodarone : tăng nguy cơ bị chậm nhịp tim hoặc bloc nhĩ thất, nhất là ở người lớn tuổi. Theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

- Thuốc chẹn beta : rối loạn tính tự động, (chậm nhịp tim quá mức, ngưng xoang), rối loạn dẫn truyền xoang-nhĩ và nhĩ-thất và suy tim (do hiệp đồng tác dụng). Nếu phải phối hợp thì cần phải tăng cường theo dõi lâm sàng và kiểm tra điện tâm đồ, nhất là ở người lớn tuổi và thời gian đầu điều trị.

- Ciclosporine : tăng nồng độ ciclosporine trong máu do ức chế sự chuyển hóa của ciclosporine.

Cần phải giảm liều ciclosporine, kiểm tra chức năng thận, định lượng nồng độ ciclosporine trong máu và chỉnh liều trong thời gian phối hợp thuốc và sau khi ngưng phối hợp.

- Carbamazepine : tăng nồng độ carbamazepine trong máu với các dấu hiệu quá liều (do ức chế sự chuyển hóa ở gan). Cần theo dõi lâm sàng và tùy tình hình, có thể giảm liều carbamazepine.

- Esmolol (trường hợp chức năng thất trái bình thường) : rối loạn tính tự động (chậm nhịp tim quá mức, ngưng xoang), rối loạn dẫn truyền xoang nhĩ, nhĩ-thất và suy tim (do hiệp đồng tác dụng). Cần theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

- Midazolam (đường tĩnh mạch) : tăng nồng độ midazolam trong huyết tương (do giảm chuyển hóa ở gan) với tăng các dấu hiệu an thần. Theo dõi lâm sàng và giảm liều trong thời gian dùng phối hợp với diltiazem.

- Rifampicine : làm giảm nồng độ thuốc đối kháng calci trong máu do tăng chuyển hóa ở gan. Theo dõi lâm sàng và chỉnh liều thuốc đối kháng calci trong thời gian điều trị chung với rifampicine và sau khi ngưng thuốc này.

- Baclofene : tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp động mạch và chỉnh liều thuốc hạ huyết áp nếu cần.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Thuốc trị trầm cảm nhóm imipramine : tăng tác dụng hạ huyết áp với nguy cơ bị hạ huyết áp tư thế (do hiệp đồng tác dụng).

- Thuốc an thần kinh : tăng tác dụng hạ huyết áp với nguy cơ bị hạ huyết áp tư thế (do hiệp đồng tác dụng).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phát ban da, phù chi dưới.

Suy nhược, buồn ngủ, nhức đầu, mất ngủ, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, nhịp tim chậm, bloc xoang-nhĩ, bloc nhĩ-thất.

Hiếm khi tăng lượng transaminase, viêm gan.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : mỗi lần uống 1 viên (60 mg), ngày 3 lần vào đầu bữa ăn.

Trong những trường hợp nặng, có thể tăng liều đến 4 viên (240 mg), thậm chí 6 viên (360 mg) mỗi ngày.

Uống thuốc không nhai, với một ít nước.

### **QUÁ LIỀU**

Các dấu hiệu ngộ độc cấp tính do quá liều có thể đi từ hạ huyết áp đến trụy tim mạch, chậm nhịp xoang có kèm theo hoặc không gây phân ly đồng nhịp, các rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất.

Cấp cứu ở bệnh viện, gồm : rửa ruột, bài niệu thẩm thấu.

Các thuốc giải độc được đề nghị : atropine, adrenaline, glutagon, có thể dùng calcium gluconate.

## 515. TOBRADEX

ALCON

huyền dịch nhỏ mắt : lọ 5 ml - Bảng B.

thuốc mỡ tra mắt : tube 3,5 g - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml huyền dịch	
Tobramycine	3 mg
Dexamethasone	1 mg
Chất bảo quản : benzalkonium chloride.	
Tá dược : tyloxapol, edetate disodium, sodium chloride, hydroxyethyl cellulose, sodium sulfate, acid sulfuric và/hay sodium hydroxide (để điều chỉnh pH) và nước tinh khiết.	

cho 1 g thuốc mỡ	
Tobramycine	3 mg
Dexamethasone	1 mg
Chất bảo quản : chlorobutanol.	
Tá dược : dầu khoáng chất và mỡ petrolatum trắng.	

### MÔ TẢ

Thuốc mỡ và Huyền dịch nhỏ mắt Tobradex (tobramycin và dexamethasone) là những dạng thuốc kết hợp kháng sinh và steroid đa liều và vô trùng dùng tại chỗ ở mắt.

### DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Corticoid làm giảm đáp ứng viêm của nhiều loại tác nhân khác nhau và chúng có thể trì hoãn

hay làm chậm liền vết thương. Vì corticoid có thể ức chế cơ chế đề kháng của cơ thể chống lại nhiễm trùng cho nên có thể sử dụng đồng thời với thuốc kháng khuẩn khi thấy rằng tác dụng ức chế đó có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng. Dexamethasone là một loại corticoid mạnh. Trong hỗn hợp bao gồm cả thành phần kháng sinh (tobramycin) để có tác dụng chống lại những vi khuẩn nhạy cảm. Những nghiên cứu in vitro cho thấy rằng tobramycin có tác dụng chống lại những chủng nhạy cảm của các loại vi khuẩn sau đây :

Các Staphylococcus, bao gồm *S. aureus* và *S. epidermidis* (coagulase dương tính và coagulase âm tính), kể cả những chủng đề kháng với penicillin.

Các Streptococcus, bao gồm một số loại liên cầu tan máu nhóm A, vài chủng không tan máu và một vài chủng *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, hầu hết các chủng *Proteus vulgaris*, *Hemophilus influenzae* và một vài loại *Neisseria*.

Những nghiên cứu về tính nhạy cảm của vi khuẩn cho thấy rằng trong một vài trường hợp những vi khuẩn đề kháng với gentamicin vẫn còn nhạy cảm với tobramycin. Hiện nay chưa xuất hiện một quần thể vi khuẩn lớn đề kháng với tobramycin : tuy nhiên sự đề kháng của vi khuẩn có thể phát triển khi sử dụng thuốc kéo dài.

Chưa có số liệu về mức độ hấp thu toàn thân của thuốc mỡ và huyền dịch nhỏ mắt Tobradex : tuy nhiên, người ta biết rằng có thể có hấp thu toàn thân đối với các thuốc dùng tại chỗ ở mắt. Nếu cho huyền dịch nhỏ mắt Tobradex với liều lượng tối đa trong 48 giờ đầu (nhỏ hai giọt vào mỗi mắt mỗi 2 giờ) và nếu có hấp thu toàn thân hoàn toàn (điều này rất ít khả năng xảy ra) thì khi có liều lượng dexamethasone hàng ngày sẽ là 2,4 mg. Liều thay thế sinh lý thông thường là 0,75 mg/ngày. Sau 48 giờ đầu nếu cho huyền dịch nhỏ mắt Tobradex với liều 2 giọt vào mỗi mắt mỗi 4 giờ, khi đó liều dexamethasone đã cho sẽ là 1,2 mg/ngày. Dùng thuốc mỡ tra mắt Tobradex 4 lần mỗi ngày ở cả hai mắt thì liều dexamethasone là 0,4 mg/ngày.

### **CHỈ ĐỊNH**

Thuốc mỡ và Huyền dịch Tobradex được chỉ định cho những tình trạng viêm ở mắt có đáp ứng với steroid và có chỉ định dùng corticosteroid và khi có nhiễm khuẩn nông ở mắt hay có nguy cơ nhiễm khuẩn mắt. Các loại steroid nhỏ mắt được chỉ định trong những tình trạng viêm kết mạc mi và kết mạc nhãn cầu, viêm kết mạc và bán phần trước nhãn cầu khi người ta chấp nhận nguy cơ vốn có của việc sử dụng steroid để nhằm giảm được phù nề và tình trạng viêm. Chúng cũng được chỉ định sử dụng trong trường hợp viêm màng bồ đào trước mãn tính và tổn thương giác mạc do hóa chất, tia xạ hay bỏng nhiệt do dị vật. Việc sử dụng một loại thuốc hỗn hợp có thành phần chống nhiễm trùng được chỉ định khi nguy cơ nhiễm khuẩn nông ở mắt cao hay khi thấy có khả năng hiện diện một số vi khuẩn nguy hiểm ở mắt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Viêm biểu mô giác mạc do Herpes simplex (viêm giác mạc dạng cành cây), bệnh đậu bò, thủy đậu và nhiều bệnh khác của kết mạc và giác mạc do virus gây ra. Nhiễm *Mycobacterium* ở mắt.

Bệnh do nấm gây ra ở các bộ phận của mắt. Quá mẫn với một số thành phần của thuốc. Tuyệt đối chống chỉ định sử dụng loại thuốc phối hợp này sau khi mổ lấy vật giác mạc không có biến chứng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Không dùng để tiêm vào mắt. Đối với một số bệnh nhân có thể xảy ra hiện tượng mẫn cảm với các loại aminoglycoside sử dụng tại chỗ. Ngưng thuốc nếu xảy ra phản ứng mẫn cảm.

Sử dụng steroid kéo dài có thể dẫn đến glaucome, kèm theo tổn thương thần kinh thị giác, khiếm khuyết thị lực và thị trường và cataract dưới bao sau. Nên theo dõi nhãn áp một cách thường quy mặc dù biện pháp này khó thực hiện ở trẻ em và những bệnh nhân không hợp tác. Sử dụng thuốc dài ngày có thể làm giảm đáp ứng của cơ thể và vì vậy tăng nguy cơ nhiễm trùng thứ phát ở mắt. Trong trường hợp bệnh làm mỏng giác mạc hay cứng mạc, đã có trường hợp thủng nhãn cầu khi sử dụng các steroid tại chỗ. Trong những bệnh nung mủ cấp tính ở mắt, các steroid có thể che lấp dấu hiệu nhiễm trùng hay làm nặng thêm nhiễm trùng hiện có.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên đề phòng khả năng nhiễm nấm giác mạc sau khi sử dụng steroid kéo dài. Cũng như các chế phẩm kháng sinh khác, dùng thuốc này kéo dài có thể dẫn đến bội tăng vi sinh vật không nhạy cảm bao gồm cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, nên bắt đầu điều trị thích hợp. Khi cần kê toa nhiều lần, hay bất cứ khi nào khám lâm sàng thấy cần nên khám bệnh nhân với sự hỗ trợ của các dụng cụ phóng đại như đèn khe và khi cần nên nhuộm huỳnh quang.

### **LÚC CÓ THAI**

Chỉ nên sử dụng Thuốc mỡ và Huyền dịch nhỏ mắt Tobradex trong thời kỳ thai nghén nếu thấy khả năng có lợi nhiều hơn nguy cơ đối với thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Không biết được thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Vì có rất nhiều loại thuốc bài tiết qua sữa, do đó nên quyết định tạm thời ngưng nuôi con bú khi sử dụng Thuốc mỡ và Huyền dịch nhỏ mắt Tobradex.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đã xảy ra những tác dụng ngoại ý khi sử dụng những thuốc phối hợp steroid và kháng khuẩn, những phản ứng này có thể là do thành phần steroid, thành phần kháng khuẩn hay do cả hỗn hợp. Chưa có số liệu chính xác về tần suất các tác dụng ngoại ý. Những tác dụng ngoại ý thường gặp nhất đối với tobramycin nhỏ mắt (Tobrex) là những phản ứng độc tại chỗ đối với mắt và quá mẫn, bao gồm ngứa và phù mi mắt, và đỏ kết mạc. Những phản ứng này xảy ra chưa đến 4% số bệnh nhân. Những tác dụng ngoại ý khác chưa được báo cáo ; tuy nhiên, nếu sử dụng đồng thời tobramycin tại chỗ ở mắt và những kháng sinh toàn thân khác thuộc nhóm aminoglycoside thì nên thận trọng theo dõi tổng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Những phản ứng do thành phần steroid là : tăng nhãn áp (IOP) có khả năng tiến triển đến glaucome, tổn thương thần kinh thị không thường xuyên ; cataract dưới bao sau ; và chậm liền vết thương.

Nhiễm khuẩn thứ phát : nhiễm khuẩn thứ phát đã có xảy ra sau khi sử dụng những thuốc chứa steroid và kháng sinh. Nhiễm nấm ở giác mạc đặc biệt dễ xảy ra sau khi sử dụng steroid dài ngày. Khi đã điều trị bằng steroid phải xem xét khả năng nhiễm nấm trong bất kỳ trường hợp nào có loét giác mạc kéo dài.

Nhiễm khuẩn thứ phát cũng xảy ra do giảm đáp ứng của cơ thể.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Huyền dịch : nhỏ vào túi cùng kết mạc 1 hay 2 giọt mỗi 4-6 giờ. Trong 24 đến 48 giờ đầu có thể tăng liều lên đến 1 hay 2 giọt mỗi 2 giờ. Nên giảm dần số lần nhỏ thuốc khi có cải thiện các dấu hiệu lâm sàng. Thận trọng không nên ngưng điều trị quá sớm.

Thuốc mỡ : tra một lượng nhỏ (dài khoảng 1/2 inch, khoảng 1 cm) vào túi cùng kết mạc 3-4 lần/ngày.

Có thể dùng Thuốc mỡ tra mắt Tobradex trước khi đi ngủ kết hợp với huyền dịch nhỏ mắt Tobradex trong ngày. Ban đầu không nên kê toa quá 20 ml hay 8 g và không nên kê toa lại mà không có đánh giá thêm như đã phác họa ở trên trong phần Thận trọng lúc dùng.

### **BẢO QUẢN**

Giữ ở nhiệt độ 46 đến 80°F (27°C).

Giữ lọ huyền dịch đứng thẳng và lắc kỹ trước khi dùng.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

## **516. TOBRAMICINA IBI**

IBI

c/o GENESIS PHARMA

Dung dịch tiêm bắp, tính mạch 100 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 1 ống.

Dung dịch tiêm bắp, tính mạch 150 mg/2 ml : ống 2 ml, hộp 1 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Tobramycin sulfate	152,4 mg
tính theo : Tobramycin	100 mg
Tá dược : phenol, sodium metabisulfite, sodium edetate, nước cất	



cho 1 ống	
Tobramycin sulfate	228,6 mg
tính theo : Tobramycin	150 mg
Tá dược : phenol, sodium metabisulfite, sodium edetate, nước cất	

### **DƯỢC LỰC**

Kháng khuẩn nhóm aminoglycosides.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tobramycin được chỉ định đặc biệt trong điều trị các nhiễm khuẩn đường tiết niệu, hệ tuần hoàn và máu (nhiễm trùng máu), xương, da và các mô mềm, bộ máy tiêu hóa, hệ thần kinh trung ương (viêm màng não) và đường hô hấp dưới, gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm. Thuốc được chỉ định trong lựa chọn thứ hai điều trị các nhiễm khuẩn do E. coli và staphylococcus.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với tobramycin hay với bất cứ thành phần nào của thuốc, hay với nhóm aminoglycosides.

- Phụ nữ có thai và cho con bú.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Bệnh nhân được điều trị với tobramycin hay với bất cứ các kháng sinh khác thuộc nhóm aminoglycosides cần phải lưu ý tuân thủ các chỉ dẫn y khoa khi dùng thuốc, do các kháng sinh thuộc nhóm này tiềm tàng độc tính trên thận và tai. Ảnh hưởng trên dây thần kinh số 8 có thể gia tăng, nhất là ở bệnh nhân bị suy thận, hoặc ở bệnh nhân dùng liều aminoglycosides cao hơn hay lâu hơn thời gian được khuyến cáo. Các biểu hiện độc thần kinh khác bao gồm uể oải, cảm giác kim châm, co cơ và co giật. Nguy cơ bị điếc do dùng aminoglycosides càng tăng khi nồng độ đỉnh hay nồng độ cận của aminoglycosides càng tăng. Bệnh nhân có thể bị tổn thương ốc tai mà không có các triệu chứng báo trước trên thính giác trong thời gian điều trị, nhưng lại xảy ra và tiếp tục gây ảnh hưởng khi kết thúc điều trị. Các biểu hiện độc tính trên thận hiếm khi xảy ra trong những ngày đầu điều trị và thường sẽ hồi phục. Chức năng của thận và dây thần kinh số 8 nên được theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân bị suy thận hay nghi bị suy thận và ở những bệnh nhân lúc đầu có chức năng thận bình thường nhưng trong khi điều trị lại có dấu hiệu suy thận. Trong quá trình điều trị, nên kiểm tra định kỳ nồng độ đỉnh và nồng độ cận của aminoglycosides nhằm tránh để cho thuốc đạt đến nồng độ gây độc, đồng thời cần đảm bảo việc điều trị chỉ ở những liều lượng thích hợp (xem Kiểm tra nồng độ trong huyết thanh). Nên tiến hành xét nghiệm nước tiểu để phát hiện giảm tỷ trọng, tăng protein niệu, tế bào và trụ niệu. Nên đo định kỳ BUN, creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin. Nếu được, nên đo thính lực đồ nhiều

lần, nhất là ở những bệnh nhân có nguy cơ. Nên ngưng điều trị khi có dấu hiệu tổn thương ốc tai hay thận. Thận trọng khi dùng tobramycin ở trẻ sinh thiếu tháng hay trẻ sơ sinh do chức năng thận còn chưa hoàn chỉnh, có thể dẫn đến gia tăng thời gian bán hủy của thuốc. Nên tránh dùng đồng thời hay tiếp theo các kháng sinh khác cũng có độc tính trên thần kinh và thận (như amikacin, streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamycin và paramomycin), cephalosporin, viomycin, polymixin B, colistin, cisplatin và vancomycin. Không nên dùng chung aminoglycosides với các thuốc lợi tiểu như furosemide và ethacrinic acid. Một số thuốc lợi tiểu có độc tính trên tai và khi dùng đường tiêm tĩnh mạch có thể làm tăng độc tính của aminoglycosides, đồng thời làm thay đổi nồng độ của kháng sinh trong huyết thanh và trong mô.

Thuốc có chứa sodium metabisulfite, do đó có thể gây phản ứng dị ứng và hen phế quản nặng ở những bệnh nhân bị nhạy cảm, nhất là bệnh nhân bị hen phế quản.

Tobramycin không ảnh hưởng đến khả năng tập trung khi lái xe hay vận hành máy.

Kiểm tra nồng độ trong huyết thanh :

Cần kiểm tra nồng độ đỉnh và nồng độ cận trong thời gian điều trị. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh không nên vượt quá 12 mg/ml trong thời gian dài. Nồng độ cận tăng cao (trên 2 mg/ml) có thể là dấu hiệu tích lũy thuốc tại mô. Sự tích lũy thuốc, nồng độ đỉnh quá cao, lớn tuổi và tổng liều dùng là những yếu tố góp phần gây độc tính trên tai và trên thận. Một cách tổng quát, nên kiểm tra nồng độ của thuốc trong huyết thanh sau liều thứ hai và liều thứ ba, sau đó mỗi 3-4 ngày trong suốt thời gian điều trị, nếu có dấu hiệu suy thận thì nên kiểm tra thường xuyên hơn. Bằng cách này, có thể duy trì việc điều trị (xem Liều lượng và Cách dùng), nhất là ở những bệnh nhân bị bệnh nặng và suy thận, hay ở những bệnh nhân bị nhiễm bởi các vi khuẩn ít nhạy cảm hay bệnh nhân dùng liều cao.

**Bệnh nhân bị bỏng : Ở bệnh nhân bị bỏng diện rộng, dược động của aminoglycosides bị thay đổi. Ở những bệnh nhân này, nên kiểm tra nồng độ của tobramycin trong máu và tính toán để cho liều thích hợp.**

Bệnh nhân đang được gây vô cảm :

Khả năng ngưng thở kéo dài hay thứ phát có thể xảy ra khi dùng tobramycin ở những bệnh nhân được gây vô cảm bằng các tác nhân gây chẹn thần kinh cơ như succinylcholine, tubocurarin, decamethone hay bệnh nhân được truyền một lượng lớn máu có citrat. Nếu xảy ra nghẽn thần kinh cơ, có thể điều trị bằng muối canxi.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Aminoglycosides có thể gây tổn thương bào thai khi dùng trong thời gian mang thai. Chống chỉ định dùng thuốc trong thời gian mang thai hay cho con bú, do có thể gây độc tính trên cho tai của bào thai và trẻ sơ sinh.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh như furosemide và ethacrinic acid, do chúng

tiềm tàng độc tính trên tai. Dùng phối hợp tobramycin với các thuốc khác cũng có độc tính trên tai và trên thận như streptomycin, kanamycin, gentamycin, cephalosporin, polymixin B và cholistin có thể gây hiệp đồng tác động.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ thường chỉ xảy ra với một tỉ lệ thấp ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi không vượt quá liều lượng và thời gian điều trị khuyến cáo. Ở người già, bệnh nhân bị suy thận, vượt quá liều lượng và thời gian điều trị khuyến cáo thì nguy cơ xảy ra tác dụng ngoại ý sẽ gia tăng. Các phản ứng phụ đặc trưng của kháng sinh nhóm aminoglycosides được ghi nhận là độc tính trên ốc tai của dây thần kinh số 8, như chóng mặt, giựt nhãn cầu, có tiếng vo vo trong tai và giảm thính lực. Tăng BUN và tiểu ít cũng đã được ghi nhận.

Tác tác dụng phụ khác :

Các tác dụng phụ khác có thể xảy ra khi dùng tobramycin gồm thiếu máu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, sốt, phát ban, ngứa, mề đay, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, nhức đầu, ngủ lịm, hay lẫn lộn và mất khả năng định hướng, và đau tại nơi tiêm thuốc. Các bất thường có thể xảy ra khi dùng tobramycin gồm tăng transaminase huyết thanh (SGOT-SGPT) và lactic dehydrogenase, giảm canxi, magne, natri và kali trong huyết thanh, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu và tăng bạch cầu ái toan.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tobramycin có thể được dùng bằng đường tiêm IM hay IV.

Tiêm IM :

Người lớn : ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, liều khuyến cáo của tobramycin là 1 mg/kg mỗi 8 giờ. Thời gian điều trị trung bình là 7-10 ngày. Có thể tăng liều đến 5 mg/kg/ngày ở bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng. Liều này nên được giảm xuống còn 3 mg/kg/ngày càng sớm càng tốt.

Trẻ em : 3-5 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau mỗi 8-12 giờ.

Trẻ sơ sinh : 2 mg/kg mỗi 12 giờ, đối với các trẻ cân nặng từ 1,5 đến 2,5 kg.

Truyền IV :

Chỉ nên dùng đường truyền IV khi không thể dùng đường tiêm IM. Nồng độ tobramycin sau khi pha không vượt quá 1 mg/ml (0,1%). Thời gian truyền từ 1-2 giờ. Liều khi dùng đường IV tương tự như đối với đường tiêm IM. Không nên dùng phối hợp tobramycin với các thuốc khác. Ở bệnh nhân bị suy thận, nên chỉnh liều tùy theo mức độ suy thận.

Tương hợp :

Tobramycin tương hợp với đa số các dịch truyền đường tĩnh mạch thông dụng hiện nay, nhưng không tương hợp với dung dịch heparin và có thể tương tác hóa học với b-lactam. Tobramycin tương kỵ với các dịch truyền có chứa alcohol, sargramostin và clyndamycin phosphate nếu được pha loãng trong dung dịch glucose để tiêm. Tobramycin tương kỵ về mặt vật lý với carbenicillin. Không được hòa lẫn với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm hay cùng một

đường truyền tĩnh mạch.

### QUÁ LIỀU

Nếu xảy ra quá liều hay phản ứng độc, tiến hành thăm phân máu hay phúc mạc để làm giảm nồng độ của thuốc trong huyết thanh.

## 517. TONICALCIUM

BOUCHARA

c/o TEDIS

Dung dịch uống dùng cho người lớn : hộp 20 ống thuốc 10 ml.

Dung dịch uống dùng cho trẻ em : hộp 20 ống thuốc 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống thuốc dùng cho người lớn	
DL-lysine ascorbate	500 mg
Calcium ascorbate	500 mg
tương ứng : Ca	47 mg
tương ứng : Acide ascorbique	700 mg
(Saccharose)	(3,5 g)

cho 1 ống thuốc dùng cho trẻ em	
DL-lysine ascorbate	250 mg
Calcium ascorbate	250 mg
tương ứng : Ca	23,5 mg
tương ứng : Acide ascorbique	350 mg
(Saccharose)	(1,75 g)

## **DƯỢC LỰC**

Chống suy nhược : cung cấp vitamine C, acide amine thiết yếu và calcium.

## **CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn tăng trưởng, rối loạn tạo xương.

Rối loạn tổng trạng : Nhược cơ, còi xương, chán ăn, mệt mỏi, lao lực thể chất và tinh thần, thời kỳ phục hồi bệnh.

Mang thai, cho con bú.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Sỏi calcium.

- Sỏi urate và oxalate.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường, cần lưu ý rằng thuốc có chứa saccharose (xem trong mục Thành phần).

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do thuốc có chứa calcium, trường hợp có phối hợp với tetracycline dạng uống, nên uống các thuốc này cách nhau ít nhất 3 giờ (vì có thể xảy ra tương tác khi hấp thu).

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Như với tất cả các trị liệu chống suy nhược, nên kê toa ngắn hạn.

Người lớn : mỗi lần uống 1 ống 10 ml, 2 hoặc 3 lần/ngày.

Trẻ em (từ 30 tháng đến 15 tuổi) : mỗi lần uống 1 ống 5 ml, 1 đến 3 lần/ngày.

Thuốc uống có mùi thơm dễ chịu, pha với 2 đến 3 lần thể tích nước, uống trước bữa ăn.

## **518. TOPLEXIL sirop**

XNLD RHÔNE POULENC RORER

[AVENTIS PHARMA]

xirô : chai 90 ml

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 muỗng café	
Oxomémazine	1,65 mg
Guaifénésine	33,3 mg

Tá dược : glycerol, acide citrique monohydrate, natri citrate, hương caramel tổng hợp, caramel (E150), dung dịch saccharose, nước tinh khiết vừa đủ.	
--	--

### **DƯỢC LỰC**

- Oxomémazine : kháng histamine H<sub>1</sub> thuộc nhóm phenothiazine, có tác dụng ức chế ho.
- Guaifénésine : sát trùng đường hô hấp.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các trường hợp ho khan và ho do kích thích nơi người lớn và trẻ em trên 1 tuổi, nhất là ho vào lúc chiều tối và ban đêm.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Dị ứng với các thành phần của thuốc và nhất là với kháng histamine.
- Có tiền sử mất bạch cầu hạt.
- Vài dạng bệnh tăng nhãn áp.
- Tiểu khó do bệnh tiền liệt tuyến hoặc do các bệnh khác.

Tương đối :

- Không dùng chung với sultopride.
- Trong 3 tháng đầu thai kỳ hay trong thời kỳ cho con bú.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

- Trường hợp ho có đàm cần phải để tự nhiên vì là yếu tố cơ bản bảo vệ phổi-phế quản.
- Trước khi kê toa thuốc chống ho, cần tìm nguyên nhân gây ho để có điều trị đặc hiệu.
- Nếu ho kháng với 1 loại thuốc ho dùng theo liều thông thường, không nên tăng liều mà cần khám lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Vì thuốc có thể gây buồn ngủ nên người lái xe và vận hành máy móc cần chú ý.
- Không dùng chung với các thức uống có rượu hay thuốc chứa cồn.
- Không phơi nắng hay tiếp xúc với tia cực tím trong thời gian điều trị.
- Người bệnh tiểu đường hay kiêng đường cần chú ý lượng đường saccharose trong thuốc (3,7 g đường trong 5 ml và 7,3 g trong 10 ml).

### **LÚC CÓ THAI**

Mặc dầu không có một tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận ở thú vật cũng như ở người, tuy nhiên tính vô hại của Toplexil chưa được xác nhận trên phụ nữ mang thai.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Với hàm lượng chứa trong Toplexil, oxomémazine không được tìm thấy trong sữa mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Liên quan đến oxomémazine :**

Không nên phối hợp :

- Alcohol : alcohol làm tăng tác dụng an thần của thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>, làm giảm sự tập trung do đó có thể gây nguy hiểm cho người lái xe cũng như đang vận hành máy móc. Tránh uống rượu cũng như các thuốc có chứa alcohol.

- Sultopride : nguy cơ phần lớn là rối loạn nhịp tâm thất, nhất là cơn loạn nhịp thất kịch phát.

Một số phối hợp cũng cần nên lưu ý :

- Thuốc hạ huyết áp : tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp thể đứng (hiệp đồng tác dụng). Đối với guanéthidine, xem phía trên.

- Atropine và các chất có tác động atropinic (thuốc chống trầm cảm nhóm imipramine, đa số các thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>, thuốc chống liệt rung kháng cholinergic, các thuốc chống co thắt có tác động atropinic, disopyramide) : phối hợp các tác dụng ngoại ý của nhóm atropine như gây bí tiểu, táo bón, khô miệng...

- Các thuốc khác gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương (dẫn xuất của morphine có tác dụng giảm đau và chống ho, đa số các thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>, barbiturate, benzodiazépine, các thuốc giải lo không thuộc họ benzodiazépine, clonidine và các thuốc cùng họ) : tăng trầm cảm có thể gây hậu quả nghiêm trọng, nhất là đối với người lái xe và vận hành máy móc.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Thuốc có thể gây ra ở một số người vài tác dụng phụ khó chịu. Trong trường hợp đó ngưng thuốc ngay và đến tham vấn bác sĩ :

- Buồn ngủ, ngầy ngật, nhất là lúc mới bắt đầu điều trị.

- Rối loạn trí nhớ hay tập trung, chóng mặt.

- Mất phối hợp chức năng vận động, run rẩy.

- Lẫn, ảo giác.

- Khô miệng, rối loạn thị giác, bí tiểu, táo bón, đánh trống ngực, giảm huyết áp động mạch.

- Phản ứng dị ứng : sẩn đỏ, chàm, ban đỏ, mề đay, phù Quincke, sốc phản vệ, dị ứng da do nắng.

- Suy giảm nặng bạch cầu trong máu.

- Suy giảm bất thường tiểu cầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và trẻ em trên 40 kg (hoặc 12 tuổi) : ngày 4 lần, mỗi lần 10 ml.

Trẻ em : liều lượng hàng ngày tùy trọng lượng cơ thể :

- Trẻ em dưới 8 tuổi : theo chỉ định của bác sĩ.

- Trẻ từ 25 đến 30 kg : 2 đến 3 lần/ngày, mỗi lần 10 ml.

- Trẻ từ 30 đến 40 kg : 3 đến 4 lần/ngày, mỗi lần 10 ml.

Nếu cần, liều dùng có thể lặp lại cách nhau ít nhất 4 giờ.

Việc điều trị chỉ nên ngắt ngày và chỉ giới hạn vào những lúc ho.

## QUÁ LIỀU

### Liên quan đến oxomémazine :

Dấu hiệu ở trẻ em : các dấu hiệu thường gặp nhất là hưng phấn với kích động, ảo giác, mất điều hòa, không phối hợp được động tác, múa vờn và co giật. Các dấu hiệu cuối chỉ xảy ra từng hồi ; run rẩy với động tác múa vờn có thể là các dấu hiệu tiền triệu. Đồng tử cố định và giãn ra, da mặt đỏ bừng và sốt cao là các dấu hiệu thường xảy ra khi ngộ độc atropine. Sau cùng có thể xảy ra hôn mê nặng với trụy tim mạch ; tử vong có thể xảy ra trong 2 đến 98 giờ.

Dấu hiệu ở người lớn : các triệu chứng xảy ra khác hơn : trầm cảm và hôn mê có thể xảy ra trước giai đoạn kích động và co giật. Hiếm khi xảy ra sốt và đỏ bừng ở mặt như ở trẻ em.

Điều trị : điều trị triệu chứng, có thể trợ hô hấp hoặc hô hấp nhân tạo, dùng thuốc chống co giật.

## 519. TORENTAL

HOECHST-MARION-ROUSSEL

[AVENTIS PHARMA]

Dung dịch tiêm để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg/5 ml : hộp 6 ống thuốc 5 ml.

Viên bao tác động kéo dài 400 mg : hộp 20 viên.

THÀNH PHẦN

Torental 100 mg/5 ml :

cho 1 ống	
Pentoxifylline	100 mg

Torental LP 400 mg :

cho 1 viên	
Pentoxifylline	400 mg

## DƯỢC LỰC

Pentoxifylline phục hồi khả năng thay đổi hình dạng cho hồng cầu đã bị suy giảm trong viêm động mạch, hỗ trợ cho chúng đi qua các mao mạch có đường kính nhỏ và do đó làm tăng sự tưới máu cho những mô bị thiếu máu.

Ở người, dưới ảnh hưởng của pentoxifylline, khả năng thay đổi hình dạng của hồng cầu tăng, có thể đo trực tiếp bằng cách lọc qua những lỗ có đường kính nhỏ hơn đường kính của hồng cầu



hay gián tiếp bằng cách khảo sát độ nhớt của máu toàn phần. Điều này đã được nghiên cứu ở người khoẻ mạnh và ở bệnh nhân bị suy tuần hoàn ngoại biên.

Như vậy, pentoxifylline chống lại sự giảm khả năng thay đổi hình dạng của hồng cầu, một rối loạn sinh lý bệnh mà vai trò đã được chứng minh trong nhiều quá trình bệnh lý (đặc biệt là trong các bệnh động mạch chi dưới).

Kết quả là hồng cầu có đường kính từ 7 đến 8 microns có thể đi qua dễ dàng các mao mạch có đường kính từ 3 đến 5 microns. Vi tuần hoàn được cải thiện mà không làm tăng lưu lượng tại các vùng bình thường, không lợi cho các vùng bị thiếu máu.

- Pentoxifylline làm giảm nồng độ fibrinogène trong máu nhưng vẫn còn trong giới hạn bình thường ; theo sự hiểu biết cho đến nay, không thể gán một ý nghĩa lâm sàng cho hiện tượng giảm không đáng kể này.

- Thêm nữa, in vitro, pentoxifylline chống lại tác dụng của Interleukine 1 và Tumor Necrosis Factor trên bạch cầu đa nhân trung tính, gồm làm chậm sự di chuyển, tăng độ gắn dính và phóng thích quá mức ion superoxyd và hydrogen peroxyd. Lợi ích lâm sàng của các kết quả thí nghiệm này phải được xác định bởi những công trình bổ sung.

- Pentoxifylline cũng có tác dụng làm dẫn cơ trơn thành mạch máu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Pentoxifylline không gắn vào các protéine huyết tương. Nó được chuyển hóa mạnh. 7 chất chuyển hóa đã được xác định trong đó một số có hoạt tính. Những biến đổi sinh hóa xảy ra chủ yếu trên chuỗi hexyle bên.

Thuốc được thải chủ yếu trong nước tiểu (trên 95% sau 24 giờ) và dưới dạng chuyển hóa. Thời gian bán hủy khoảng 1 giờ. Các sản phẩm chuyển hóa có thể tích tụ trong suy thận nặng.

Ở người lớn tuổi, vận tốc thải chậm hơn là ở người trẻ.

Torental LP 400 mg được bào chế dưới dạng viên bao giải phóng hoạt chất chậm. Sinh khả dụng gần 100%. Nồng độ tối đa trong máu đạt được khoảng 2 đến 3 giờ sau khi uống thuốc, 2 giờ tiếp theo nồng độ giảm còn phân nửa và duy trì ổn định trong vòng 13 giờ sau khi uống thuốc. Uống thuốc 2 lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối, đủ để duy trì hiệu lực của thuốc trong vòng 1 ngày đêm.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh tắc động mạch ngoại vi do xơ cứng động mạch hoặc tiểu đường (đau cách hồi, đau lúc nghỉ).

- Tổn thương thuộc dinh dưỡng (loét và hoại thư chân).

- Bệnh lý mạch máu não.

- Rối loạn tuần hoàn ở mắt do thoái hóa mạch máu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Tăng cảm với pentoxifylline, các methylxanthines khác hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Xuất huyết nặng.

- Xuất huyết võng mạc lan rộng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không nên dùng cho trẻ em, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

- Phải theo dõi cẩn thận khi dùng cho bệnh nhân loạn nhịp tim nặng, nhồi máu cơ tim, huyết áp thấp, suy thận, suy gan nặng, dễ xuất huyết (đang dùng thuốc kháng đông hay có rối loạn đông máu).

- Đối với dạng tiêm : phải cẩn thận theo dõi ở bệnh nhân đặc biệt có nguy cơ hạ huyết áp (bệnh mạch vành nặng hay hẹp mạch máu nuôi não).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

**Lúc có thai** : thử nghiệm trên súc vật không cho thấy tác dụng gây quái thai. Với người, không rõ nguy cơ vì thiếu dữ liệu chính xác. Không nên dùng trong thời gian mang thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của insulin và các thuốc hạ đường huyết uống.

- Có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ áp và các thuốc có tiềm năng hạ áp.

- Có thể làm giảm nồng độ theophylline trong huyết thanh.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Đặc biệt khi dùng liều cao hay truyền tĩnh mạch quá nhanh, các triệu chứng sau đây có thể xảy ra : thường gặp : nóng bừng mặt, tức bụng, đầy bụng, buồn nôn, nôn hay tiêu chảy ; thỉnh thoảng : nhịp tim bất thường (thí dụ nhịp tim nhanh).

- Da : thỉnh thoảng có ngứa, đỏ da và nổi mề đay.

- Hệ thần kinh trung ương : thỉnh thoảng có chóng mặt, nhức đầu, bứt rứt và rối loạn giấc ngủ.

- Phản vệ : trong vài trường hợp riêng lẻ, phản ứng phản vệ hay giống phản vệ thí dụ như phù mạch - thần kinh, có thắt phế quản và đôi khi sốc. Ngay khi vừa xuất hiện một triệu chứng phản vệ hay giống phản vệ, phải lập tức ngưng ngay pentoxifylline và báo bác sĩ.

- Gan : trong vài trường hợp riêng lẻ, ứ mật trong gan và tăng men transaminase.

- Tim mạch : hiếm, đau thắt ngực, hạ huyết áp và đặc biệt ở bệnh nhân dễ xuất huyết, có thể xuất huyết.

- Huyết học : trong vài trường hợp riêng lẻ, giảm tiểu cầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều và đường dùng tùy thuộc loại và mức độ nặng của rối loạn tuần hoàn và dung nạp của bệnh nhân.

Thuốc viên :

Liều thông thường là 400 mg x 2-3 lần/ngày hay 600 mg x 2 lần/ngày. Nuốt nguyên viên thuốc giữa hoặc ngay sau bữa ăn với nửa ly nước.

Thuốc tiêm :

- Pha thuốc vào trong một dung dịch thích hợp để truyền tĩnh mạch. Truyền chậm 100 mg pentoxifylline trong ít nhất 60 phút.

- Bệnh tắc động mạch ngoại vi giai đoạn II (đau cách hời) và rối loạn tuần hoàn mắt : 100-600 mg x truyền tĩnh mạch 1-2 lần/ngày. Nếu dùng phối hợp với thuốc viên pentoxifylline, tổng liều cho cả hai dạng thuốc là 1200 mg/ngày.
- Bệnh tắc động mạch ngoại vi giai đoạn III và IV : 1200 mg/ngày hoặc truyền liên tục 24 giờ hoặc chia ra 2 lần mỗi lần 600 mg truyền trong ít nhất 6 giờ.
- Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinine  $\leq$  30 ml/phút) : giảm 30-50% liều.
- Bệnh nhân suy gan nặng : giảm liều tùy theo dung nạp của bệnh nhân.
- Bệnh nhân có huyết áp thấp hay dễ bị hạ huyết áp (bệnh mạch vành nặng, hẹp mạch máu nuôi não) : khởi đầu bằng liều thấp và tăng dần dần.

### QUÁ LIỀU

Triệu chứng :

- Các triệu chứng đầu tiên của quá liều cấp pentoxifylline là buồn nôn, chóng mặt, tim đập nhanh hay hạ huyết áp.
- Sau đó có thể sốt, kích động, nóng bừng mặt, hôn mê, mất phản xạ, co giật và ói nâu (xuất huyết tiêu hóa).

Điều trị :

Không có thuốc giải độc. Nếu mới uống thuốc, rửa bao tử và cho than hoạt. Dùng các biện pháp trị liệu tổng quát và đặc hiệu tích cực để điều trị quá liều cấp và phòng ngừa biến chứng.

## 520. TOT'HEMA

INNOTECH

c/o ZUELLIG

dung dịch uống : ống 10 ml, hộp 20 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Gluconate ferreux tính theo Fe	50 mg
Manganèse gluconate tính theo Mn	1,33 mg

Cuivre gluconate tính theo Cu	0,70 mg
(Saccharose)	
(Glucose)	

### **DƯỢC LỰC**

Cung cấp chất sắt dưới dạng muối ferreux (50 mg nguyên tố sắt cho mỗi ống thuốc).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Muối ferreux thường được hấp thu yếu (10-20% liều uống vào). Sự hấp thu này tăng lên khi mà nguồn dự trữ chất sắt trong cơ thể giảm.

Quá trình hấp thu diễn ra phần lớn ở tá tràng và phần gần hồi tràng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị thiếu máu thiếu sắt.

Dự phòng thiếu chất sắt ở phụ nữ có thai, trẻ còn bú sinh thiếu tháng, trẻ sinh đôi hoặc có mẹ bị thiếu chất sắt, khi nguồn cung cấp chất sắt từ thức ăn không đủ đảm bảo cung cấp chất sắt.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá tải chất sắt, đặc biệt là trong thiếu máu thông thường hoặc tăng chất sắt trong máu như trong bệnh thiếu máu vùng biển (bệnh Thalassémie), thiếu máu do suy tủy.

### **CHÚ Ý DÙNG**

- Dùng thuốc không có hiệu quả trường hợp giảm chất sắt trong máu có phối hợp với hội chứng viêm.
- Trong chùng mực có thể, nên phối hợp điều trị bổ sung chất sắt với điều trị nguồn gốc bệnh.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Uống nhiều trà sẽ giảm hấp thu chất sắt.
- Trường hợp bệnh nhân đang theo chế độ ăn kiêng hydrate carbone, cần lưu ý rằng mỗi ống thuốc có chứa 3 g saccharose.
- Để tránh khả năng răng bị nhuộm đen (sẽ tự khỏi sau đó), tránh ngậm lâu dung dịch thuốc trong miệng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Sắt (dạng muối ; đường tiêm) : xỉu, thậm chí sốc do giải phóng nhanh sắt từ dạng phức hợp và do bão hòa sidérophiline.

Thận trọng khi phối hợp :

- Ciprofloxacin : giảm sinh khả dụng của ciprofloxacin do tạo chelate và do một tác dụng không chuyên biệt trên khả năng hấp thu của ống tiêu hóa. Dùng các thuốc này cách xa nhau

(trên 2 giờ nếu có thể).

- Cycline (đường uống) : giảm hấp thu của cycline ở đường tiêu hóa (do hình thành phức chất). Dùng các thuốc này cách xa nhau (2 giờ chẳng hạn).

- Muối, oxyde, hydroxyde của Mg, Al và Ca (phủ niêm mạc dạ dày-ruột) : giảm hấp thu đường tiêu hóa của muối sắt. Dùng các thuốc này cách xa nhau (2 giờ chẳng hạn).

- Diphosphonate (đường uống) : giảm hấp thu các diphosphonate. Dùng các thuốc này cách xa nhau (2 giờ chẳng hạn).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Rối loạn tiêu hóa : buồn nôn, nóng rát dạ dày, táo bón hoặc tiêu chảy.

Phân có màu đen là bình thường.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Pha loãng ống thuốc trong nước (có đường hoặc không), uống trước các bữa ăn, chia làm nhiều lần trong ngày.

Điều trị :

- Người lớn : 100 đến 200 mg Fe/ngày.

- Trẻ em/Trẻ nhũ nhi : 5 đến 10 mg Fe/kg/ngày.

Dự phòng :

- Phụ nữ mang thai : 50 mg Fe/ngày, trong 2 quý sau của thai kỳ (hoặc từ tháng thứ tư).

Thời gian điều trị :

Thời gian điều trị phải đủ để điều chỉnh sự thiếu máu và hồi phục lại nguồn dự trữ chất sắt, ở người lớn là 600 mg ở phụ nữ và 1200 mg ở nam giới.

Thiếu máu thiếu sắt : 3 đến 6 tháng tùy theo mức độ hao hụt nguồn dự trữ, có thể lâu hơn nếu nguyên nhân gây thiếu máu không được kiểm soát.

### **QUÁ LIỀU**

Sau khi uống một lượng lớn thuốc, những trường hợp quá liều muối sắt đã được ghi nhận, đặc biệt ở trẻ dưới 2 tuổi : các triệu chứng bao gồm bị kích ứng và hoại tử dạ dày-ruột, đa số trường hợp có kèm theo nôn, mửa và tình trạng sốc.

Cần điều trị càng sớm càng tốt, tiến hành rửa dạ dày với dung dịch natri bicarbonate 1%.

Sử dụng các chất tạo phức chelate rất có hiệu quả, nhất là khi dùng déféroxamine, chủ yếu khi nồng độ chất sắt trong máu trên 5 mg/ml. Tình trạng sốc, mất nước và bất thường acide-base được điều trị bằng các phương pháp cổ điển.

## **521. TOZAAR**

## TORRENT

Viên nén 25 mg : vỉ 10 viên.

Viên nén 50 mg : vỉ 10 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Losartan potassium	25 mg

cho 1 viên	
Losartan potassium	50 mg

### DƯỢC LỰC

Losartan (Losartan potassium) là thuốc hàng đầu của nhóm thuốc mới dạng uống có tác động đối kháng chuyên biệt thụ thể angiotensin II (type AT1), được chỉ định trong điều trị tăng huyết áp.

Losartan là thuốc hàng đầu trong nhóm thuốc mới trị tăng huyết áp, là chất đối kháng chuyên biệt thụ thể angiotensin II (type AT1). Angiotensin II là chất có hiệu lực gây co mạch và là hormone có hoạt tính nguyên phát của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, đóng vai trò chính trong sinh lý bệnh của tăng huyết áp. Tác động ổn định nội môi tim mạch của angiotensin II được thể hiện thông qua thụ thể AT1. Losartan là một hoạt chất tổng hợp có hiệu lực, dạng uống, gắn kết có chọn lọc với các thụ thể AT1. Trên in vitro và in vivo, cả losartan và chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của nó (E-3174) ngăn chặn tất cả các tác động về mặt sinh lý có liên quan đến angiotensin II, bao gồm tác động gây co mạch, giữ muối-nước và kích thích giao cảm. Điều này dẫn đến giảm huyết áp. Losartan không có tác động đối kháng và không gắn kết hay chẹn các thụ thể của các hormone khác hay các kênh ion quan trọng trong sự điều hòa tim mạch.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống thuốc, losartan được hấp thu tốt và chịu sự chuyển hóa khi qua gan lần đầu ; sinh khả dụng toàn thân xấp xỉ 33%. Khoảng 14% của liều uống của losartan được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, E-3174. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của losartan đạt được sau 1 giờ và của chất chuyển hóa E-3174 là 3-4 giờ. Trong khi nồng độ tối đa trong huyết tương của E-3174 cao khoảng gấp đôi so với của losartan, diện tích dưới đường cong (AUC) của chất chuyển hóa cũng cao gấp 4-8 lần như của losartan. Cả losartan và chất chuyển hóa gắn kết cao với protein huyết tương, chủ yếu là albumin, với tỉ lệ tự do trong huyết tương đối với từng

chất là 1,3% và 0,2%. Gắn kết với protein huyết tương hằng định với mọi nồng độ của thuốc trong máu khi dùng liều khuyến cáo. Khi losartan được dùng đường uống, có khoảng 4% liều dùng được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng không đổi và khoảng 6% dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính. Losartan và các chất chuyển hóa của nó cũng được chuyển hóa đáng kể qua mật. Losartan cũng được ghi nhận có hiệu quả tốt trên huyết động ở bệnh nhân bị suy tim. Giảm áp lực mao mạch phổi bất và giảm nhịp tim cũng được ghi nhận ở bệnh nhân suy tim dùng losartan.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa, dùng đơn hay phối hợp với một thuốc trị tăng huyết áp khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc. Losartan cũng chống chỉ định cho phụ nữ có thai, và nếu phát hiện có thai phải ngưng losartan lập tức.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giảm thể tích nội mạch :

Bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch (như khi dùng thuốc lợi tiểu liều cao), có thể xảy ra triệu chứng tụt huyết áp. Trường hợp này cần được điều chỉnh ưu tiên trước khi bắt đầu dùng losartan, hay dùng losartan khởi đầu với liều thấp.

Suy gan :

Các dữ liệu về dược động học cho thấy nồng độ của losartan trong huyết tương tăng đáng kể khi dùng cho ở bệnh nhân bị xơ gan. Nên cân nhắc dùng liều thấp ở bệnh nhân có tiền sử bị suy gan.

Hẹp động mạch thận :

Các thuốc khác có tác động lên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có thể làm tăng urê máu và creatinine huyết thanh ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận ở hai bên hay hẹp động mạch thận ở bệnh nhân chỉ có một thận còn hoạt động. Trong khi chờ xác nhận, điều này cũng có thể xảy ra đối với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Mặc dầu kinh nghiệm dùng losartan trên phụ nữ có thai còn hạn chế, các thử nghiệm trên động vật với losartan đã cho thấy thuốc này làm tổn thương và chết phôi và thú con mới sinh, cơ chế được hiểu là do tác động của thuốc trên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Ở người, sự tưới máu đến thận của bào thai, độc lập với sự phát triển của hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, bắt đầu trong 3 tháng thứ nhì. Nếu dùng thuốc trong 3 tháng thứ nhì và 3 tháng cuối của thai kỳ, thuốc gây tác động trực tiếp lên hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, có thể làm tổn thương và thậm chí làm chết bào thai trong tiến trình phát triển của bào thai. Losartan chống chỉ định dùng trong thai kỳ, và nếu phát hiện có thai trong khi đang điều trị, phải ngưng losartan ngay lập tức. Hiện chưa biết losartan có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do thuốc có thể gây những tác dụng bất lợi cho trẻ bú mẹ, nên cân nhắc hoặc ngưng

thuốc hay ngưng cho con bú mẹ dựa trên tầm quan trọng của việc điều trị cho người mẹ. Tính an toàn và hiệu lực của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác nhận.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không có tương tác thuốc nào đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận với losartan. Các chất thuốc được khảo sát trong các thử nghiệm lâm sàng về dược động bao gồm hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine và phenobarbitone.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng phụ của losartan thường nhẹ và thoáng qua và không cần phải ngưng thuốc. Toàn bộ các tác dụng phụ được ghi nhận với losartan cũng tương đương với của placebo. Trong những nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát khi điều trị bệnh tăng huyết áp vô căn, triệu chứng chóng mặt là tác dụng phụ duy nhất có liên quan đến thuốc với tần suất xảy ra ở nhóm dùng losartan cao hơn khi đối chiếu với placebo (1% hay hơn). Phát ban hãn hữu cũng được báo cáo, mặc dầu tần suất thấp hơn so với nhóm dùng placebo trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát. Ngược lại với các thuốc ức chế men chuyển, losartan không gây tích tụ bradikinin và do đó tác dụng phụ gây ho của losartan thấp hơn đáng kể so với các thuốc ức chế men chuyển khác và không cao hơn khi so sánh với placebo trong một số nghiên cứu lâm sàng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khởi đầu và liều duy trì của losartan là 25 mg hay 50 mg, ngày 1 lần ở đa số bệnh nhân, trong bữa ăn hay xa bữa ăn. Hiệu lực hạ áp tối đa đạt được sau khi khởi đầu điều trị từ 3 đến 6 tuần. Một số bệnh nhân có thể phải cần đến liều cao 100 mg, ngày 1 lần.

Người già :

- Dưới 75 tuổi : không cần phải chỉnh liều khởi đầu.
- Trên 75 tuổi : hiện nay kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở nhóm tuổi này ; nên dùng liều khởi đầu thấp hơn 25 mg, ngày 1 lần.

Suy thận :

Không cần phải chỉnh liều khởi đầu ở bệnh nhân bị suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 20-50 ml/phút). Bệnh nhân bị suy thận từ vừa đến nặng (thanh thải creatinine < 20 ml/phút) hay bệnh nhân chạy thận nhân tạo, nên dùng liều khởi đầu thấp hơn 25 mg, ngày 1 lần.

Giảm thể tích nội mạch :

Ở bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch (như khi dùng thuốc lợi tiểu liều cao), có thể xảy ra triệu chứng tụt huyết áp. Trường hợp này cần được điều chỉnh ưu tiên trước khi bắt đầu dùng losartan, hay dùng losartan khởi đầu với liều thấp.

### **QUÁ LIỀU**

Các số liệu về quá liều ở người còn hạn chế, các biểu hiện thường là gây hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Có thể làm chậm nhịp tim bằng cách kích thích phó giao cảm (phế vị). Nếu bị hạ huyết áp, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ. Không thể loại losartan cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là E-3174 bằng cách thẩm phân máu.



## 522. TRACRIUM

GLAXOWELLCOME

thuốc tiêm 2,5 ml : hộp 5 ống - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Atracurium besylate	10 mg

### TÍNH CHẤT

Tracrium bị bất hoạt bởi sự đào thải Hofmann, một quá trình không enzyme xảy ra ở pH và nhiệt độ sinh lý, và bởi sự thủy phân ester do các men esterase không đặc hiệu.

Sự kết thúc tác động ức chế thần kinh cơ của Tracrium không phụ thuộc vào sự chuyển hóa hay đào thải ở gan hay thận. Do đó, thời gian tác động hầu như không bị ảnh hưởng khi chức năng của thận, gan hay hệ tuần hoàn bị suy giảm.

Các thí nghiệm với huyết tương của những bệnh nhân có nồng độ pseudocholinesterase thấp cho thấy rằng quá trình ức hoạt của Tracrium vẫn xúc tiến không bị ảnh hưởng.

Tracrium không có tác dụng trực tiếp trên nhãn áp và do đó thích hợp cho việc sử dụng trong phẫu thuật nhãn khoa.

Sự thay đổi pH máu và thân nhiệt của bệnh nhân trong giới hạn sinh lý không ảnh hưởng đáng kể thời gian tác động của Tracrium.

**Tính đột biến** : Atracurium được khảo sát trong ba thí nghiệm về tính đột biến thực hiện trong thời gian ngắn. Hoạt chất không gây đột biến trong thí nghiệm in vitro ở Ames salmonella với nồng độ tối đa đến 1000 mg/đĩa hoặc thử nghiệm in vivo ở tủy xương chuột cống với liều đến mức có thể gây ức chế thần kinh cơ. Trong thí nghiệm thứ hai in vitro là thử nghiệm u lympho ở chuột nhắt, không quan sát được tính đột biến với liều đến 60 mg/ml - với nồng độ này có thể diệt đến 50% tế bào được xử lý, tuy nhiên hợp chất cũng gây đột biến vừa phải ở nồng độ 80 mg/ml khi không có tác nhân chuyển hóa và gây đột biến yếu ở nồng độ rất cao (1200 mg/ml) khi thêm vào các men chuyển hóa. Ở cả hai nồng độ này, trên 80% tế bào bị tiêu diệt.

Đứng về mặt bản chất sự tiếp xúc của atracurium ở người, có thể không cần quan tâm đến nguy cơ gây đột biến cho bệnh nhân chịu giãn cơ trong phẫu thuật bằng Tracrium.

**Tính gây ung thư** : Các nghiên cứu về tính chất gây ung thư chưa được thực hiện.

**Tính sinh quái thai** : Các nghiên cứu trên thú vật đã chứng minh rằng Tracrium không gây tác dụng đáng kể trên sự phát triển của phôi.

**Khả năng sinh sản :** Các nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng sinh sản chưa được thực hiện.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tracrium là một tác nhân ức chế thần kinh cơ cạnh tranh không khử cực có tính chọn lọc cao được sử dụng như một thuốc hỗ trợ gây mê tổng quát để thực hiện việc đặt nội khí quản và làm giãn cơ vân trong quá trình phẫu thuật hay thở máy.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng Tracrium cho bệnh nhân đã biết có quá mẫn dị ứng với thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giống như các tác nhân ức chế thần kinh cơ khác, Tracrium gây liệt cơ hô hấp cũng như các cơ vân khác nhưng không có ảnh hưởng lên tri giác. Chỉ nên dùng Tracrium trong gây mê toàn bộ khi có sự giám sát chặt chẽ của một chuyên viên gây mê cùng với đầy đủ phương tiện dùng cho việc đặt ống nội khí quản và máy giúp thở.

Giống như những thuốc ức chế thần kinh cơ khác, có khả năng phóng thích histamine ở những bệnh nhân nhạy cảm trong quá trình sử dụng Tracrium. Nên cẩn thận khi dùng Tracrium cho bệnh nhân có tiền sử cho thấy có quá mẫn gia tăng với tác dụng của histamine.

Tracrium không có tác dụng ức chế hạch hay thần kinh phế vị khi dùng liều lượng theo khuyến cáo. Do đó, Tracrium không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng trên nhịp tim khi dùng liều khuyến cáo và không có tác dụng chống tim chậm gây ra do nhiều tác nhân gây mê hay do kích thích thần kinh phế vị trong quá trình phẫu thuật. Giống như những tác nhân ức chế thần kinh cơ không khử cực khác, gia tăng nhạy cảm với atracurium có thể gặp ở những bệnh nhân bị nhược cơ, những bệnh về thần kinh cơ khác và rối loạn điện giải trầm trọng.

Nên tiêm chậm Tracrium trong khoảng thời gian là 60 giây cho bệnh nhân có thể nhạy cảm bất thường với hạ huyết áp động mạch, ví dụ ở những người bị giảm thể tích máu.

Các nghiên cứu trên chứng sốt cao ác tính ở thú vật nhạy cảm (lợn) và các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân nhạy cảm với sốt cao ác tính cho thấy rằng Tracrium không làm bùng phát triệu chứng này.

Giống như những tác nhân ức chế thần kinh cơ không khử cực khác, sự đề kháng có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị phỏng. Những bệnh nhân này có thể cần tăng liều tùy vào thời gian tính từ lúc bị bỏng và mức độ lan rộng của vết bỏng.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Giống như những tác nhân ức chế thần kinh cơ khác, chỉ nên dùng Tracrium khi lợi ích cho người mẹ cao hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra cho thai nhi.

Tracrium thích hợp để duy trì sự giãn cơ trong quá trình phẫu thuật cesar do thuốc không đi qua nhau thai với lượng có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng liều khuyến cáo.

Không biết được Tracrium có tiết qua sữa hay không.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Sự ức chế thần kinh cơ tạo ra do Tracrium có thể gia tăng khi dùng đồng thời với thuốc gây mê

bay hơi, như halothane, isoflurane và enflurane.

Giống như tất cả các thuốc ức chế thần kinh cơ không khử cực, độ sâu và/hoặc thời gian ức chế thần kinh cơ có thể tăng do tương tác với các thuốc sau :

Các kháng sinh, trong đó có aminoglycoside, polymyxine, spectinomycine, tetracycline, lincomycine và clindamycine.

Các thuốc chống loạn nhịp : Propranolol, các thuốc ức chế kênh calcium, lignocaine, procainamide và quinidine.

Các thuốc lợi tiểu : Furosemide và có thể là mannitol, thiazide và acetazolamide.

Magnesium sulfate.

Ketamine.

Muối lithium.

Các thuốc ức chế hạch : Trimetaphan, hexamethonium.

Đôi khi, một vài loại thuốc có thể làm nặng thêm hay làm lộ ra chứng nhược cơ năng tiềm ẩn hay thực sự gây ra hội chứng nhược cơ ; gia tăng nhạy cảm với Tracrium có thể là hậu quả của các thay đổi trên. Các thuốc này bao gồm nhiều loại kháng sinh khác nhau, các thuốc ức chế beta (propranolol, oxprenolol), các thuốc chống loạn nhịp (procainamide, quinidine), các thuốc viêm khớp (chloroquine, D-penicillamine), trimetaphan, chlorpromazine, steroide, phenytoine và lithium.

Thời điểm khởi phát của ức chế thần kinh cơ không khử cực có thể kéo dài và thời gian tác dụng ngắn đi ở những bệnh nhân đang điều trị thuốc chống co giật mãn tính.

Sự kết hợp các thuốc ức chế thần kinh cơ không khử cực và Tracrium có thể gây ức chế thần kinh cơ quá mức mong đợi so với khi dùng một liều Tracrium tương đương. Tác dụng hiệp đồng có thể thay đổi khi kết hợp các thuốc khác nhau.

Không nên dùng một thuốc làm giãn cơ khử cực, như suxamethonium chloride để làm kéo dài tác dụng ức chế thần kinh cơ của một thuốc không khử cực như atracurium do có thể xảy ra sự ức chế phức tạp và kéo dài khó hóa giải với các thuốc kháng cholinesterase.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý khi sử dụng Tracrium được báo cáo gồm có đỏ bừng mặt, hạ huyết áp nhẹ thoáng qua hay co thắt phế quản được quy cho sự phóng thích histamine. Rất hiếm khi có phản ứng dạng phản vệ được báo cáo trên bệnh nhân dùng Tracrium kết hợp với một hay nhiều thuốc gây mê.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng tiêm ở người lớn : Tracrium được sử dụng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Khoảng liều dùng cho người lớn : 0,3-0,6 mg/kg (tùy theo thời gian ức chế toàn bộ cần thiết) và sẽ gây giãn cơ trong 15-35 phút.

Đặt nội khí quản thường có thể tiến hành 90 giây sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5-0,6 mg/kg.

Khi cần thiết, sự ức chế hoàn toàn có thể duy trì khi bổ sung liều 0,1-0,2 mg/kg. Dùng các liều

duy trì liên tiếp không làm tích tụ tác động ức chế thần kinh cơ.

Hồi phục tự phát vào cuối giai đoạn ức chế xảy ra khoảng 35 phút tính theo sự phục hồi cơ cơ đến 95% chức năng thần kinh cơ bình thường.

Sự ức chế thần kinh cơ do Tracrium có thể được nhanh chóng hóa giải với liều chuẩn các thuốc kháng cholinesterase, như neostigmine và endrophonium, với atropin kèm theo hay sử dụng sẵn trước, mà không gây tái giãn cơ.

Dùng tiêm truyền ở người lớn : Sau khi tiêm nhanh khởi đầu một lượng 0,3-0,6 mg/kg/giờ, Tracrium có thể dùng duy trì sự ức chế thần kinh cơ trong quá trình phẫu thuật kéo dài bằng cách tiêm truyền liên tục với tốc độ 0,3-0,6mg/kg/giờ.

Tracrium có thể dùng tiêm truyền trong phẫu thuật bắc cầu tim phổi với tốc độ tiêm truyền được khuyến cáo. Sự hạ thấp thân nhiệt đến nhiệt độ 25-26°C làm giảm tốc độ bất hoạt của atracurium, do đó sự ức chế thần kinh cơ toàn phần có thể được duy trì với tốc độ vào khoảng một nửa tốc độ tiêm truyền ban đầu khi hạ thân nhiệt.

Tracrium thích hợp với các dung dịch tiêm truyền sau trong khoảng thời gian sử dụng nêu ở bảng dưới đây :

Dung dịch tiêm truyền	Khoảng thời gian ổn định
Dịch truyền tĩnh mạch Sodium chloride BP (0,9% khối lượng/thể tích)	24
Dịch truyền Glucose BP (5% khối lượng/ thể tích)	8
Dung dịch Ringer USP	8
Dung dịch sodium chloride(0,18% khối lượng/thể tích) và Glucose (4% khối lượng/thể tích) BP	8
Dung dịch hỗn hợp Sodium Lactate BP (dịch truyền Harmann)	4

Khi pha loãng với những dịch truyền này để được một dung dịch atracurium besylate có nồng độ 0,5 mg/ml hay cao hơn, dung dịch thu được bền vững dưới ánh sáng ban ngày trong khoảng thời gian nói trên ở nhiệt độ cho đến 30°C.

Sử dụng cho trẻ em : Liều lượng ở trẻ em trên 1 tháng tuổi cũng giống như liều cho người lớn tính theo trọng lượng cơ thể.

Sử dụng cho người già : Tracrium có thể sử dụng ở liều chuẩn cho bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên nên dùng liều khởi đầu thấp nhất trong khoảng liều sử dụng và tiêm thật chậm.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan : Tracrium có thể được sử dụng ở liều chuẩn

ở tất cả các mức độ suy thận hoặc suy gan, kể cả ở giai đoạn cuối.

Sử dụng cho bệnh nhân tim mạch : Ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nặng trên lâm sàng, nên tiêm liều Tracrium khởi đầu trong 60 giây.

Theo dõi : Thường cũng giống như các tác nhân ức chế thần kinh cơ, nên theo dõi chức năng thần kinh cơ trong suốt quá trình sử dụng Tracrium để chỉnh liều riêng cho từng người.

**Thận trọng trong sử dụng :** Tracrium bị ức hoạt ở môi trường pH cao và do đó không nên trộn trong cùng một ống tiêm với thiopentone hay bất kỳ các chất kiềm hóa. Khi chọn tiêm qua tĩnh mạch nhỏ, nên đẩy Tracrium vào sâu trong tĩnh mạch bằng cách bơm thêm nước muối sinh lý. Khi các thuốc gây mê khác được dùng qua một kim luồn hay canule cùng với Tracrium, mỗi loại thuốc nên được bơm sâu vào tĩnh mạch với một lượng nước muối sinh lý.

### **QUÁ LIỀU**

**Triệu chứng :** Liệt cơ kéo dài và các hậu quả của nó là dấu hiệu chủ yếu của việc quá liều.

**Điều trị :** Cần duy trì đường thở cùng với giúp thở áp lực dương cho đến khi có thể tự thở được. Cần thiết cho an thần hoàn toàn do tri giác không bị ảnh hưởng. Có thể làm hồi phục nhanh hơn khi dùng các thuốc kháng cholinesterase sau đó dùng thêm atropine hay glycopyrrolate, khi có dấu hiệu hồi phục.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ trong khoảng 2-8°C. Tránh ánh sáng. Không làm đông lạnh thuốc.

Có thể để thuốc trong một thời gian ngắn ở nhiệt độ cho đến 30°C nhưng chỉ trong trường hợp vận chuyển hay bảo quản tạm thời trong phòng lạnh. Ước lượng khoảng 8% dược tính bị mất đi nếu tồn trữ Tracrium ở 30°C trong vòng một tháng.

Nên loại bỏ Tracrium không sử dụng sau khi mở ống.

## **523. TRANSAMIN**

DAIICHI

c/o PHU THO PHARMA

c/o CT TNHH DP THIÊN THẢO

Viên nang 250 mg : hộp 100 viên.

Viên nén 500 mg : hộp 100 viên.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch 5% : hộp 10 ống thuốc 5 ml.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch 10% (Transamin S) : hộp 10 ống thuốc 2,5 ml, hộp 10 ống thuốc 10 ml

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Acide tranexamique	250 mg
--------------------	--------

cho 1 viên	
Acide tranexamique	500 mg

cho 1 ống thuốc 5 ml dung dịch 5%	
Acide tranexamique	250 mg

cho 1 ống thuốc 2,5 ml Transamin S	
Acide tranexamique	250 mg

cho 1 ống thuốc 10 ml Transamin S	
Acide tranexamique	1000 mg

### **DƯỢC LỰC**

Transamin có hoạt chất là Trans-4-aminomethyl-cyclohexan carboxylique acide (Acide tranexamique) là một chất tổng hợp có hoạt lực mạnh với các đặc tính như sau :

- Hoạt tính chống plasmine tiềm ẩn : Transamine ức chế đặc hiệu các tác dụng của chất kích hoạt plasminogène và plasmine là những chất có tác dụng tiêu fibrine.
- Tác dụng cầm máu : Transamine có tác dụng cầm máu rất tốt qua cơ chế ngăn ngừa sự tiêu fibrine, sự giảm chức năng tiểu cầu, khả năng vỡ thành mạch và sự phân hủy các yếu tố đông máu.
- Hoạt tính kháng viêm và chống dị ứng cao : Transamin ức chế plasmine tạo ra các kinine và peptide hoạt tính là các chất gây sang thương dị ứng và viêm. Người ta cũng chứng minh rằng Transamin làm giảm tính thấm thành mạch và hiện tượng phù do các tác nhân gây viêm như carragenine và bradykinine.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

- dùng đường uống, thuốc được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 đến 3 giờ

và giảm sau 6 giờ.

- dùng đường tiêm tĩnh mạch, thuốc đạt nồng độ tối đa trong vòng nửa giờ và giảm sau 6 giờ.  
Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có thời gian bán hủy khoảng 2 giờ.

Phân phối :

- đến tất cả các mô,
- đến dịch não tủy, với thời gian chậm hơn.

Thể tích phân phối là 33% khối lượng cơ thể.

Đào thải :

- thời gian bán hủy đào thải khoảng 1 giờ,
- 90% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong 24 giờ đầu (được bài tiết ở cầu thận và không có sự tái hấp thu ở ống thận).

Thuốc được đào thải trong nước tiểu dưới dạng vẫn giữ nguyên hoạt tính.

### **CHỈ ĐỊNH**

Khuynh hướng xuất huyết do tăng sự tiêu sợi fibrine toàn thân :

- bệnh bạch cầu, thiếu máu bất sản, ban xuất huyết,
- xuất huyết bất thường trong và sau khi phẫu thuật.

Xuất huyết bất thường do tăng sự tiêu sợi fibrine tại chỗ :

- xuất huyết ở phổi, chảy máu mũi,
- xuất huyết đường sinh dục, xuất huyết ở thận,
- xuất huyết bất thường trong và sau khi phẫu thuật phi đại tuyến tiền liệt.

Các triệu chứng như ban đỏ, sưng ngứa trong các bệnh sau :

- eczéma và các triệu chứng tương tự, nổi mề đay,
- nổi ban do thuốc, nhiễm độc da.

Các triệu chứng như đau họng, xuất hiện các vùng đỏ thương tổn, sung huyết và sưng trong các bệnh sau :

- viêm amidan, viêm hầu họng,
- đau miệng và aphtơ niêm mạc miệng trong chứng viêm miệng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Bệnh nhân có bệnh huyết khối như huyết khối não, nhồi máu cơ tim, viêm tĩnh mạch huyết khối và bệnh nhân có khuynh hướng bị huyết khối.
- Bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp đông máu.
- Bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với thuốc.
- Suy thận nặng (do có nguy cơ gây tích lũy thuốc).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Suy thận có thể gây nguy cơ tích lũy thuốc, do đó nên giảm liều của Transamin tùy theo kết quả định lượng créatinine huyết.

Nếu créatinine huyết từ 120 đến 250 mmol/l, liều tiêm tĩnh mạch nên được tính toán dựa trên

cơ sở 10 mg/kg, hai lần mỗi ngày.

Nếu creatinine huyết từ 250 đến 500 mmol/l, liều Transamin sẽ là 10 mg/kg, 1 lần mỗi 24 giờ.

Nếu creatinine huyết trên 500 mmol/l, liều 10 mg/kg chỉ được dùng mỗi 48 giờ.

- Trường hợp tiêm tĩnh mạch, phải tiêm thật chậm.

- Khi tiêm tĩnh mạch nhanh, các tác dụng ngoại ý như nhức đầu, khó chịu ở ngực, đánh trống ngực và hạ huyết áp có thể xuất hiện nhưng ít gặp..

- Trường hợp đái ra máu nguyên nhân do thận, dùng thuốc có thể gây vô niệu cơ học do hình thành cục đông ở niệu quản.

### **LÚC CÓ THAI**

Thuốc qua được hàng rào nhau thai nhưng không gây độc tính trong các thử nghiệm trên thú vật, trên người nguy cơ này chưa được đánh giá.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Một lượng nhỏ được bài tiết qua sữa mẹ, nồng độ trong sữa mẹ chiếm khoảng 1% nồng độ trong huyết tương; do thận trọng, không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Có thể gây quá mẫn; ngưng điều trị nếu xảy ra phản ứng quá mẫn.

- Trên hệ tiêu hóa: một số triệu chứng như chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy hay ợ nóng đôi khi có thể xảy ra.

- Trên da: có xảy ra ngứa và nổi mề đay.

- Một số tác dụng ngoại ý khác: có thể gây buồn ngủ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng viên:

Liều uống hàng ngày cho người lớn là mỗi lần uống 250-500 mg (1 đến 2 viên), 3 đến 4 lần/ngày.

Liều của Transamin có thể được điều chỉnh theo tuổi tác và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân.

Dạng tiêm:

Liều thông thường cho người lớn là 250 đến 500 mg/ngày (1-2 ống) tiêm mạch hoặc tiêm bắp chia làm 1 đến 2 lần/ngày.

Trong thời gian phẫu thuật hay sau phẫu thuật, nếu cần có thể dùng 500-1 000 mg ngay lúc đó bằng đường tĩnh mạch hoặc 500-2 500 mg bằng cách truyền tĩnh mạch nhỏ giọt.

Liều của Transamin có thể được điều chỉnh theo tuổi tác và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân.

Suy thận:

Créatinine huyết từ 120 đến 250 mmol/l: 10 mg/kg/12 giờ.

Créatinine huyết từ 250 đến 500 mmol/l: 10 mg/kg/24 giờ.

Créatinine huyết trên 500 mmol/l: 10 mg/kg/48 giờ.



## QUÁ LIỀU

Transamin có giới hạn an toàn rất rộng.

## 524. TRI-REGOL

### GEDEON RICHTER

**viên nén** : vỉ 21 viên (gồm 6 viên màu vàng, 5 viên màu hồng và 10 viên màu trắng), hộp 3 vỉ hoặc 100 vỉ.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên màu vàng	
Levonorgestrel	0,05 mg
Ethinylestradiol	0,03 mg

cho 1 viên màu hồng	
Levonorgestrel	0,075 mg
Ethinylestradiol	0,04 mg

cho 1 viên màu trắng	
Levonorgestrel	0,125 mg
Ethinylestradiol	0,03 mg

### CHỈ ĐỊNH

Thuốc uống ngừa thai. Rối loạn xuất huyết chức năng, kinh nguyệt thất thường, đau kinh, điều hòa kinh nguyệt và dùng cho các mục đích trị liệu khác khi có hội chứng tiền kinh nguyệt.

Tri-Regol là thuốc được chọn cho phụ nữ có cơ địa hormon gestagen cân bằng hoặc nhẹ.

Vì trong quá trình dùng thuốc, nội mạc tử cung vẫn duy trì khả năng biến dạng, nên có thể dùng thuốc cho người mới lớn, người chưa sinh con, và phụ nữ trung niên.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mang thai. Tình trạng sau viêm gan, rối loạn chức năng gan, có tiền sử bệnh vàng da tự phát trầm trọng khi mang thai, sỏi túi mật, viêm túi mật, viêm ruột kết mạn tính, có tiền sử bệnh ngứa nặng khi mang thai, rối loạn chuyển hóa lipid.

Bệnh tim thực thể nặng, cao huyết áp trầm trọng, tiểu đường trầm trọng, bệnh về tuyến nội tiết, có nguy cơ huyết khối, có tiền sử rối loạn mạch não. Bệnh ác tính, nhất là ung thư vú và ung thư đường sinh dục. Thiếu máu ác tính, chứng vàng da tan máu mạn tính, hội chứng Dubin-Johnson và Rotor.

Thời kỳ cho con bú và không dung nạp thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi dùng thuốc trong các trường hợp giãn tĩnh mạch, động kinh, tăng huyết áp, rối loạn tâm thần kèm trầm cảm, tiểu đường nhẹ, u cơ tử cung, bệnh tuyến vú và người trên 40 tuổi. Hút thuốc lá có thể làm trầm trọng thêm các tác dụng phụ. Hàng năm, nên kiểm tra tế bào học. Vì loại thuốc này có hàm lượng hormon thấp, trong trường hợp tiêu chảy hoặc nôn mửa do làm giảm hấp thu - hiệu quả tránh thai có thể bị mất tạm thời. Do đó, các bệnh gian phát đi kèm tiêu chảy hoặc nôn mửa phải được lưu ý. Trong trường hợp bị tiêu chảy hoặc nôn kéo dài, thì nên ngừng thuốc và nên dùng phương pháp tránh thai khác.

Để bảo vệ bào thai, nên ngừng thuốc 3 tháng trước khi có kế hoạch mang thai và nên sử dụng phương pháp tránh thai không hormon khác.

Nên ngừng thuốc trong trường hợp bệnh mạn tính và trước khi đại phẫu thuật (6 tuần trước kế hoạch phẫu thuật).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Hiệu quả thuốc có thể bị giảm (xuất huyết bất thường) hoặc mất tác dụng hoàn toàn, nếu dùng đồng thời với một số thuốc gây cảm ứng enzyme, như rifampicin, dẫn xuất phenobarbital, phenytoin, kháng sinh phổ rộng, và dẫn xuất pyrazolone, sulfonamide.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khi bắt đầu uống thuốc, có thể xuất hiện vài triệu chứng đường tiêu hóa, khó chịu trong ngực và buồn nôn, những triệu chứng này thường chấm dứt hoặc giảm bớt khi tiếp tục dùng thuốc. Có thể gặp tăng hoặc giảm thể trọng. Có thể thay đổi dung nạp glucose. Có thể xuất hiện nhức đầu, thay đổi xúc cảm, mệt mỏi, ngoại ban, chuột rút, thay đổi đục nặng. Khi ra huyết lấm tẩm vừa phải trong thời gian dùng thuốc, không nhất thiết phải ngừng thuốc. Khi xuất huyết quá nhiều, thì nên ngừng thuốc và khám phụ khoa. Nếu kết quả kiểm tra không có vấn đề gì, chu kỳ mới 21 ngày có thể được bắt đầu vào ngày thứ 5 tính từ ngày có kinh. Xuất huyết ngoài chu kỳ kinh và xuất huyết lấm tẩm thường ngắn hạn và có khuynh hướng chấm dứt hoàn toàn khi dùng quen Tri-Regol.

### **Ngừng thuốc trong các trường hợp :**

- Mang thai.
- Huyết khối, nghẽn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối.

- Rối loạn mạch máu não.
- Nhồi máu cơ tim.
- Huyết khối võng mạc.
- Rối loạn thị giác, chứng lồi mắt, chứng nhìn đôi.
- Nhức đầu nặng - kéo dài và tái phát.
- Một vài bệnh nặng, mạn tính khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nên bắt đầu uống Tri-Regol từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh trong 21 ngày. Mỗi ngày uống 1 viên vào giờ giống nhau, tốt nhất là trước khi đi ngủ tối. Sau đó là giai đoạn 7 ngày nghỉ thuốc, trong thời gian này, sẽ gặp xuất huyết giống như kinh nguyệt.

Bất kể biểu hiện và thời gian có kinh, chu kỳ dùng thuốc mới 21 ngày phải được bắt đầu vào ngày thứ 8. Phác đồ này được dùng cho đến khi việc tránh thai hoặc điều hòa kinh nguyệt còn cần thiết. Trong trường hợp dùng thuốc đều, thì hiệu quả tránh thai đạt được cả trong 7 ngày nghỉ thuốc.

Những viên thuốc có màu khác nhau thì có thành phần khác nhau. Những viên màu vàng dùng đầu tiên, tiếp theo là những viên màu hồng, sau đó là những viên màu trắng. Số thứ tự được ghi ở mặt sau của vỉ.

Nếu quên dùng thuốc vì bất cứ lý do gì, phải uống thêm viên đã quên càng sớm càng tốt.

Sự ức chế rụng trứng không thể được xem là liên tục, nếu thời gian uống giữa 2 viên quá 36 giờ.

Tri-Regol có thể dùng cho các mục đích trị liệu khác.

## **525. TRIACANA**

LAPHAL

c/o HYPHENS

Viên nén 0,35 mg : vỉ 20 viên, hộp 5 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Tiratricol	0,35 mg

### **DƯỢC LỰC**

Hormon tuyến giáp.

Tiratricol là chất chuyển hóa phụ của triiodothyronine, tương tự như triiodothyronine với các

đặc tính dược lực của các hormon tuyến giáp.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tiratricol được hấp thu nhanh qua dạ dày ruột và khuếch tán dễ dàng vào các mô. Thời gian bán hủy vào khoảng 6 giờ.

Quá trình chuyển hóa của tiratricol xảy ra ở ngoài thận và được đào thải dưới dạng các dẫn xuất sulfo và glucuro liên hợp.

Các iodid chủ yếu được đào thải qua nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Các trường hợp cần tìm hãm sự bài tiết của TSH, nhất là trong các hội chứng đề kháng với các hormon tuyến giáp và các trường hợp ung thư tuyến giáp.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tuyệt đối :

- Bệnh tim mất bù.
- Suy mạch vành, loạn nhịp tim, rung nhĩ, cuồng động.
- Ưu tư nặng.
- Cường giáp.

Tương đối :

Phụ nữ có thai hay cho con bú (xem Lúc có thai và Lúc nuôi con bú).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DỪNG**

#### **Chú ý đề phòng :**

Không dùng cho bệnh nhân béo phì không bị loạn năng tuyến giáp.

#### **Thận trọng lúc dùng :**

Tiratricol có ảnh hưởng đến kết quả định lượng  $T_3$ , do đó không thể định lượng được hormon này khi đang dùng tiratricol. Điều này làm cho khó đánh giá việc điều chỉnh khi mà sự bài tiết TSH hoàn toàn bị ngưng lại do việc điều trị.

Thận trọng khi dùng trong trường hợp bệnh nhân bị tiểu đường, tăng huyết áp, có tiền sử bị bệnh tim mạch.

Cần theo dõi đường huyết ở bệnh nhân bị tiểu đường.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có số liệu đáng tin cậy về tác động gây quái thai khi sử dụng trên động vật. Hiện nay cũng chưa có số liệu thích đáng hoặc khảo sát trên một số lượng đủ nhiều để đánh giá tác động gây dị tật hay độc phôi của tiratricol khi sử dụng trong thai kỳ.

Do thận trọng, không nên kê toa cho phụ nữ có thai.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các dấu hiệu tăng chuyển hóa do cường giáp (nhịp tim nhanh, đau gáy, mất ngủ, sốt cao, ra nhiều mồ hôi, giảm cân nhanh, tiêu chảy). Nếu xảy ra các triệu chứng nêu trên, nên ngưng thuốc trong vòng 24 đến 48 giờ, sau đó dùng lại với liều thấp hơn.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn.

Trung bình 2-5 viên/ngày, chia làm nhiều lần.

Thuốc này bắt buộc phải được chia làm 3 hay 4 lần trong ngày để đảm bảo sự kìm hãm TSH kéo dài suốt 24 giờ.

Thuốc này được dùng để hỗ trợ cho liệu pháp thay thế bằng L-Thyroxin, khi mà tác dụng kìm hãm TSH của liệu pháp L-Thyroxin không đảm bảo đủ.

## QUÁ LIỀU

Các dấu hiệu tăng chuyển hóa có thể xuất hiện khi dùng quá liều. Giảm liều hay ngưng thuốc sẽ làm thuyên giảm các triệu chứng.

## 526. TRIHERPINE

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 5 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Trifluridine	10 mg
(Methylhydroxypropylcellulose)	
(Benzalkonium chlorure)	(0,1 mg)

### DƯỢC LỰC

Hoạt chất chính trifluridine là một chất đối kháng chuyển hoá trong quá trình tổng hợp phân tử ADN. Nó ức chế sự tổng hợp protein cho virus và sự phát triển (nhân đôi) của virus Herpes simplex. Trifluridine sẽ được ưu tiên kết hợp vào ADN của virus, làm biến đổi protein được tổng hợp và gia tăng số lượng đột biến. Hơn nữa, trifluridine còn ức chế men thymidylate synthetase là men quan trọng trong quá trình tổng hợp ADN, làm cho virus chỉ tồn tại bằng những mảnh nhỏ không gây bệnh.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc ngấm dễ dàng qua giác mạc và nồng độ hiệu quả về mặt điều trị cũng đạt được trong thủy dịch (5-6 mg/ml). Tổn thương biểu mô do bệnh càng làm tăng tính thấm của thuốc (đến 37 mg/ml sau 30 phút). Chưa có số liệu về phân bố thuốc và thời gian lưu lại của thuốc. Cũng chưa có số liệu về mức độ hấp thu vào toàn thân của thuốc.

Nếu Trifluridine có hấp thu vào toàn thân, nó sẽ bị giáng hóa nhanh chóng và được thải ra ngoài qua nước tiểu.

### **CHỈ ĐỊNH**

Viêm giác mạc hình cành cây mới do Herpes simplex cũng như các trường hợp kháng IDU (không đáp ứng điều trị với idoxuridine) ; dùng phòng ngừa tái phát (trong trường hợp giác mạc còn nguyên vẹn hay sau khi ghép giác mạc xuyên) ; tình trạng viêm hậu herpes và viêm giác mạc-mống mắt do herpes.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với các thành phần của thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên nhỏ thuốc vào những lúc không mang kính tiếp xúc.

Nếu bệnh nhân bị mờ mắt sau khi nhỏ Triherpine thì không nên lái xe hay vận hành máy.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thử nghiệm trên động vật cho thấy phản ứng phụ rất thấp trên thai nhi (khi dùng liều cao hơn 1 mg/kg/ngày). Chưa có thử nghiệm kiểm chứng trên phụ nữ có thai. Chỉ nên dùng thuốc cho đối tượng này khi lợi ích do thuốc mang lại cao gấp nhiều lần nguy cơ cho thai. Vì chưa biết rõ Trifluridine sau khi nhỏ vào mắt có được tiết vào sữa mẹ hay không và nếu có thì nhiều hay ít, do vậy không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Thai kỳ loại C.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chưa được ghi nhận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy Triherpine được dung nạp rất tốt. Phản ứng phụ tương đối hiếm. Có thể gặp cảm giác xót nhẹ thoáng qua ngay sau khi nhỏ thuốc. Trong trường hợp hiếm, có thể xảy ra viêm giác mạc chấm khi dùng kéo dài và sẽ khỏi khi ngưng thuốc. Thỉnh thoảng có thể gặp keratitis sicca, phù mí, sung huyết và tăng nhãn áp.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nếu không có chỉ định đặc biệt thì nhỏ vào túi kết mạc dưới 1 giọt x 5-7 lần/ngày cho đến khi giác mạc lành. Sau khi tổn thương giác mạc đã lành (thường trong 6 ngày), tiếp tục nhỏ thuốc 2-3 lần/ngày trong khoảng 1 tuần để tránh tái phát.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều trong trường hợp nhỏ mắt không thể xảy ra. Không có triệu chứng nhiễm độc cấp khi uống nhầm lọ thuốc nhỏ mắt Triherpine. Suy tủy xương đã được ghi nhận khi dùng thuốc đường tĩnh mạch nhiều lần.

### **BẢO QUẢN**

Để thuốc nhỏ mắt trong tủ lạnh (2-8°C).

Đậy nắp lại sau khi dùng.

Nếu chưa mở nắp, thuốc vẫn có tác dụng cho đến ngày hết hạn ghi trên hộp thuốc.  
Sau khi mở nắp, chỉ nên dùng chai thuốc trong vòng 1 tháng.

## 527. TRILEPTAL

NOVARTIS

Viên nén để bẻ 300 mg : hộp 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Oxcarbazepine	300 mg

### DƯỢC LỰC

Trong những nghiên cứu dược lý trên súc vật, oxcarbazepine và chất chuyển hóa dẫn xuất monohydroxy (MHD) biểu hiện tác dụng chống co giật mạnh và hữu hiệu, cho thấy rằng thuốc trị liệu hữu hiệu chủ yếu trên động kinh dạng co cứng cơn lớn hoặc cơn nhỏ.

Mặc dù cơ chế chính xác của tác động của hầu hết các thuốc chống động kinh chưa được hiểu biết một cách chi tiết, người ta cho rằng các thuốc trong nhóm này tác động bằng cách thay đổi hoạt tính của chất trung gian cơ bản của kích thích thần kinh, cụ thể là kênh ion của điện thế và của dẫn truyền thần kinh trong não. Theo những khám phá gần đây, oxcarbazepine và MHD có thể có tác động chống co giật bằng cách phong bế kênh natri phụ thuộc điện thế trong não. Ở nồng độ điều trị, cả hai hợp chất làm giới hạn dòng chảy lặp đi lặp lại với tần suất cao kéo dài của hoạt động phụ thuộc natri trên tế bào thần kinh chuột trong mẫu cấy tế bào, tác động này có thể góp phần vào ức chế sự lan truyền hoạt động động kinh từ ổ gây động kinh. Thêm vào đó, bằng chứng từ một nghiên cứu in vitro ở những lát cắt của hồi hải mã chuột cho thấy rằng hoạt động chống động kinh của đồng phân racemic MHD, và cả hai cấu hình của nó cũng được cân bằng bởi kênh kali.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu : Oxcarbazepine được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thuốc được khử nhanh chóng và hầu như hoàn toàn thành chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý 10, 11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine (dẫn xuất monohydroxy, MHD), chất này đạt đến các nồng độ cao hơn vài lần trong huyết tương so với thuốc dưới dạng không đổi. Khả dụng toàn thân của MHD tăng nhẹ nhưng chỉ có ý nghĩa khi oxcarbazepine được dùng chung với thức ăn. Phân phối : chỉ một phần rất nhỏ (40%) chất chuyển hóa có hoạt tính MHD gắn với protein huyết thanh, chủ yếu với albumin. Thể tích phân phối là 0,7-0,8 l/kg (MHD).

Do bị khử nhanh chóng, nồng độ trong huyết thanh của oxcarbazepine có thể được bỏ qua và

chủ yếu xét đến chất chuyển hóa MHD. Dùng các liều duy nhất 150 đến 600 mg oxcarbazepine, diện tích dưới đường cong nồng độ trung bình trong huyết tương của MHD có tương quan tuyến tính với liều lượng ; nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương sau các liều 300 và 600 mg ở dạng viên nén tương ứng là 13,9 và 23,6 mmol/l. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 4 giờ.

Chuyển hóa : oxcarbazepine được chuyển hóa rộng rãi ở người, dưới 1% liều dùng được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Thuốc bị khử nhanh chóng thành MHD có hoạt tính dược lý như là chất chuyển hóa chủ yếu. Các chất chuyển hóa phụ là các chất liên hợp glucuronic và sulfate trực tiếp của oxcarbazepine và chất chuyển hóa 10, 11-dihydro-10, 11-dihydroxy.

Đào thải : thời gian bán hủy đào thải của MHD trong huyết tương người trung bình là 9 giờ, sau khi dùng các liều duy nhất oxcarbazepine ; thanh thải toàn phần trong huyết tương là 3,6 l/giờ. Khi uống nhiều liều liên tiếp oxcarbazepine, dược động của thuốc dạng nguyên vẹn và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không thay đổi, cho thấy không có tích tụ thuốc. Oxcarbazepine được đào thải hoàn toàn ; hơn 95% liều dùng, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa, xuất hiện trong nước tiểu trong vòng 10 ngày. Các dạng tự do và liên hợp của MHD chiếm 60% lượng được đào thải qua thận và phần chất chuyển hóa liên hợp phụ chiếm khoảng 5-15% cho mỗi chất.

Đặc điểm của bệnh nhân : trên bệnh nhân mắc bệnh động kinh, liều hàng ngày 600 đến 1800 mg oxcarbazepine dạng viên cho những nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa MHD trong khoảng 8,3-107,3 mmol/l. Các giá trị tương tự cũng đạt được với liều hàng ngày 1200 đến 2100 mg oxcarbazepine dạng hỗn dịch. Một vài bệnh nhân có thể cần liều cao hơn. Nồng độ ở trạng thái bền vững cao nhất được tìm thấy là 177 mmol/l. Ở bệnh nhân dùng duy nhất một loại thuốc là oxcarbazepine, người ta tìm được mối liên hệ tuyến tính giữa liều hàng ngày từ 300 đến 2700 mg và nồng độ trong huyết tương của MHD. Không có mối liên hệ rõ ràng tồn tại giữa nồng độ trong huyết tương và hiệu quả điều trị.

Nồng độ ở trạng thái bền vững của MHD trên trẻ em mắc bệnh động kinh cũng tương tự như ở người lớn.

Ở người già, nồng độ tối đa trong huyết tương và diện tích dưới đường cong của MHD cao hơn đáng kể so với người trẻ tuổi, điều này có thể là do có sự suy giảm vừa phải chức năng thận. Không cần các khuyến cáo đặc biệt về liều lượng trong những trường hợp này vì liều điều trị được điều chỉnh tùy theo từng người. Cho đến nay, dược động của oxcarbazepine và MHD chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan. Tình trạng suy thận trung bình cũng ảnh hưởng một ít đến MHD và oxcarbazepine trong huyết tương. Tuy nhiên, do nồng độ MHD liên hợp trong huyết tương gia tăng có ý nghĩa, điều này có thể làm tăng cao hơn nồng độ của MHD tự do, ở bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin  $\leq$  30 ml/phút), nên giảm khoảng một nửa liều oxcarbazepine.



## **CHỈ ĐỊNH**

Động kinh toàn thể nguyên phát có kèm cơn co cứng-co giật (tonic clonic).

Động kinh cục bộ, có hoặc không kèm theo cơn toàn thể hóa thứ phát.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn đã biết với oxcarbazepine.

Bloc nhĩ thất.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ nên dùng Trileptal khi có sự theo dõi y khoa.

Trong quá trình điều trị với Trileptal, có thể bị giảm natri huyết. Do đó, nên kiểm tra natri huyết trước khi bắt đầu điều trị và sau đó trong những khoảng cách thời gian đều đặn. Cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân có nồng độ natri trong huyết thanh thấp và bệnh nhân được điều trị với thuốc lợi tiểu.

Nếu trong quá trình điều trị mà lượng bạch cầu hay tiểu cầu thấp hay giảm xuống, nên theo dõi bệnh nhân và công thức máu cẩn thận. Nên ngưng Trileptal nếu có dấu hiệu chèn ép tủy đáng kể.

Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý cho phản ứng trầm trọng trên da (như hội chứng Stevens-Johnson), nên ngưng ngay Trileptal. Nên cho bệnh nhân biết các dấu hiệu ngộ độc sớm của những phản ứng nêu trên như sốt, nổi ban, sang thương trong miệng, bầm giập, ban xuất huyết. Khuyến họ nên đi khám bác sĩ ngay nếu xuất hiện những phản ứng như trên. Nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân suy thận, suy gan hay suy tim, và người già vì nhóm người này có nguy cơ bị tác dụng ngoại ý cao hơn (xem phần Dược lực).

Oxcarbazepine ít có tác dụng cảm ứng enzyme hơn carbamazepine ; nếu ở bệnh nhân được trị liệu bằng nhiều loại thuốc, trong đó carbamazepine hay những thuốc chống động kinh khác có tác động cảm ứng enzyme được ngưng và thay thế bởi Trileptal, nên theo dõi các nồng độ trong huyết thanh của thuốc chống động kinh dùng đồng thời để tránh khả năng gây độc tính ; có thể cần thiết phải giảm liều của thuốc dùng phối hợp (xem phần Tương tác thuốc).

Như những thuốc chống động kinh khác, nên tránh ngưng đột ngột Trileptal. Nên giảm dần dần liều để giảm khả năng thúc đẩy cơn động kinh, nghĩa là sự tăng cơn động kinh hay tình trạng động kinh liên tục khi ngưng thuốc.

Nếu bắt buộc phải ngưng Trileptal một cách đột ngột, như trong trường hợp bị phản ứng phụ trầm trọng, sự chuyển đổi sang một thuốc chống động kinh khác nên được thực hiện dưới ảnh hưởng của một thuốc thích hợp (như diazepam tiêm tĩnh mạch, đặt trực tràng, phenytoin tiêm tĩnh mạch) và phải được theo dõi chặt chẽ.

Khi bệnh nhân có dị ứng với carbamazepine được chuyển sang dùng oxcarbazepine, nên cẩn thận vì đã có báo cáo về một vài trường hợp xảy ra dị ứng chéo. Điều này có thể do cấu trúc của hai hợp chất tương tự nhau.

Bệnh nhân được điều trị với Trileptal nên tránh uống rượu do có thể làm tăng tác dụng an thần

của thuốc.

Tác động trên khả năng điều khiển xe và máy móc : khả năng phản xạ của bệnh nhân có thể bị giảm do chứng chóng mặt và buồn ngủ gây ra do Trileptal. Bệnh nhân nên đặc biệt cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Ở chuột, thử nghiệm sinh sản bao gồm khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái, quá trình mang thai và cho con bú không bị ảnh hưởng bất lợi do oxcarbazepine cho đến liều 150 mg/kg. Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai ở chuột nhắt và thỏ. Tuy nhiên, một trong hai nghiên cứu ở chuột lớn cho thấy oxcarbazepine gây quái thai khi dùng tới liều từ 300 đến 1000 mg/kg mỗi ngày, và kèm theo là gây độc tính trên mẹ lẫn phôi hoặc bào thai. Chất chuyển hóa có hoạt tính trên người là MHD, được đem thử nghiệm trên chuột và thỏ, đã hoàn toàn không cho thấy có khả năng gây quái thai. Sự phát triển trước và sau khi sinh của thế hệ sau ở loài gặm nhấm bị trì trệ ở một vài mức độ nhất định với các liều gây độc cho thú mẹ. Các liều gây độc lên mẹ và phôi của oxcarbazepine hay MHD ở chuột được liên kết với những dấu hiệu suy yếu của sự làm tổ của trứng.

Phụ nữ mang thai mắc bệnh động kinh nên được điều trị đặc biệt cẩn thận. Nếu người phụ nữ đang được điều trị bằng Trileptal lại có thai hay nếu vấn đề bắt đầu điều trị với Trileptal đặt ra lúc đang có thai, phải cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích của thuốc với những rủi ro có thể xảy ra, đặc biệt trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đi qua nhau thai. Các nồng độ MHD trong huyết tương người mẹ và đứa con sơ sinh thì giống nhau.

Nếu thuốc tuyệt đối cần thiết và không còn phương cách thay thế nào an toàn hơn, nên dùng liều với Trileptal thấp nhất có thể được.

Sự thiếu hụt acid folic được biết là có xảy ra trong thời kỳ có thai. Thuốc chống động kinh đã được báo cáo làm nặng thêm sự thiếu hụt acid folic. Sự thiếu hụt này có thể góp phần thêm việc gia tăng tần suất khiếm khuyết của đứa con có mẹ được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Do đó, nên cung cấp acid folic cho người mẹ trước và trong khi mang thai. Sự thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> có thể bỏ qua hay được điều trị.

Theo thường lệ, nên cẩn thận cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc uống thuốc trong lúc cho con bú.

Oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được bài tiết qua sữa mẹ. tỷ lệ nồng độ trong sữa trên nồng độ trong huyết tương là 0,5 được tìm thấy cho cả hai loại hợp chất.

Không có kinh nghiệm để dựa theo đó mà xét đoán tính an toàn của Trileptal trong lúc cho con bú. Không thể loại trừ khả năng xảy ra tác dụng ngoại ý trên đứa trẻ. Do đó, nên cai sữa cho trẻ hay theo dõi để phòng kỹ càng các tác động ngoại ý như ngủ quá nhiều.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trên cơ sở lý thuyết (sự liên hệ về cấu trúc với các thuốc chống trầm cảm tricyclique), việc sử

dụng Trileptal không được khuyến cáo kết hợp với các chất ức chế monoamine-oxidase (IMAO) ; trước khi sử dụng Trileptal, nên ngưng dùng IMAO ít nhất 2 tuần hay lâu hơn nếu tình trạng lâm sàng cho phép.

Do chất chuyển hóa có hoạt tính là dẫn xuất 10-monohydroxy (MHD) gắn với protéine huyết tương yếu, nên rất ít có nguy cơ tương tác thuốc do sự thay thế khỏi vị trí gắn kết của oxcarbazepine.

Con đường chuyển hóa chính của oxcarbazepine và chất chuyển hóa có hoạt tính (MHD) không lệ thuộc vào hệ thống men cytochrome P-450. Do đó, sự ức chế hay thúc đẩy của hệ thống men này hầu như không có tác động lên dược động của oxcarbazepine và chất chuyển hóa có tác dụng của nó. Oxcarbazepine không gây cảm ứng các men kiểm soát các hoạt động của chúng trên cơ thể, và không có ảnh hưởng trên tốc độ đào thải của chất chuyển hóa có hoạt tính MHD của nó. Hơn nữa, trong những nghiên cứu lâm sàng và dược động học với oxcarbazepine và thuốc hạ sốt, và oxcarbazepine và warfarine, cho thấy được rằng thuốc có ít gây cảm ứng men so với carbamazepine.

Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương của estrogen và progestogen có thể giảm ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai đồng thời với Trileptal, điều này có thể dẫn đến xuất huyết ồ ạt và có khả năng mất hiệu lực của thuốc ngừa thai. Nên cân nhắc dùng phương pháp tránh thai khác.

Hơn nữa, tính khả dụng toàn thân của felodipine giảm có ý nghĩa trong một nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Các nghiên cứu khác được thực hiện trên một số giới hạn người tình nguyện khỏe mạnh hay bệnh nhân động kinh dùng đồng thời Trileptal và những thuốc ức chế enzyme sau : cimétidine, erythromycine, dextropropoxyphene, viloxazine, verapamil. Không ghi nhận có tương tác thuốc có ảnh hưởng trên lâm sàng.

Các nồng độ ở trạng thái ổn định của phenytoin và acid valproic gia tăng khi thay thế carbamazepine bằng oxcarbazepine (xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý của Trileptal thường nhẹ và thoáng qua và chủ yếu xảy ra lúc bắt đầu điều trị. Thường những tác dụng này giảm khi tiếp tục điều trị. Tác dụng ngoại ý thường gặp nhất được báo cáo là những phản ứng trên hệ thần kinh trung ương như mệt mỏi, chóng mặt, buồn ngủ và nhức đầu.

- Thần kinh trung ương (và ngoại biên) : thường xuyên : mệt mỏi ; đôi khi : chóng mặt/choáng váng, buồn ngủ, nhức đầu, mất điều hòa, run rẩy, rối loạn trí nhớ/tập trung, rối loạn giấc ngủ, rối loạn thị giác, dị cảm ; hiếm : dễ xúc cảm tâm thần, ù tai, trầm cảm, lo lắng.

- Tiêu hóa : đôi khi : rối loạn tiêu hóa, như buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy.

- Phản ứng quá mẫn : đôi khi : nổi ban da ; trường hợp riêng biệt : phản ứng dị ứng trầm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson.

- Phản ứng huyết học : đôi khi : giảm số lượng bạch cầu (thất thường và chỉ thoáng qua) ; hiếm :

giảm tiểu cầu, giảm toàn thể các dòng tế bào máu.

- Gan : hiếm ; tăng men gan như transaminase, phosphatase kiềm.

- Tim mạch : hiếm : hạ huyết áp.

- Các phản ứng ngoại ý khác : đôi khi : tăng cân, giảm ham muốn tình dục, kinh nguyệt bất thường, phù, hạ natri huyết và giảm tính thấm thấu huyết tương do tác dụng giống ADH dẫn đến trong một vài trường hợp hiếm, chứng nhiễm độc ứ nước đi kèm theo là chứng ngủ lịm, nôn mửa, nhức đầu, lú lẫn thần kinh, bất thường thần kinh ; hiếm : giảm cân.

- Riêng đối với trẻ em (dùng đa liều pháp) : tính khí hung hăng, sốt (không rõ nguyên nhân).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trileptal thích hợp khi được dùng để điều trị duy nhất hay phối hợp với những thuốc chống động kinh khác. Trong cả hai cách dùng này nên bắt đầu bằng liều thấp và nâng liều từ từ, cần điều chỉnh liều để thích hợp với nhu cầu của mỗi người bệnh. Bệnh nhân suy thận trầm trọng nên giảm bớt một nửa liều (xem phần Dược động học).

#### **Người lớn :**

Dùng một loại thuốc duy nhất : liều khởi đầu nên là 300 mg mỗi ngày. Hiệu quả trị liệu tốt được ghi nhận ở liều 600-1200 mg/ngày với hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng thuận lợi ở liều 900 mg/ngày.

Điều trị với nhiều thuốc : (ở bệnh nhân động kinh nặng và những trường hợp lờn thuốc) : liều bắt đầu nên là 300 mg mỗi ngày, sau đó tăng dần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì trong khoảng 900 và 3000 mg/ngày.

Trong cả hai trường hợp dùng Trileptal riêng rẽ hay kết hợp, nên bắt đầu điều trị với liều 10 mg/kg thể trọng mỗi ngày và tăng từ từ. Liều khuyến cáo để duy trì vào khoảng 30 mg/kg/ngày. Nếu vẫn chưa kiểm soát được các cơn động kinh, có thể tăng lên theo từng trường hợp bằng cách thêm 5-10 mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Khi không thể đạt được một liều chính xác (mg/kg) với các dạng viên nén có sẵn cho trẻ em và nhất thiết phải điều trị với Trileptal, nên quyết định dùng liều ước lượng theo từng trường hợp.

#### **Cách dùng :**

Ở một vài bệnh nhân, có thể áp dụng phác đồ dùng thuốc mỗi ngày hai lần ; tuy nhiên, thông thường, nên dùng thuốc ba lần mỗi ngày.

Thuốc viên nén nên uống với nước trong bữa ăn hoặc sau bữa ăn.

### **QUÁ LIỀU**

Trong các khảo sát chuyên biệt trên súc vật, oxcarbazepine và MHD dạng uống có LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg. Ở người, độc tính với oxcarbazepine hầu như hiếm thấy.

Các biểu hiện lâm sàng có thể giống như khi bị quá liều carbamazepine do hai chất này có cấu trúc phân tử tương tự nhau.

Điều trị : không có thuốc giải độc chuyên biệt cho Trileptal. Bệnh nhân có thể được điều trị triệu chứng, loại thuốc bằng cách rửa dạ dày và/hoặc hấp phụ thuốc bằng than hoạt tính. Nên lưu ý

đến các dấu hiệu sinh tồn đặc biệt là sự dẫn truyền ở tim, chất điện giải và sự hô hấp. Đưa bệnh nhân nhập viện và sử dụng các biện pháp hỗ trợ y khoa trường hợp bị ngộ độc nặng.

## 528. TRIMOVAX

### AVENTIS PASTEUR

**Bột pha tiêm :** hộp 1 lọ bột đông khô (1 liều) + ống tiêm chứa dung môi 0,5 ml.

**Bột pha tiêm :** hộp 10 lọ bột đông khô (1 liều) + 10 ống tiêm chứa dung môi 0,5 ml.

### THÀNH PHẦN

cho 1 liều tính theo đơn vị DICC 50	
Virus sống giảm độc tính của bệnh sởi (chủng Schwarz)	$\geq 1000$
Virus sống giảm độc tính của bệnh quai bị (chủng Urabe AM9)	$\geq 5000$
Virus sống giảm độc tính của bệnh rubéole (chủng Wistar RA 27/3M)	$\geq 1000$
(chất ổn định, albumine người)	
(có vết néomycine)	
Ống dung môi : nước cất pha tiêm	0,5 ml

### CHỈ ĐỊNH

Ngừa cùng một lúc 3 bệnh : sởi, quai bị, rubéole, từ 12 tháng tuổi cho trẻ con trai và gái. Đối với trẻ sống tập thể, có thể dùng từ 9 tháng tuổi.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải (kể cả nhiễm HIV). Trường hợp đặc biệt trẻ con có mẹ HIV dương tính : kháng thể của người mẹ đi qua nhau thai, nên không thể chẩn đoán được đứa bé có bị nhiễm HIV hay không. Phải chờ xác định bằng phương pháp Western Blot đến khi nào có phản ứng âm tính mới có thể cho rằng đứa bé không bị nhiễm.

Nếu âm tính : có thể chích ngừa theo lịch trình.

Nếu dương tính : phải hỏi ý kiến của chuyên khoa nhi.

- Dị ứng với protéine của trứng.

- Mới tiêm ngừa immunoglobuline trong thời gian gần.

- Phụ nữ mang thai : tuy nhiên, nếu đã chích ngừa trong thời gian có thai chưa biết trước,

không có nghĩa là phải phá thai.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Vaccin rubéole : không dùng cho phụ nữ mang thai và có thai 2 tháng sau khi tiêm.

Dùng cẩn thận nếu dị ứng với néomycine.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Để tránh làm mất tác dụng của thuốc, không dùng trong vòng 6 tuần (nếu có thể được thì trong vòng 3 tháng) sau khi tiêm immunoglobuline hay truyền máu.

Cũng vì vậy, không dùng immunoglobuline trong vòng 2 tuần sau khi chích ngừa.

Phản ứng thử lao tố có thể âm tính tạm thời sau khi tiêm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể có phản ứng nhẹ từ ngày thứ 5 : sốt (có thể tránh bằng thuốc hạ nhiệt), triệu chứng mũi hay hô hấp ngắn hạn, ngứa khớp, đỏ. Rất ít khi bị sốt làm kinh.

Rất hiếm khi thấy nổi hạch, hay viêm mang tai.

Rất ít trường hợp ghi nhận bị bệnh thần kinh như viêm màng não hay viêm màng não thể não, điếc một bên. Viêm màng não xuất hiện trong vòng 30 ngày, không có di chứng, thính thoảng có phát hiện virus bệnh quai bị trong dịch não tủy.

Sự xuất hiện bệnh viêm màng não vô trùng rất hiếm gặp. Sự hồi phục thường hoàn toàn. Rất ít trường hợp bị viêm tinh hoàn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tiêm 1 lần từ 12 tháng tuổi. Tuy nhiên đối với trẻ đã tiêm ngừa trước 12 tháng tuổi, nên tiêm lần thứ hai vào 6 tháng sau.

Tiêm lại 1 lần lúc 4-12 tuổi.

## **529. TRITANRIX-HB**

SMITHKLINE BEECHAM

Hỗn dịch tiêm bắp 0,5 ml/liều : lọ 1 liều x 1 lọ, lọ 10 liều x 50 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 liều 0,5 ml	
Biến độc tố bạch hầu đã hấp phụ	30 IU
Biến độc tố uốn ván đã hấp phụ	60 IU
Vi khuẩn ho gà bất hoạt	4 IU

Protein HBsAg tái tổ hợp	10 mg
--------------------------	-------

### **TÍNH CHẤT**

Tritanrix HB chứa biến độc tố bạch hầu (D), biến độc tố uốn ván (T), vi khuẩn ho gà bất hoạt (Pw) và kháng nguyên bề mặt chủ yếu của virus viêm gan B (HBV) đã được tinh chế và hấp phụ trên muối nhôm.

Biến độc tố D và T được bào chế từ độc tố vi khuẩn bạch hầu (*Corynebacterium diphtheriae*) và vi khuẩn uốn ván (*Clostridium tetani*), khử hoạt bằng formalin theo qui trình công nghệ. Thành phần Pw thu được bằng cách khử hoạt mẻ cấy vi khuẩn ho gà (*Bordetella pertussis*) giai đoạn 1 bằng nhiệt.

Kháng nguyên bề mặt chủ yếu của HBV (HBsAg) được sản xuất nhờ việc nuôi cấy tế bào nấm men (*Saccharomyces cerevisiae*) theo công nghệ di truyền, các tế bào này mang gen qui định kháng nguyên bề mặt chủ yếu của HBV. HBsAg được tinh chế qua một số công đoạn lý hóa. Khi chưa qua quá trình xử lý hoá học, HBsAg kết tụ một cách tự nhiên thành những tiểu phân hình cầu, đường kính trung bình 20 nm, chứa những polypeptid HBsAg không glycosyl hóa và một khuôn lipid chủ yếu gồm phospholipid. Những thử nghiệm trên phạm vi rộng đã chứng minh các tiểu phân này có những tính chất đặc trưng của HBsAg tự nhiên.

### **DƯỢC LỰC**

3 lịch tiêm chủng khác nhau đã được nghiên cứu (2-4-6 tháng, 3-4-5 tháng và 3-4,5 -6 tháng) theo lịch thực hành tiêm chủng thường qui ở các nước khác nhau, với 3 liều vaccin được sử dụng cho trẻ trong 6 tháng đầu đời.

Đối với 4 thành phần của vaccin, các đáp ứng miễn dịch sau đây đã được ghi nhận sau khi hoàn thành lịch tiêm chủng cơ bản được một tháng :

Kháng thể kháng bạch hầu : 99,7% đối tượng có hiệu giá kháng thể ở mức bảo vệ

Kháng thể kháng uốn ván :

100% đối tượng có hiệu giá kháng thể ở mức bảo vệ.

Kháng thể kháng ho gà : 97,7% đối tượng được xem là có đáp ứng với vaccin.

Kháng thể kháng HBs : 99,2% đối tượng có hiệu giá kháng thể ở mức bảo vệ  $\geq 10$  mIU/ml.

### **CHỈ ĐỊNH**

Tritanrix HB được chỉ định cho trẻ từ 6 tuần tuổi trở lên để tạo miễn dịch chủ động chống lại các bệnh bạch hầu, uốn ván, ho gà và viêm gan B (HB).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không được dùng Tritanrix HB cho các đối tượng đã được biết là quá mẫn cảm (dị ứng) với một thành phần nào đó của vaccin, hoặc cho các đối tượng trước đây đã có dấu hiệu quá mẫn cảm sau khi tiêm vaccin bạch hầu, uốn ván, ho gà hoặc vaccin viêm gan B. Như các vaccin khác, nên hoãn tiêm Tritanrix HB cho bệnh nhân đang có bệnh sốt cao cấp tính.

Chống chỉ định Tritanrix HB ở trẻ đang có bệnh não chưa rõ căn nguyên, xảy ra trong 7 ngày sau

lần chủng ngừa trước với vaccin chứa thành phần ho gà. Trong trường hợp này, nên tiếp tục lịch tiêm chủng với vaccin DT và HB.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Cần xem xét lại bệnh sử (đặc biệt về lần tiêm vaccin trước và các tác dụng ngoại ý có thể xảy ra) và khám nghiệm lâm sàng trước khi tiêm vaccin này.

Nếu một trong các sự kiện sau đây xảy ra trong khoảng thời gian liên quan đến việc tiêm Tritanrix HB, quyết định tiếp tục tiêm các liều vaccin kế tiếp có chứa thành phần ho gà cần phải được xem xét kỹ lưỡng :

- Nhiệt độ  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  trong vòng 48 giờ, không do các nguyên nhân khác đã biết.
- Ngất hoặc tình trạng giống sốc (giai đoạn giảm trương lực-giảm đáp ứng) trong vòng 48 giờ.
- Khó thở dai dẳng kéo dài  $\geq 3$  giờ, xảy ra trong vòng 48 giờ.
- Co giật có hoặc không kèm sốt, xảy ra trong vòng 3 ngày.

Việc chủng ngừa có thể vẫn được tiếp tục, khi khả năng mang lại lợi ích của việc chủng ngừa lớn hơn nhiều so với rủi ro có thể gặp phải, ví dụ : trường hợp tỷ lệ bệnh ho gà cao.

Bệnh sử sốt co giật, tiền căn gia đình có co giật, tiền căn gia đình có hội chứng đột tử ở trẻ nhỏ (SIDS : Sudden Infant Death Syndrome) và tiền căn gia đình có xảy ra phản ứng phụ sau khi tiêm Tritanrix HB không phải là chống chỉ định.

Nhiễm HIV không được xem là chống chỉ định dùng vaccin bạch hầu, uốn ván, ho gà và viêm gan B. Đáp ứng miễn dịch mong muốn có thể không đạt được sau khi tiêm vaccin ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, ví dụ: ở các bệnh nhân đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch.

Cũng như tất cả các vaccin tiêm khác, phương tiện y tế thích hợp phải luôn được chuẩn bị sẵn đề phòng trường hợp phản ứng phản vệ xảy ra sau khi tiêm vaccin. Vì lý do này, nên giữ đối tượng lại sau khi tiêm 30 phút để theo dõi.

Thận trọng khi tiêm Tritanrix HB cho những đối tượng bị giảm tiểu cầu hoặc có rối loạn chảy máu, vì có thể xảy ra chảy máu sau khi sử dụng vaccin bằng đường tiêm bắp cho các đối tượng này.

Trong bất cứ trường hợp nào cũng không được tiêm Tritanrix HB qua đường tĩnh mạch.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Tritanrix HB không nhằm để sử dụng cho người lớn, do đó không có tài liệu về tính an toàn của vaccin khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trong thực tế hiện nay, trẻ em được chủng ngừa nhiều vaccin khác nhau cùng một lúc, các vaccin tiêm được tiêm tại những vị trí khác nhau.

Tritanrix HB có thể được trộn chung trong cùng một bơm tiêm với vaccin Haemophilus influenzae týp b (Hib) Hiberix.

Tritanrix HB cũng có thể được tiêm cùng lúc với các vaccin khác ở một vị trí riêng, hoặc bất cứ lúc nào, trước hay sau khi tiêm những vaccin trẻ em khác, nếu điều này phù hợp thuận lợi với



lịch chủng ngừa.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, Tritanrix HB được cho cùng lúc với vaccin bại liệt loại uống (OPV) và vaccin Haemophilus influenzae týp b (Hib). Trong các nghiên cứu này, đáp ứng miễn dịch đối với vaccin bại liệt loại uống không được nghiên cứu, tuy nhiên, kinh nghiệm trước đó khi dùng chung các vaccin bạch hầu (DTP), bại liệt loại uống (OPV) và viêm gan B (HBV) cho thấy không có bất kỳ sự tương tác nào. Trong các nghiên cứu lâm sàng, Tritanrix HB được dùng để pha vaccin Hib đông khô (Hiberix), người ta nhận thấy đáp ứng miễn dịch đối với các kháng nguyên đều không bị ảnh hưởng khi so sánh với đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm riêng biệt hai vaccin này ở hai vị trí khác nhau.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch hoặc bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, đáp ứng miễn dịch có thể không đạt được đầy đủ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Trong các nghiên cứu lâm sàng gồm 2.161 liều vaccin sử dụng, các dấu hiệu và triệu chứng tại chỗ đã được khảo sát, đỏ (> 2 cm), sưng (> 2 cm) tại nơi tiêm xảy ra trong 48 giờ sau khi tiêm được báo cáo với tần suất tương ứng lần lượt là 5,0% và 9,2%. Cha mẹ/người giám hộ trẻ nhận thấy nơi tiêm nhạy cảm đau ở 3,2% trẻ được tiêm.

Các phản ứng toàn thân sau : khóc bất thường, uể oải (ngủ lơ mơ), cáu kỉnh, triệu chứng tiêu hóa (dạ dày-ruột) và những vấn đề liên quan đến việc ăn uống của trẻ cũng được theo dõi.

Những hiện tượng này được báo cáo trong vòng 48 giờ ở < 5,0% trẻ được tiêm và được xem là những trường hợp có tác dụng ngoại ý nghiêm trọng. Sốt được ghi nhận với tần suất 40%, nhưng chỉ có 0,6% trẻ được tiêm có nhiệt độ trên 39,5°C.

Các tác dụng ngoại ý này chỉ kéo dài vài ngày.

Trong suốt giai đoạn nghiên cứu, các tác dụng toàn thân sau đây được ghi nhận với tần suất dưới 3% : viêm họng, viêm phổi, rối loạn hô hấp, viêm phế quản, viêm tai giữa. Các bệnh này được xem là bệnh hay tái phát và không có liên quan đến việc tiêm vaccin Tritanrix HB.

Trong một thử nghiệm tiền cứu so sánh việc sử dụng vaccin phối hợp DTPw-HB cho 60 đối tượng với việc tiêm các vaccin DTPw và HB cùng lúc tại những vị trí riêng cho 60 đối tượng khác, tỷ lệ đỏ (> 2 cm), sưng (> 2 cm) được báo cáo sau khi tiêm vaccin với tỷ lệ tương ứng lần lượt là : 9,1% (phối hợp DTPw-HB) so với 3,4 % (DTPw) và 0,6% (HB), 10,9% so với 3,4% và 0,6%. Đau nhiều ở vị trí tiêm không được ghi nhận ở nhóm nào. Sốt được báo cáo ở 53,1% các liều vaccin phối hợp DTPw-HB, nhưng chỉ có 1,1% trường hợp có nhiệt độ trên 39,5°C (so với 35,0 % >= 38°C và 0,0% > 39,5% đối với trường hợp dùng cùng lúc vaccin DTPw và HB tại những vị trí riêng). Đối với cả hai nhóm chủng ngừa, phần lớn các phản ứng chỉ tồn tại trong thời gian ngắn. Trong một thử nghiệm trên 120 đối tượng, mặc dù vaccin phối hợp DTPw-HB có tính gây phản ứng hơi cao hơn so với khi dùng riêng hai vaccin DTPw và viêm gan B của SmithKline Beecham, tính sinh phản ứng chung của nó vẫn nằm trong phạm vi của những vaccin DTPw hiện hành.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều lượng :**

Phải dùng liều vaccin đề nghị là 0,5 ml.

Lịch chủng cơ bản gồm 3 liều trong vòng 6 tháng đầu đời. Ở những nơi vaccin HB không được tiêm ngay khi sinh, vaccin phức hợp có thể bắt đầu được tiêm ngay lúc 8 tuần tuổi. Tại vùng có tần suất HB cao, việc tiêm vaccin HB ngay khi sinh nên được duy trì. Trong các trường hợp này, nên bắt đầu tiêm vaccin phức hợp cho trẻ từ lúc 6 tuần tuổi.

Phải tiêm ba liều vaccin, mỗi liều cách nhau ít nhất 4 tuần.

Trường hợp trẻ được sinh từ mẹ mang virus HB, không nên thay đổi các biện pháp dự phòng miễn dịch viêm gan B. Những trẻ này có thể cần tiêm riêng các vaccin HB và DTPw, cũng cần tiêm HBIg ngay khi sinh.

Tritanrix HB đã được chứng minh là có thể được sử dụng một cách an toàn làm liều nhắc lại vào năm hai tuổi.

**Cách dùng :**

Tritanrix HB được dùng để tiêm bắp sâu, ưu tiên ở mặt trước bên đùi.

Ở bệnh nhân bị giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu, vaccin được đề nghị tiêm dưới da (xem phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

**Tương kỵ :**

Cho đến khi có thêm dữ liệu về vấn đề này, không nên pha trộn vaccin Tritanrix-HB với các vaccin khác trong cùng một bơm tiêm, ngoại trừ vaccin Hib đông khô (Hiberix).

**Hướng dẫn sử dụng/ Xử lý :**

Sử dụng Tritanrix HB :

Tritanrix HB được trình bày ở dạng hỗn dịch. Trong quá trình bảo quản, có thể thấy một lớp cặn lắng màu trắng cùng với phần dịch trong nổi lên trên. Trước khi sử dụng, cần lắc kỹ lọ vaccin để thu được một hỗn dịch màu trắng đục thuần nhất, và phải quan sát bằng mắt xem có các tiểu phần lạ hoặc các biến đổi về mặt vật lý nào không. Nếu có, phải loại bỏ vaccin ngay.

Khi dùng lọ vaccin đa liều, mỗi liều phải được lấy bằng một kim tiêm và bơm tiêm vô khuẩn riêng. Cũng như các loại vaccin khác, một liều vaccin phải được lấy trong những điều kiện vô khuẩn chặt chẽ và cần thận trọng để tránh ô nhiễm cho phần chứa trong lọ.

Trộn chung Tritanrix HB và Hiberix :

Tritanrix HB có thể được sử dụng để hoàn nguyên vaccin Hiberix và tiêm chung một lần. vaccin Hiberix được trình bày ở dạng viên Hib màu trắng đựng trong lọ, dung môi vô khuẩn, trong suốt và không màu (nước muối) đựng trong một lọ thứ hai hoặc đóng sẵn trong một bơm tiêm. Loại bỏ phần dung môi.

Vaccin DTPw-HB-Hib phải được hoàn nguyên bằng cách cho toàn bộ phần chứa trong một lọ Tritanrix HB đơn liều vào lọ đơn liều chứa viên Hiberix màu trắng. Sau khi thêm Tritanrix HB vào viên Hiberix, lắc kỹ hỗn hợp cho đến khi viên Hiberix tan hoàn toàn trong hỗn dịch Tritanrix HB. Trước khi sử dụng, quan sát bằng mắt thường vaccin phối hợp hoàn nguyên xem có các tiểu

phân lạ và/ hoặc biến đổi về mặt vật lý nào không. Nếu có, phải loại bỏ vaccin đã hoàn nguyên. Nên dùng một kim tiêm mới để tiêm vaccin. Sau khi hoàn nguyên, nên tiêm vaccin ngay.

### **BẢO QUẢN**

Nên bảo quản Tritanrix HB ở 2-8°C.

Không được làm đông vaccin. Loại bỏ vaccin đã bị đông đá.

## **530. TRIVASTAL RETARD 50 mg**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao phóng thích chậm 50 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Piribédil	50 mg
(Saccharose)	

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc gây giãn mạch ngoại biên. Thuốc chống liệt rung (bệnh Parkinson).

Piribédil là chất chủ vận dopamine, có tác dụng kích thích các thụ thể dopamine và các đường dẫn truyền dopamine lực ở não.

Ở người : cơ chế tác động kích thích dopamine của piribédil được chứng minh qua các nghiên cứu dược lý học lâm sàng. Qua điều trị với piribédil, người ta đã ghi nhận : thuốc gây kích thích sinh điện ở vỏ não kiểu "dopamine lực", lúc thức cũng như lúc ngủ ; thuốc có tác động lâm sàng trên các chức năng khác nhau được kiểm soát bởi dopamine, tác động này được chứng minh nhờ sử dụng thang điểm đánh giá hành vi hay khả năng tâm thần.

Mặt khác, piribédil làm tăng lưu lượng máu ở đùi (sự hiện diện của các thụ thể dopamine trong hệ thống mạch máu ở đùi cho phép giải thích tác động của piribédil trên tuần hoàn ngoại biên).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Piribédil được hấp thu nhanh chóng.

Piribédil đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống thuốc 1 giờ.

Nồng độ thuốc trong máu giảm theo hai pha : pha đầu tiên có thời gian bán hủy là 1,7 giờ và pha thứ hai chậm hơn có thời gian bán hủy là 6,9 giờ.

Piribédil được chuyển hóa mạnh với hai chất chuyển hóa chính (một là dẫn xuất hydroxylé và một là dẫn xuất dihydroxylé).

Piribédil được đào thải chủ yếu theo nước tiểu : 68% piribédil hấp thu được bài tiết qua thận

dưới dạng các chất chuyển hóa và 25% được đào thải qua mật.

Viên nén Trivastal Retard 50 mg có đặc tính phóng thích chậm, do đó cho phép hoạt chất được giải phóng và hấp thu một cách từ từ (in vivo) ; các nghiên cứu dược động thực hiện trên người cho thấy rằng hiệu lực điều trị của thuốc kéo dài trên một ngày đêm. Sau 24 giờ, lượng thuốc được đào thải qua nước tiểu là 50% và được đào thải hoàn toàn sau 48 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Điều trị bổ sung các triệu chứng suy giảm bệnh lý về nhận thức và thần kinh cảm giác mạn tính ở người lớn tuổi (ngoại trừ sự sa sút trí tuệ và bệnh Alzheimer)

- Điều trị bổ sung chứng khập khễnh cách hồi trong bệnh động mạch tắc nghẽn mạn tính ở các chi dưới (giai đoạn 2).

Ghi chú : chỉ định này dựa trên các nghiên cứu chứng tỏ rằng có sự cải thiện về chiều dài khoảng cách đi bộ.

- Điều trị bệnh liệt rung (Parkinson) :

+ hoặc được chỉ định dùng đơn độc (điều trị dạng bệnh có run là triệu chứng chủ yếu),

+ hoặc được chỉ định dùng phối hợp với levodopa, dùng ngay từ đầu hoặc về sau, đặc biệt trong dạng run rẩy.

- Được đề nghị trong các biểu hiện thiếu máu cục bộ trong nhãn khoa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với piribédil.

Shock do tim.

Nhồi máu cơ tim cấp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân cao huyết áp, việc dùng piribédil không thể thay thế được việc điều trị chuyên biệt bệnh cao huyết áp.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Thuốc này được dùng cho người lớn tuổi, ở những đối tượng này không có nguy cơ có thai. Do còn thiếu các số liệu thích đáng, không nên chỉ định thuốc này cho phụ nữ có thai hay đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các thuốc đối kháng dopamine.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Một số rối loạn nhẹ đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn mửa, đầy hơi), các rối loạn này có thể tự khỏi sau khi điều chỉnh lại liều cho thích hợp với từng bệnh nhân.

- Hiếm hơn, có thể xảy ra một số rối loạn tâm thần như lú lẫn hay dễ bị kích động, các triệu chứng này sẽ tự khỏi khi ngưng điều trị.

- Hãn hữu, có thể xảy ra rối loạn về huyết áp (hạ huyết áp tư thế), hoặc huyết áp không ổn định.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Trong rối loạn nhận thức và thần kinh giác quan do tuổi tác ; đau cách hồi hay thiếu máu võng mạc cục bộ :

1 viên/ngày vào cuối bữa ăn chính, hoặc 2 viên/ngày, chia làm 2 lần (trường hợp nặng).

Bệnh liệt rung (Parkinson) :

- điều trị đơn độc : 150-250 mg/ngày, chia làm 3-5 lần.

- bổ sung cho liệu pháp levodopa : 80-140 mg/ngày, chia làm 3-5 lần (theo tỉ lệ 50 mg piribédil cho 250 mg levodopa).

**Cách dùng :** Uống thuốc với nửa ly nước vào cuối các bữa ăn, không được nhai viên thuốc.

### QUÁ LIỀU

Ở liều rất cao, piribédil sẽ gây nôn mửa do tác động lên vùng kích phát các thụ thể hóa học (CTZ : Chemoreceptive Trigger Zone) : như vậy chất thuốc cũng nhanh chóng được ói ra, điều này giải thích được tại sao trên thực tế lại không có một dữ liệu nào về sự quá liều của thuốc.

## 531. TRYMO

RAPTAKOS BRETT

Viên nén bao phim : hộp 14 vỉ 8 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Colloidal bismuth subcitrate (Tripotassium dicitrato bismuthate) tính theo $\text{Bi}_2\text{O}_3$	120 mg

### DƯỢC LỰC

Đối với vết loét dạ dày tá tràng : Bismuth subcitrat thể keo (CBS) rất tan trong nước. Trong môi trường acide ( $\text{pH} < 5$ ) ở dạ dày sẽ kết tủa thành vi tinh thể bismuth oxychloride và bismuth citrate tạo nối chelate bền vững với các sản phẩm thoái hóa của protéine vết loét hình thành màng bảo vệ chỉ tại vết loét mà không có ở vùng niêm mạc lành.

Đối với chất nhầy : CBS tạo phức hợp glycoprotéine bismuth khi gắn vào chất nhầy hình thành rào cản sự phân tán ngược của ion  $\text{H}^+$  mà không ảnh hưởng đến sự trao đổi ion của màng nhầy. CBS cũng có khả năng bình thường hóa ở mức độ cao của acide mucine ở màng nhầy của vết loét chưa được chữa trị.

Đối với vi khuẩn *Helicobacter pylori* : CBS có tác dụng diệt khuẩn trực tiếp. Các vi tinh thể nêu trên kết tụ bên trong và ở tại vách tế bào vi khuẩn làm cô đặc toàn bộ các thành phần của tế bào vi khuẩn, hoặc làm hóa không bào. Trong vòng hai giờ sau, vi khuẩn mất khả năng bám dính

niêm mạc và trồi lên bề mặt. Có nhiều bằng chứng cho việc tiêu diệt được vi khuẩn này làm giảm mạnh mẽ tỷ lệ tái phát loét. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc được tăng cường khi phối hợp với kháng sinh.

Đối với pepsine : CBS làm giảm khả năng kích hoạt pepsine của pentagastrine khoảng 30%. CBS kích thích tiết PGE2 và có thể đây là cơ chế làm lành loét của thuốc. Tác dụng này cùng với tác dụng trên vết loét giúp xếp loại thuốc thuộc nhóm bảo vệ tế bào.

CBS không làm giảm độ acide của dịch vị.

**Tính an toàn :** cho đến nay chưa có báo cáo nào về bệnh lý não do CBS. CBS là muối bismuth tan mạnh trong nước, chỉ dùng ở liều thấp, không dùng kéo dài ; không thể so sánh với các muối bismuth khác (tan trong chất béo, dùng ở liều rất cao và dùng kéo dài) mà trước kia bị lạm dụng và đã có liên quan đến bệnh lý não. Tuy nhiên, cần ngưng dùng các chế phẩm bismuth nếu nồng độ trong máu vượt quá 100 ng/ml.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu :

CBS tác động tại chỗ là chủ yếu. Tuy nhiên có một lượng bismuth rất nhỏ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Lượng hấp thu này tùy thuộc vào liều ban đầu và đạt đỉnh cao sau 4 tuần sử dụng. Với liều điều trị 480 mg/ngày, nồng độ bismuth trong máu trung bình khoảng 7 ng/ml (nồng độ báo động là 50-100 ng/ml).

Phân phối :

Trên súc vật thực nghiệm, hầu hết bismuth hấp thu đều đến thận, ở các cơ quan khác chỉ là vết. Trên người chưa rõ.

Bài tiết :

Hầu hết bismuth trong CBS được bài tiết qua phân dưới dạng bismuth sulfite. Lượng nhỏ bismuth hấp thu được thải trừ qua thận với tốc độ khoảng 2,6%/ngày và cần khoảng 2 tháng để thải hoàn toàn.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Loét tá tràng.
- Loét dạ dày lành tính.
- Viêm dạ dày mạn tính hoạt động.
- Chứng khó tiêu không loét.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận nặng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Dù không có báo cáo nào về bệnh lý não do bismuth sau khi dùng colloidal bismuth subcitrate ở liều điều trị, vẫn phải luôn luôn nhớ đến nguy cơ này và tránh dùng quá liều. Cũng với lý do tương tự, việc dùng dài ngày (liệu pháp duy trì) không được chỉ định.

Thuốc không có chỉ định dùng cho trẻ em.

## LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Không dùng cho phụ nữ mang thai và cho con bú.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Sự hấp thụ chất sắt, calcium hay tetracycline có thể bị giảm nếu dùng chung. Các thuốc kháng acide hay sữa dùng chung với thuốc có thể tạo nối chelate với thuốc và làm ảnh hưởng đến tác dụng của colloidal bismuth subcitrate. Vì vậy, tránh dùng thức ăn hay các thuốc kháng acide trong vòng 30 phút trước hay sau khi dùng thuốc.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

- Buồn nôn, ói mửa và tiêu chảy hoặc nhức đầu, chóng mặt thỉnh thoảng được ghi nhận.
- Phân đen do bài tiết bismuth sulfite.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Mỗi lần hai viên, mỗi ngày hai lần, uống khi bụng trống, nửa giờ trước bữa ăn. Nuốt nguyên viên và không nhai viên thuốc. Nên dùng trong bốn tuần và nếu cần thì đến tối đa 8 tuần. Không nên dùng Trymo như là một liệu pháp duy trì sau khi đã qua thời gian tối đa 8 tuần điều trị. Nếu muốn điều trị tiếp, nên để cách ít nhất 8 tuần trước khi tiếp tục đợt mới.

## 532. TURINAL

GEDEON RICHTER

Viên nén 5 mg : hộp 20 viên.

### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Allylestrenol	5 mg

### DƯỢC LỰC

- Nhóm điều trị dược lý : theo những nghiên cứu dược lý học, allylestrenol là một gestagen mạnh cũng là một steroid bảo vệ thai. Nó không có tác dụng androgen và estrogen, cũng không ức chế chức năng tuyến thượng thận và sinh dục.
- Cơ chế tác động : trong bảo vệ thai, Turinal đóng vai trò thay thế hormon mà tác dụng lâm sàng của nó được bảo đảm bằng đặc tính dưỡng thai mạnh. Theo những phát hiện mô hình thái học, hoạt động tiết của lá nuôi và sự sản xuất oxytocinase tăng. Dưới tác dụng của Turinal, sự tiết những chất chuyển hóa của những steroid nhau thai tăng, nghĩa là làm bình thường hóa chức năng nhau thai. Turinal kích thích progesteron nội sinh, nên có hiệu quả cao trong điều trị đe dọa sẩy thai và sẩy thai thường xuyên, như đã xác định bằng nhiều quan sát lâm sàng.
- Tác dụng dược lực : như đã được chứng minh bằng test Clauberg, tác dụng dưỡng thai của

Turinal tương đương với progesteron. Trong test Clauberg, Turinal cho thấy hoạt tính mạnh hơn ethisteron 8 lần. Trong test u màng rụng liều 2,5 mg cho những kết quả dương tính ở 75% súc vật, trị số này vượt xa những tác dụng tương tự của norethisteron, dimethisteron, methylpregnon và ethisteron. Turinal không có tác dụng estrogen và androgen, cũng không ức chế chức năng tuyến thượng thận và sinh dục.

- Allylestrenol không có tác dụng ức chế lên chức năng tuyến yên (mặt khác, nó ức chế đáng kể sự tiết hormon hướng sinh dục của tuyến yên, theo phát hiện của Sas và cs.)

- Allylestrenol có tác dụng dưỡng thai trên nội mạc tử cung, tương đương với tác dụng của progesteron.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Allylestrenol được hấp thu hoàn toàn ở đường tiêu hóa, nồng độ huyết thanh đỉnh thường đạt được trong vòng 2 giờ. Tác dụng của thức ăn lên sự hấp thu chưa được biết.

- Sự tái tuần hoàn gan ruột không quan trọng cho progestin, và không thể ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh trong huyết thanh.

- Sự gắn kết của progestin này trong huyết thanh chủ yếu xảy ra với albumin và SHBG. Sự gắn kết với albumin tương đối yếu, nên sự phân ly progestin diễn ra dễ dàng; sự gắn kết với SHBG mạnh hơn nhiều và biến đổi, và sự phân ly khó hơn. Hàm lượng SHBG huyết thanh cho thấy thay đổi rộng ở những đối tượng không điều trị, và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau. Phân phối progestin giữa 2 protein này và tình trạng không gắn kết phụ thuộc vào yếu tố xác định trong huyết thanh ở những phụ nữ trước khi bắt đầu điều trị hoặc sau vài tháng dùng thuốc, khi đã đạt được hàm lượng SHBG ổn định. Ngoài ra, có sự khác nhau lớn giữa các đối tượng trong đáp ứng của SHBG với cùng progestin.

- Allylestrenol được gan chuyển hóa thành pregnandiol bất hoạt.

- Những chất chuyển hóa trong nước tiểu chủ yếu liên hợp với acid glucuronic.

### **CHỈ ĐỊNH**

Sẩy thai thường xuyên và đe dọa sẩy thai. Đe dọa đẻ non.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Rối loạn chức năng gan. Hội chứng Dubin Johnson và Rotor, có tiền sử nhiễm độc huyết hoặc herpes thai kỳ.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nên kiểm tra mức glucose trong máu thường xuyên ở những phụ nữ có thai bị tiểu đường vì thuốc này làm giảm sự dung nạp glucose.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Allylestrenol là một chất có tác dụng dưỡng thai, không có tác động nam hóa thai nhi.

Czeizel và Ruzicska đã chứng minh rằng Turinal không ảnh hưởng lên sự đột biến nhiễm sắc thể.

Ở Hungary có 30% phụ nữ mang thai dùng liệu pháp hỗ trợ hormon có progestagen vào đầu những năm 80, một nghiên cứu có kiểm chứng đã gợi ý rằng có một mối liên hệ nhân quả giữa



những liệu pháp nói trên với tật lổ tiểu thấp ở con cháu.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nên cẩn thận khi dùng đồng thời với những thuốc cảm ứng enzyme (những thuốc này có thể làm giảm hiệu quả của Turinal).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Bí đái, buồn nôn, nhức đầu. Thay đổi duy nhất thấy được trong nghiên cứu độc tính mạn với liều 25 mg/kg, vượt xa liều điều trị, là giảm nhẹ chức năng sinh dục và trị số cholesterol huyết tương.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đe dọa sẩy thai : Uống mỗi lần một viên nén, mỗi ngày uống 3 lần trong 5-7 ngày, tức là, cho đến khi chấm dứt triệu chứng. Nếu cần, có thể tăng liều.

Xảy thai thường xuyên : Từ những dấu hiệu mang thai rất sớm, uống 1-2 viên nén mỗi ngày liên tục cho đến ít nhất là một tháng sau giai đoạn nguy cơ.

Đe dọa sinh non : Liều tùy theo từng cá thể ; thường dùng liều cao hơn liều nói trên (5-20 mg mỗi ngày).

## **533. TYPHIM Vi**

AVENTIS PASTEUR

Dung dịch tiêm bắp hoặc dưới da : ống tiêm đã bơm thuốc 0,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống tiêm	
Polyoside capsulaire Vi tinh khiết chiết từ Salmonella typhi	0,025 mg

### **CHỈ ĐỊNH**

Dự phòng sốt thương hàn ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Trẻ em dưới 2 tuổi : Sự đáp ứng miễn dịch của trẻ em dưới 2 tuổi đối với vaccin polyoside thường rất yếu, sau đó tăng dần. Vì thế không nên tiêm cho trẻ em dưới 2 tuổi.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ tiêm ngừa cho trẻ em từ 2 đến 5 tuổi trong trường hợp có nguy cơ lây nhiễm nghiêm trọng.

### **LÚC CÓ THAI**

Nguy cơ xảy ra trong thai kỳ chưa được khảo sát, nên chỉ tiêm ngừa sau khi đã cân nhắc lợi hại.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đau tại chỗ, đỏ, hóa cứng, sốt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

1 mũi tiêm duy nhất (tiêm bắp hoặc dưới da), bảo vệ 3 năm.

## **THUỐC VẦN U-V-W**

### **534. ULFON**

LAFON

c/o GALIEN

bột uống : hộp 20 gói và 45 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 gói bột uống	
Aldioxa (allantoinate de dihydroxyaluminium)	900 mg
Alcloxa (allantoinate de chlorhydroxyaluminium)	100 mg
Calcium carbonate	500 mg
1 gói chứa 200 mg calcium và 123 mg aluminium.	
Thành phần chính là 2 muối nhôm nguyên chất.	

Mỗi gói chứa 123 mg nhôm và 200 mg calci.

### **DƯỢC LỰC**

#### **Trung hòa acid chlohydric**

Tác dụng nhanh : sau khi uống một vài phút pH dạ dày đã được nâng lên đáng kể (từ khoảng 1 lên xấp xỉ 2) nhờ một lượng vừa phải calcicarbonate. Do đó thuốc làm giảm nhanh các triệu chứng.

Tác dụng kéo dài : trong khoảng 3 giờ và pH được nâng dần lên tới gần 4 nhờ các allantoinate tác dụng như một hệ đệm có dung tích lớn.

#### **Thuốc có khả năng :**

- Điều chỉnh thời gian tổng thức ăn từ dạ dày xuống tá tràng một cách hợp lý do làm giảm các co bóp quá mức gây ra bởi sự tăng tiết acid, giúp thức ăn ở lại dạ dày lâu hơn tạo điều kiện cho

thuốc có thời gian trung hòa dịch vị dư thừa.

- Ulfon bám dính vào niêm mạc nên thuốc lưu lại và tác dụng kéo dài tại dạ dày.

### **Tác dụng làm liền sẹo ổ loét và bảo vệ niêm mạc**

- Các allantoinate gắn mạnh vào glucoprotein của lớp nhầy niêm mạc đặc biệt là gắn với protein ở ổ loét bằng các liên kết cộng hóa trị tạo thành một màng bảo vệ giúp ổ loét liền sẹo nhanh.

- Thuốc có khả năng hấp thu các muối mật trào ngược từ tá tràng vào dạ dày.

- Tăng cường tác dụng của prostaglandin E<sub>2</sub> làm giảm tiết pepsinogen và tăng bài tiết dịch kiềm.

### **Có thể sử dụng điều trị kéo dài mà không gây tăng nhôm trong máu và nước tiểu do thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa.**

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Dùng kéo dài 4 gói/ngày ở các trường hợp thông thường không gây ra nguy cơ tăng nồng độ nhôm trong máu.

- Uống 4 gói Ulfon trong 30 ngày để điều trị triệu chứng đau trong một loạt các rối loạn ở thực quản, dạ dày, tá tràng mà không gây tăng nồng độ nhôm trong máu và nước tiểu. Xét nghiệm được thực hiện theo phương pháp tìm độ đặc hiệu và độ nhạy theo các tiêu chuẩn của Worldwide Interlaboratory Aluminium Control Programme cho thấy không có bất kỳ một nguy cơ nào gây tích lũy nhôm khi dùng thuốc kéo dài.

- Những kết quả này cũng tương tự kết quả thu được đối với Ulfon dạng bột trong điều kiện tương tự. Các kết quả này ngược lại với các kết luận trong y văn với các muối nhôm khác, như thuốc kháng acid có "hydroxide nhôm" làm tăng nồng độ nhôm trong máu và/hoặc kháng acid có "phosphat nhôm" làm tăng nồng độ nhôm trong nước tiểu. Với Ulfon, nồng độ nhôm trong máu cũng như trong nước tiểu không bị tăng lên, chứng tỏ không có hấp thu nhôm ở đường tiêu hóa từ các dạng muối nhôm có trong nhũ dịch Ulfon (Weber và Berstad đã chứng minh rằng theo dõi sự bài tiết của nhôm qua nước tiểu là một phương pháp nhạy nhất để xác định sự hấp thu-thậm chí là rất ít-của nhôm qua lọc cầu thận).

- Những kết quả này trở nên quan trọng hơn khi Salusky và cộng sự (1991) chứng minh rằng thậm chí với một liều nhỏ nhôm được xem một cách rõ ràng là không gây độc, cũng đã dẫn đến gây tích lũy dần hàm lượng nhôm.

- Kết luận : Theo Eur. J. Clin. Chem. Biochem 1996, 34, 609-12 "không có sự hấp thu ở đường tiêu hóa hoặc bài tiết ra nước tiểu của nhôm sau khi dùng hai loại kháng acid có chứa hợp chất allantoinate ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường". Chứng tỏ không có sự hấp thu nhôm trên lâm sàng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

- Trào ngược dạ dày - thực quản.

- Viêm loét thực quản.

- Viêm loét dạ dày.

- Viêm loét tá tràng.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Với các trường hợp tăng calci máu.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân bị suy thận và phải chạy thận kinh niên, cần lưu ý đến lượng aluminium có trong mỗi gói (do có khả năng gây bệnh não) và theo dõi calci huyết.

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Không có nghiên cứu về khả năng gây quái thai của thuốc trên động vật.

Trên lâm sàng, các thuốc kháng acide cho thấy có hiệu quả điều trị tốt và không gây độc tính trên phôi thai hay có tác dụng gây dị dạng. Do đó thuốc kháng acide có thể được kê toa cho phụ nữ có thai, nếu cần.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thận trọng khi phối hợp :

- Kháng khuẩn (các cyclines, fluoro-quinolones, thuốc kháng lao : éthambutol, và isoniazide, lincosamides), kháng histamine H<sub>2</sub>, atenolol, propranolol, chloroquine, diflunisal, digoxine, diphosphonates, muối sắt, fluorure de sodium, glucocorticoïdes (prednisolone và dexamethasone), indometacine, kayexalate, ketoconazole, lansoprazole, thuốc an thần kinh, các phénothiazines, các pénicilline, phosphore (cung cấp), thyroxine.

Người ta nhận thấy rằng khi dùng đồng thời các thuốc này bằng đường uống, sự hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa sẽ bị giảm đi. Để đề phòng, khi dùng các thuốc kháng acide phải cách khoảng xa với các thuốc khác tối thiểu trên 2 giờ, đối với fluoro-quinolones, thời gian là 4 giờ.

Lưu ý khi phối hợp :

- Salicylate : tăng bài tiết các salicylate ở thận do sự kiềm hóa nước tiểu.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Liều cao có thể gây táo bón.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

- Điều trị triệu chứng : khi đau, nóng, rát bỏng, ợ chua, uống mỗi lần 1 gói, ngày 3-4 lần.

- Điều trị ổ loét : ngày 4 lần, mỗi lần 1 gói sau mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ uống 1 gói. Dùng kéo dài trong 4-5 tuần.

### **BẢO QUẢN**

Thuốc cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C.

## **535. ULTRA-LEVURE**

BIOCODEX

c/o TEDIS

viên nang : hộp 20 viên và 50 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Saccharomyces boulardii đông khô	56,5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc tiêu chảy có nguồn gốc vi sinh.

Tác động dược lý của *Saccharomyces boulardii* ở động vật chủ yếu bao gồm :

- tổng hợp vitamine nhóm B : vitamine B<sub>1</sub>, vitamine B<sub>2</sub>, acide pantothénique, vitamine B<sub>6</sub>, acide nicotinique ;
- tác động ức chế in vitro và in vivo trên sự tăng trưởng của các vi sinh vật khác nhau : vi khuẩn, *Candida albicans* ;
- tác động trên hệ thống miễn dịch, đặc biệt khi bị nhiễm trùng.

Chủng *Saccharomyces boulardii*, hoạt chất chính của Ultra-Levure, được bảo quản bằng các kỹ thuật nhằm bảo đảm duy trì các đặc tính dược lý nguyên gốc. *Saccharomyces boulardii* có nguồn gốc là một men nấm chứ không phải là vi khuẩn do đó không bị ảnh hưởng tác động của kháng sinh và sulfamide.

Phương pháp đông khô được sử dụng để bào chế Ultra-Levure cho phép phục hồi các tế bào men nấm trên một môi trường phù hợp mà không làm thay đổi hình thái hoặc chức năng.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Các thí nghiệm trên động vật cho thấy sau khi dùng một liều duy nhất, các tế bào sống xuất hiện rất nhanh chóng trong bao tử, tá tràng và hỗng tràng. Thuốc chuyển vận nhanh qua tá tràng.

Ngược lại, tại hỗng tràng, một lượng đáng kể các tế bào sống được giữ lại sau giờ đầu tiên. Tại hồi tràng, lượng tế bào đạt được tối đa sau 1 giờ. Ở manh tràng, lượng tế bào đạt tối đa ở giờ thứ 6 ; 24 giờ sau khi uống thuốc, lượng men ở ruột vẫn còn tồn tại đáng kể.

*Saccharomyces boulardii* không bị ảnh hưởng bởi các dịch bài tiết ở bao tử, gan, tụy và ruột.

Mặt khác, người ta cũng ghi nhận rằng nấm men cũng không thể tự phát triển trong môi trường ruột.

Ở người, các kỹ thuật thông thường cho phép tìm thấy các tế bào sống trong phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nên dùng thuốc trong các trường hợp sau :

Điều trị và dự phòng các biến chứng ở đường tiêu hóa do sử dụng kháng sinh.

Dự phòng ở người lớn bị tiêu chảy liên quan đến nuôi ăn bằng ống thông qua đường tiêu hóa

liên tục.

Điều trị tiêu chảy do nhiễm trùng ở trẻ còn bú, trẻ em, người lớn và người già.

**Ghi chú :** Sự trị liệu cần phải phối hợp với việc bồi hoàn nước nếu cần. Sự ước lượng của việc bồi hoàn nước và cách bồi hoàn nước phải thích nghi với độ nghiêm trọng của tiêu chảy, với tuổi và tình trạng của người bệnh.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu các triệu chứng kéo dài hơn 2 ngày với liều lượng thông thường, cần phải xem xét lại sự trị liệu.

Không nên trộn thuốc vào các dung dịch hoặc thực phẩm quá nóng (trên 50°C), hay quá lạnh (nước đá) vì Ultra-Levure có chứa các tế bào men nấm sống. Không được pha với cồn.

Tránh giữ thuốc nơi ẩm và nóng.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Do có bản chất là một nấm, *Saccharomyces boulardii* không được dùng chung với các thuốc kháng sinh kháng nấm đường uống và toàn thân.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thông thường là 4 viên mỗi ngày, chia làm 2 lần.

Đối với trẻ em dưới 6 tuổi, không nên cho uống trọn viên nang mà nên trút phần bột thuốc trong viên nang vào chai sữa hoặc thực phẩm khác để uống.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản tránh ẩm và nóng.

## **536. ULTRAVIST**

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

Ultravist 150 :

dung dịch tiêm 0,31 g/ml : chai 50 ml.

Ultravist 240 :

dung dịch tiêm 0,5 g/ml : chai 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ; ống/lọ 10 ml.

Ultravist 300 :

dung dịch tiêm 0,62 g/ml : chai 20 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml ; ống/lọ 5ml, 10 ml.

Ultravist 370 :

dung dịch tiêm 0,77 g/ml : chai 100 ml, 150 ml, 200 ml ; ống/lọ 30 ml.

**THÀNH PHẦN**

Ultravist 150 :

cho 1 ml	
----------	--

lopromide	0,31 g
-----------	--------

Ultravist 240 :

cho 1 ml	
lopromide	0,5 g

Ultravist 300 :

cho 1 ml	
lopromide	0,62 g

Ultravist 370 :

cho 1 ml	
lopromide	0,77 g

## CHỈ ĐỊNH

### Ultravist 150 :

Tiêm động mạch trong thủ thuật chụp mạch máu loại trừ bằng số (DSA), kiểm tra chức năng của shunt nối trong lúc làm thẩm phân.

### Ultravist 240 / 300 / 370 :

Thuốc cản quang dùng trong phép chụp cắt lớp điện toán (CT), phép chụp động mạch loại trừ bằng số (DSA), chụp hệ niệu nội tĩnh mạch, chụp tĩnh mạch chi, chụp các khoang trong cơ thể (chụp X quang khớp, tử cung - vòi trứng, chụp đường rò) ngoại trừ chụp tủy sống, não thất, các xoang chứa dịch.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Cường giáp, phụ nữ có thai.

## THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp sau :

Bệnh nhân quá mẫn cảm với thuốc cản quang có chứa iodinate, suy chức năng gan hoặc thận nặng, suy tim và suy tuần hoàn, khí phế thũng, tổng trạng suy kiệt, xơ vữa động mạch não tiến triển, tiểu đường cần điều trị, tình trạng co giật do não, cường giáp tiềm ẩn, bấuu giáp nhân thể nhẹ và đa u tủy.

Các bệnh nhân có tạng dị ứng thường dễ bị phản ứng quá mẫn hơn.

## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Buồn nôn, nôn mửa, hồng ban, cảm giác đau và nóng là các phản ứng thường gặp nhất khi tiêm

nội mạch. Cần điều trị cấp cứu : phản ứng tuần hoàn đi kèm với giãn mạch ngoại biên và hạ huyết áp ; nhịp tim nhanh phản xạ, khó thở, kích thích, lú lẫn, tím tái và có thể dẫn đến mất ý thức.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Chụp hệ niệu nội tĩnh mạch :**

1 ml Ultravist 300 / kg cân nặng.

## **537. UNASYN**

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nén bao phim 375 mg : hộp 10 viên.

bột pha huyền dịch uống : hộp 1 lọ 30 ml.

bột pha tiêm bắp, tĩnh mạch 500 mg/1 g : hộp 1 lọ bột.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Sultamicilin tosylate, tính theo sultamicilin	375 mg

cho 5 ml huyền dịch	
Sultamicilin base hoàn nguyên với nước, tính theo sultamicilin	250 mg

cho 1 lọ thuốc tiêm 500 mg/1 g	
Sulbactam sodium, tính theo sulbactam	500 mg
Ampicillin sodium, tính theo ampicillin	1000 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Sultamicilin là một ester đôi, trong đó ampicillin và chất ức chế beta-lactamase sulbactam được gắn qua nhóm methylen. Về mặt hóa học, sultamicilin là ester sulphone oxymethylpenicillinate



của ampicillin và có trọng lượng phân tử là 594,7.

Ở người trong quá trình hấp thu sultamicilline sẽ thủy phân cho ra sulbactam và ampicillin tỷ lệ phân tử 1:1 lưu hành trong hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng khi sử dụng đường uống đạt tới 80% so với dùng đường tĩnh mạch liều tương đương của sulbactam và ampicillin.

Những nghiên cứu sinh hóa học với các hệ vi khuẩn không tế bào (cell-free bacterial systems) đã chứng minh sulbactam có khả năng làm bất hoạt không hồi phục phần lớn các men beta-lactamase quan trọng của các vi khuẩn kháng penicillin. Sulbactam có hoạt tính kháng khuẩn đáng kể đối với Neisseriaceae, Acinetobacter calcoaceticus, Bacteroides spp., Branhamella catarrhalis và Pseudomonas cepacia. Những nghiên cứu vi sinh học trên các dòng vi khuẩn kháng thuốc xác nhận sulbactam có khả năng bảo vệ penicillin và cephalosporin không bị vi khuẩn phá hủy và có tác dụng đồng vận rõ rệt với penicillin và cephalosporin. Do sulbactam cũng gắn với một số protein gắn kết penicillin, cho nên đối với một số dòng vi khuẩn nhạy cảm, sử dụng kết hợp sulbactam-ampicillin sẽ hiệu quả hơn là chỉ dùng một loại beta-lactam.

Thành phần kết hợp với sulbactam trong Unasyn là ampicillin có tính năng diệt những dòng vi khuẩn nhạy với thuốc bằng cách ức chế sinh tổng hợp mucopeptide của vách tế bào.

Unasyn có phổ kháng khuẩn rộng đối với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm, gồm có Staphylococcus aureus và S. epidermidis (gồm cả những vi khuẩn đề kháng penicillin và một số vi khuẩn đề kháng methicillin), Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis và các chủng Streptococcus khác, Haemophilus influenzae và parainfluenzae (cả hai dòng vi khuẩn sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), Branhamella catarrhalis, vi khuẩn yếm khí gồm cả Bacteroides fragilis và những vi khuẩn cùng họ, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus gồm cả hai loại indole (+) và indole (-), Morganella morganii, Citrobacter, Enterobacter, Neisseria meningitidis và Neisseria gonorrhoeae.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Uống sultamicillin sau khi ăn không làm ảnh hưởng sinh khả dụng toàn thân. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của ampicillin sau khi uống sultamicillin đạt cao gấp hai lần so với dùng liều tương đương ampicillin uống. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán thải (elimination half-life) của sulbactam là 0,75 giờ và của ampicillin là 1 giờ, với ưu điểm là có từ 50% tới 75% lượng thuốc thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu. Thời gian bán thải tăng lên ở người già và người bị suy thận. Probenecid làm giảm khả năng bài tiết qua ống thận của cả ampicillin và sulbactam. Do đó, sử dụng đồng thời probenecid và sultamicillin làm tăng và kéo dài nồng độ ampicillin và sulbactam trong máu.

Sulbactam/ampicillin khuếch tán dễ dàng vào hầu hết các mô và dịch cơ thể. Thuốc ít thâm nhập vào não và dịch não tủy trừ khi có viêm màng não. Nồng độ của sulbactam và ampicillin cao trong máu sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp và cả sulbactam lẫn ampicillin đều có thời gian bán hủy khoảng một giờ. Hầu hết sulbactam/ampicillin được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu.

## **CHỈ ĐỊNH**

Chỉ định sử dụng Unasyn uống trong những trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy với thuốc. Chỉ định điển hình là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm amidan ; nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới gồm viêm phổi và viêm phế quản do vi khuẩn ; nhiễm khuẩn đường tiểu và viêm đài bể thận ; nhiễm khuẩn da và phần mềm ; nhiễm lậu cầu. Sultamicillin cũng có thể dùng ở những bệnh nhân cần điều trị bằng sulbactam/ampicillin sau khi đã điều trị khởi đầu bằng Unasyn tiêm.

Chỉ định sử dụng Unasyn tiêm trong những trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy với thuốc. Chỉ định điển hình là nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm tiểu thuyệt, viêm phổi do vi khuẩn ; nhiễm khuẩn đường tiểu và viêm đài bể thận ; nhiễm khuẩn trong ổ bụng gồm viêm phúc mạc, viêm túi mật, viêm nội mạc tử cung, viêm vùng chậu ; nhiễm khuẩn huyết ; nhiễm khuẩn da, phần mềm, xương và khớp và nhiễm lậu cầu.

Unasyn tiêm cũng có thể được dùng để dự phòng ở những bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng hoặc vùng chậu nhằm mục đích tránh nhiễm khuẩn vết thương hậu phẫu do nhiễm khuẩn phúc mạc. Dùng dự phòng nhiễm khuẩn hậu sản trong những trường hợp chấm dứt thai kỳ chủ động hoặc mổ lấy thai. Unasyn tiêm cũng được dùng để phòng nhiễm khuẩn hậu phẫu.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định ở những người có tiền căn dị ứng với nhóm penicillin.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Chú ý đề phòng :**

Những phản ứng quá mẫn (phản vệ) trầm trọng đôi khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng penicillin. Các phản ứng này thường xảy ra ở người có tiền căn dị ứng penicillin và/hoặc nhạy cảm với nhiều dị ứng nguyên. Đã có những báo cáo về những người có tiền căn dị ứng với penicillin có thể bị dị ứng khi dùng cephalosporin. Trước khi dùng penicillin phải hỏi kỹ tiền căn dị ứng trước đó, đặc biệt là dị ứng với penicillin, cephalosporin, và các dị ứng nguyên khác. Khi điều trị nếu có dị ứng phải ngưng thuốc ngay và đổi sang loại thuốc khác thích hợp .

Trong những trường hợp phản ứng phản vệ nặng, cần cấp cứu ngay với adrenaline. Nếu cần cho thở oxy, tiêm steroid, làm thông đường thở bao gồm cả việc đặt nội khí quản.

### **Thận trọng lúc dùng :**

Như với mọi kháng sinh khác, cần theo dõi liên tục các dấu hiệu của tình trạng quá sản của các vi sinh vật không nhạy với thuốc kể cả nấm. Nếu có dấu hiệu bội nhiễm phải ngưng thuốc ngay và điều trị với loại thích hợp hơn.

Như với mọi thuốc có tác dụng toàn thân khác, nên kiểm tra định kỳ chức năng thận, gan và các cơ quan tạo máu trong thời gian điều trị. Điều này rất quan trọng ở trẻ sơ sinh đặc biệt là trẻ non tháng, và những trẻ nhũ nhi khác.

Sử dụng cho trẻ em :

Đường thải trừ chủ yếu của sulbactam và ampicillin sau khi uống sultamicillin là qua nước tiểu. Vì chức năng thận ở trẻ sơ sinh chưa hoàn chỉnh, cần lưu ý khi sử dụng sultamicillin ở trẻ sơ sinh.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Nghiên cứu sinh sản trên thú vật thí nghiệm cho thấy thuốc không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản và không tác hại cho thai. Tuy nhiên, tính an toàn trong thời kỳ mang thai và cho con bú chưa được xác định.

Ampicillin và sultamicillin bài tiết một ít qua sữa. Do đó, nên lưu ý khi sử dụng ở phụ nữ đang cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khi sử dụng allopurinol và ampicillin cùng lúc dễ bị nổi mẩn đỏ hơn là chỉ dùng ampicillin đơn thuần. Cho đến nay chưa có dữ liệu để xác định tương tác thuốc giữa sultamicillin và allopurinol.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

#### **Dạng uống :**

Sultamicillin là thuốc được dung nạp tốt. Đa số các tác dụng ngoại ý nếu có xảy ra chỉ ở mức độ nhẹ hoặc trung bình và sẽ dung nạp bình thường khi dùng tiếp tục.

Đường tiêu hóa : tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là tiêu chảy hoặc đi phân lỏng. Cũng có thể buồn ói, nôn mửa, nóng rát vùng thượng vị, đau bụng/co thắt cơ bụng. Như với các kháng sinh nhóm ampicillin khác, viêm đại tràng và viêm đại tràng giả mạc hiếm khi xảy ra.

Da và cấu trúc da : đôi khi gây mẩn đỏ và ngứa.

Tác dụng ngoại ý khác : hiếm khi xảy ra như lờ đờ/buồn ngủ, mệt mỏi/khó chịu và nhức đầu.

Tác dụng ngoại ý của ampicillin hiếm khi xảy ra.

Vì bệnh nhiễm bạch cầu đơn nhân là do virus, không nên sử dụng ampicillin để điều trị. Có một tỷ lệ cao bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân bị nổi mẩn đỏ khi sử dụng ampicillin để điều trị.

#### **Dạng tiêm :**

Giống như những kháng sinh đường tiêm khác, tác dụng ngoại ý chủ yếu là đau tại chỗ tiêm, nhất là khi tiêm bắp. Một số ít bệnh nhân có thể bị viêm tĩnh mạch.

Đường tiêu hóa : thường gặp là buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy.

Da và cấu trúc da : thường gặp là nổi mẩn đỏ, ngứa và các phản ứng da khác.

Hệ tạo máu và bạch huyết : đã có báo cáo về thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan và giảm số lượng bạch cầu. Những phản ứng này có thể hồi phục khi ngưng dùng thuốc, được cho là do phản ứng nhạy cảm.

Gan : tăng tạm thời men SGOT và SGPT.

Tác dụng ngoại ý của ampicillin đôi khi có thể xảy ra.

Vì bệnh nhiễm bạch cầu đơn nhân là do virus, không nên sử dụng ampicillin để điều trị. Có một

tỷ lệ cao bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân bị nổi mẩn đỏ khi sử dụng ampicillin để điều trị.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Dạng uống :**

Liều sultamicillin khuyến cáo ở người lớn (gồm cả người già) là 375 mg tới 750 mg hai lần mỗi ngày.

Trong hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn ở trẻ em cân nặng dưới 30 kg, liều sultamicillin là 25-50 mg/kg/ngày chia thành hai lần tùy thuộc mức độ nhiễm khuẩn và đánh giá của bác sĩ. Đối với trẻ em cân nặng 30 kg trở lên, dùng liều như người lớn.

Cả người lớn và trẻ em, sau khi hết sốt và những dấu hiệu bất thường phải điều trị tiếp tục 48 giờ nữa. Thời gian điều trị thường là từ 5 tới 14 ngày, nhưng có thể kéo dài thêm nếu cần thiết. Điều trị nhiễm lậu cầu không triệu chứng, dùng sultamicillin liều duy nhất 2,25 g (6 viên 375 mg). Có thể kết hợp với probenecid 1 g để kéo dài nồng độ sulbactam và ampicillin trong huyết tương.

Trường hợp nhiễm lậu cầu mà có tổn thương nghi ngờ giang mai, nên xét nghiệm bằng kính hiển vi nền đen trước khi cho điều trị bằng sultamicillin và phải xét nghiệm huyết thanh học hàng tháng ít nhất trong 4 tháng liên tiếp.

Bất cứ trường hợp nhiễm khuẩn nào do liên cầu tan huyết (hemolytic streptococci) phải điều trị ít nhất là 10 ngày để ngăn ngừa sốt thấp hoặc viêm vi cầu thận cấp.

Ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút), khả năng thải trừ sulbactam và ampicillin cùng bị ảnh hưởng như nhau. Do đó, tỷ lệ nồng độ của hai thuốc trong huyết tương không thay đổi. Phải giảm liều và số lần dùng sultamicillin ở những bệnh nhân này giống như khi sử dụng ampicillin thông thường.

Hỗn dịch uống sau khi đã pha nếu muốn để lại dùng tiếp phải giữ lạnh và hủy bỏ nếu để lâu quá 14 ngày.

### **Dạng tiêm :**

Unasyn tiêm có thể được dùng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Có thể pha thuốc như sau :

Tổng liều (g)	Liều tương đương với Sulbactam-Ampicillin (g)	Lọ	Thể tích hòa tan (ml)	Nồng độ tối đa sau khi pha (mg/ml)
1,5	0,5-1,0	Lọ 20 ml	3,2	125-250

Khi tiêm truyền tĩnh mạch, Unasyn tiêm nên được pha với nước pha tiêm vô khuẩn hoặc dung dịch thích hợp sao cho hỗn dịch sử dụng không có cặn và hòa tan hoàn toàn. Tiêm tĩnh mạch thật chậm tối thiểu là 3 phút hoặc có thể pha loãng để tiêm tĩnh mạch hay tiêm truyền tĩnh mạch trong 15-30 phút. Sulbactam/ampicillin sodium cũng có thể được sử dụng bằng cách tiêm bắp sâu ; nếu bị đau, có thể pha thuốc với dung dịch pha tiêm vô khuẩn lignocaine 0,5%.

Tổng liều Unasyn tiêm thường dùng từ 1,5 g tới 12 g mỗi ngày, được chia ra mỗi 6 giờ hoặc 8 giờ cho tới liều tối đa mỗi ngày của sulbactam là 4 g. Những trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ có thể chia liều mỗi 12 giờ.

Mức độ nhiễm khuẩn	Liều Unasyn tiêm mỗi ngày (g)
Nhẹ	1,5-3 (0,5+1 đến 1+2)
Trung bình	lên đến 6 (2+4)
Nặng	lên đến 12 (4+8)

Liều dùng Unasyn tiêm cho hầu hết nhiễm khuẩn ở trẻ em, nữ nhi và trẻ sơ sinh là 150 mg/kg/ngày (tương ứng với sulbactam là 50 mg/kg/ngày và ampicillin là 100 mg/kg/ngày). Ở trẻ em, nữ nhi và trẻ sơ sinh liều thường được chia thành mỗi 6 giờ hoặc 8 giờ tương tự như dùng ampicillin thông thường. Đối với trẻ sơ sinh một tuần tuổi (đặc biệt là trẻ non tháng) liều thường được chia thành mỗi 12 giờ. Số lần tiêm trong ngày phụ thuộc vào mức độ bệnh và chức năng thận của bệnh nhân.

Sau khi bệnh nhân hết sốt và không còn những dấu hiệu bất thường phải tiếp tục dùng thêm 48 giờ nữa. Thời gian điều trị thường từ 5 đến 14 ngày nhưng có thể kéo dài hoặc dùng thêm ampicillin trong những trường hợp quá nặng.

Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút), khả năng thải trừ sulbactam và ampicillin cùng bị ảnh hưởng như nhau. Do đó, tỷ lệ nồng độ của hai thuốc trong huyết tương không thay đổi. Nên giảm số lần tiêm giống như khi sử dụng ampicillin ở những bệnh nhân này. Ở bệnh nhân phải hạn chế dùng sodium, khi điều trị bằng Unasyn tiêm phải lưu ý rằng trong 1500 mg Unasyn tiêm có khoảng 115 mg (5 mmol) sodium.

Để dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật, dùng từ 1,5 g đến 3 g Unasyn tiêm lúc tiền mê để thuốc đủ thời gian đạt nồng độ hiệu quả trong huyết tương và mô khi tiến hành phẫu thuật. Có thể lặp lại liều trên mỗi 6 giờ hoặc 8 giờ ; thường ngưng thuốc 24 giờ sau phẫu thuật trừ khi có chỉ định dùng thêm. Điều trị nhiễm lậu cầu không biến chứng, Unasyn tiêm có thể dùng liều duy nhất 1,5 g. Có thể đồng thời uống thêm 1 g Probenecid để kéo dài nồng độ sulbactam và ampicillin trong huyết tương.

#### **Tính ổn định và tương hợp :**

Sulbactam sodium tương hợp với hầu hết dịch truyền tĩnh mạch nhưng vì ampicillin sodium (và vì vậy Unasyn tiêm) ít ổn định trong dung dịch dextrose hoặc các dung dịch chứa carbohydrate khác, không nên pha chung Unasyn với những dung dịch chứa sản phẩm từ máu hoặc ly giải đậm. Ampicillin (và vì vậy Unasyn tiêm) không tương hợp với các aminoglycoside và không nên pha trộn trong cùng một vật chứa. Dung dịch đậm đặc để tiêm bắp, sau khi pha nên dùng trong

vòng một giờ. Thời gian sử dụng nếu truyền tĩnh mạch đối với những dung dịch pha thuốc khác nhau như sau :

Dung dịch pha loãng	Nồng độ sulbactam + ampicillin	Thời gian sử dụng (giờ)	
		25°C	4°C
Nước pha tiêm vô khuẩn	đến 45 mg/ml		8
	45 mg/ml		48
	đến 30 mg/ml		72
Sodium chlorid e đẳng trương	đến 45 mg/ml	8	
	45 mg/ml		48
	đến 30 mg/ml		72
Dung dịch sodium lactate M/6	đến 45 mg/ml	8	
	đến 45 mg/ml		8
Dung dịch dextrose 5% trong nước	15 đến 30 mg/ml	2	
	đến 3 mg/ml	4	
	đến 30 mg/ml		4
Dung dịch dextrose 5% trong NaCl 0,45%	đến 3 mg/ml	4	
	đến 15 mg/ml		4
Dung dịch đường đã nghịch chuyển 10% trong nước	đến 3 mg/ml	4	
	đến 30 mg/ml		3
Dung dịch Lactate Ringer	đến 45 mg/ml	8	
	đến 45 mg/ml	24	

## 538. UPSA C 1000 mg - UPSA C CALCIUM

UPSA

viên nén sủi bọt dễ bẻ 1 g : ống 10 viên.

viên nén sủi bọt dễ bẻ : ống 10 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên UPSA C	
Acide ascorbique	1 g
(Saccharose)	(628 mg)

cho 1 viên UPSA C Calcium	
Acide ascorbique	1 g
Calcium carbonate	0,6 g
(Sodium)	(201 mg)

### DƯỢC LỰC

Cung cấp vitamine C và calcium.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Trường hợp dùng quá nhu cầu, thuốc được đào thải theo nước tiểu.

### CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa tình trạng thiếu calcium và vitamine C.
- Điều trị suy nhược trong bệnh cảm, sổ mũi, cúm, nhiễm trùng, thời kỳ dưỡng bệnh.
- Điều trị triệu chứng trong bệnh suy nhược chức năng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Sỏi thận khi dùng liều trên 1 g/ngày.
- Suy chức năng thận, tăng calci huyết, tăng calci niệu, bệnh sỏi do calcium.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Lưu ý đến lượng đường trong viên UPSA C 1000 mg và lượng Na trong viên UPSA C Calcium.
- Do có tác dụng kích thích nhẹ, không nên dùng vitamine C vào cuối ngày (buổi tối).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Vitamine C dùng liều cao (trên 1 g/ngày), có thể gây ra :

- Rối loạn tiêu hóa (nóng rát dạ dày, tiêu chảy).
- Rối loạn tiết niệu (kết tủa sỏi urate, cystine và/hoặc oxalate).
- Tán huyết ở người thiếu G6PD.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Hòa tan viên thuốc trong ly nước.

#### **Viên UPSA C :**

Liều thường dùng 1 viên/ngày.

#### **Viên UPSA C Calcium :**

Người lớn : 1 viên/ngày.

Trẻ em : nửa viên đến 1 viên, tùy theo tuổi.

- Ghi chú : mỗi viên UPSA C Calcium chứa 201 mg sodium

## **539. UROGRAFIN**

SCHERING AG

c/o ZUELLIG

dung dịch tiêm 60% : ống 20 ml ; lọ 50 ml.

dung dịch tiêm 76% : ống 20 ml ; lọ 50 ml, 100 ml, 200 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml Urografin 60%	
Sodium amidotrizoate	0,08 g
Meglumine amidotrizoate	0,52 g

cho 1 ml Urografin 76%	
------------------------	--



Sodium amidotrizoate	0,1 g
Meglumine amidotrizoate	0,66 g

### CHỈ ĐỊNH

Chụp tia X đường niệu tiêm IV và chụp tia X đường niệu ngược dòng. Chụp tia X mạch, chụp tia X khoang ối, chụp tia X khớp, chụp tia X đường mật trong khi phẫu thuật, chụp tia X đường rò, chụp tia X tử cung - vòi trứng, chụp tia X lách - tĩnh mạch cửa, chụp tia X túi tinh.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Cường giáp rõ, suy tim mất bù.
- Phụ nữ có thai.
- Viêm vùng khung chậu.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp :

Quá mẫn cảm, suy chức năng gan và suy chức năng thận, suy tim và suy tuần hoàn, khí phế thũng, sức khỏe kém, xơ cứng động mạch não, tiểu đường, tình trạng co giật do não, cường giáp tiềm ẩn, bứu giáp nhân thể nhẹ và đa u tuyến.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Buồn nôn, nôn, hồng ban, cảm giác đau.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

#### Thuốc tiêm Urografin 76% :

Chụp tia X đường niệu tiêm IV :

- Người lớn và trẻ em : 1 ml/kg thể trọng.
- Trẻ nhũ nhi : 2 ml/kg thể trọng.

Chụp tia X mạch :

200 ml đặc biệt thích hợp cho chỉ định chụp tia X tâm thất - động mạch vành.

## 540. UROMITEXAN

ASTA MEDICA

c/o ZUELLIG

Dung dịch tiêm 400 mg : ống 4 ml, hộp 15 ống.

### THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Mesna	400 mg

Tá dược : sodium edetate, sodium hydroxide, nước để tiêm.	
---	--

### **CHỈ ĐỊNH**

Phòng ngừa độc tính trên niệu đạo do dùng oxazaphosphorines (Holoxan, Endoxan, Ixoten). Uromitexan luôn được dùng khi điều trị khối u, luôn dùng Uromitexan với liều bơm trực tiếp (trên 10 mg/kg) của chất độc tế bào và dùng cho tất cả bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt. Các yếu tố nguy cơ chủ yếu là có xạ trị vùng chậu trước đây, viêm bàng quang do trước đây có dùng Holoxan, Endoxan hoặc Ixoten hoặc có tiền sử bệnh lý ở đường tiết niệu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tăng nhạy cảm với mesna hoặc các phức hợp khác có thiol.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Xuất hiện các phản ứng tăng nhạy cảm khi điều trị bằng Uromitexan được ghi nhận ở bệnh nhân có rối loạn về tự miễn nhiều hơn ở bệnh nhân có khối u. Biểu hiện bằng các phản ứng ở da và niêm mạc (phát ban, nổi mề đay, ngoại ban, nội ban), tăng men gan và các triệu chứng thông thường không đặc hiệu như sốt, kiệt sức, buồn nôn và ói mửa. Cũng có khi xuất hiện lẻ tẻ những phản ứng về tuần hoàn như hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Do đó dùng Uromitexan để bảo vệ đường tiết niệu chỉ được áp dụng cho bệnh nhân sau khi đã phân tích kỹ lợi ích và nguy cơ và được giám sát về y tế.

Vì Uromitexan được dùng như Uroprotector khi điều trị kìm tế bào bằng oxazaphosphorines, việc sử dụng thuốc này trong thai kỳ và lúc cho con bú phải tuân theo các tiêu chuẩn của cách điều trị kìm tế bào này. Nghiên cứu trên súc vật cho thấy không có chứng cứ nào về tác dụng độc cho phôi thai hoặc gây quái thai của Uromitexan.

Tác dụng bảo vệ của Uromitexan chỉ áp dụng cho đường tiết niệu. Tất cả các thận trọng khác được đề nghị khi dùng thuốc đều không bị ảnh hưởng và các đề nghị liên quan đến chúng vẫn còn hiệu lực.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

In vitro : trong thực nghiệm Mesna có tương kỵ với cisplatin, carboplatin và nitrogen mustard.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những trường hợp riêng biệt có phản ứng tăng nhạy cảm liên quan với cơ quan một phần (phản ứng tăng dị ứng), thí dụ phản ứng da và niêm mạc với mức độ khác nhau (ngứa, đỏ da, nổi mụn nước), sưng mô tại chỗ (phù, nổi mề đay), trường hợp hiếm có hạ huyết áp và tăng nhịp tim trên 100 lần/phút (nhịp tim nhanh) do phản ứng tăng nhạy cảm cấp tính và trầm trọng (phản ứng phản vệ) và cũng có sự tăng tạm thời một số thử nghiệm chức năng gan (men gan). Trường hợp hiếm gặp có kích thích tĩnh mạch ở vị trí tiêm thuốc. Trong nghiên cứu về khả năng dung nạp thuốc, dùng mesna liều cao tiêm tĩnh mạch và uống, ở liều duy nhất 60 mg/kg cân nặng cơ thể hoặc hơn thì thấy xuất hiện buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, nhức đầu, đau tay chân,

hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phản ứng da, kiệt sức và suy yếu. Trong thời gian điều trị, không phải lúc nào cũng có thể phân biệt một cách rõ ràng các tác dụng phụ kiểu trên với các tác dụng phụ gây ra do dùng oxazaphosphorines (Holoxan, Endoxan, Ixoten) hoặc các thuốc khác dùng đồng thời.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Trừ phi đã được ghi trong toa thuốc, Uromitexan thường được dùng bằng đường tĩnh mạch ở người lớn với liều bằng 20% liều oxazaphosphorines vào thời điểm 0 (lúc bắt đầu dùng oxazaphosphorines) và vào lúc 4 giờ và 8 giờ.

Thí dụ về cách dùng Uromitexan kết hợp với oxazaphosphorines tiêm

Thời điểm (giờ)	0 (8 giờ)	4 (12 giờ)	8 (16 giờ)
Liều oxazaphosphorines	40 mg/kg thể trọng	-	-
Liều Uromitexan	8 mg/kg thể trọng	8 mg/kg thể trọng	8 mg/kg thể trọng

Kinh nghiệm lâm sàng khi dùng ở trẻ em cho thấy rằng ở một số trường hợp cho Uromitexan với khoảng cách ngắn hơn giữa các lần dùng thì tốt hơn (thí dụ cách khoảng mỗi 3 giờ, tổng liều Uromitexan = 60% liều oxazaphosphorines).

Điều trị kim tế bào với liều rất cao oxazaphosphorines (thí dụ trước khi ghép tủy), tổng liều Uromitexan có thể tăng đến 120 và 160% liều oxazaphosphorines. Đề nghị dùng như sau : sau khi cho 20% Uromitexan (tính toán dựa trên tổng liều oxazaphosphorines) vào thời điểm 0, liều còn lại sẽ được cho liên tục trong 24 giờ bằng cách truyền tĩnh mạch.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp có thể áp dụng :

Người lớn 3 x 40% (vào thời điểm 0, 4, 8 giờ) hoặc 4 x 40% (vào thời điểm 0, 3, 6, 9 giờ) tương ứng. Trẻ em do thường đi tiểu hơn nên luôn cho tiêm tĩnh mạch trực tiếp mỗi 3 giờ (thí dụ 20% vào thời điểm 0, 1, 3, 6, 9, 12 giờ). Thay vì tiêm tĩnh mạch trực tiếp, có thể truyền tĩnh mạch trong thời gian ngắn 15 phút.

Khi truyền tĩnh mạch liên tục ifosfamide (Holoxan), sẽ có lợi khi cho Uromitexan vào thời điểm 0 sau khi đã tiêm tĩnh mạch trực tiếp 20% lúc khởi đầu (bắt đầu truyền tĩnh mạch, thời điểm 0), sau đó truyền tĩnh mạch cho đủ 100% liều ifosfamide, và tiếp tục với Uroprotector thêm 6 đến 12 giờ sau khi kết thúc truyền ifosfamide.

Thí dụ về cách truyền Uromitexan kết hợp với truyền tĩnh mạch ifosfamide

Thời điểm (giờ)	0	24 30 36
Liều ifosfamide	5 g/m <sup>2</sup> diện tích cơ thể (# 125 mg/kg thể trọng)	

Uromitexan liều tiêm mạch trực tiếp	1 g/m <sup>2</sup> diện tích cơ thể (# 125 mg/kg thể trọng)	
Uromitexan truyền tĩnh mạch	Đến 5 g/m <sup>2</sup> diện tích cơ thể (# 125 mg/kg thể trọng) Thêm vào ifosfamide truyền tĩnh mạch	Đến 2,5 g/m <sup>2</sup> diện tích cơ thể (# 62,5 mg/kg thể trọng)

**Chú ý :**

Mesna chỉ có hiệu quả bảo vệ trên đường tiết niệu. Tất cả các cách phòng ngừa khác được đề nghị khi điều trị với oxazaphosphorines không bị ảnh hưởng và nên tiếp tục sử dụng.

Điều trị bằng Uromitexan có thể làm thử nghiệm tìm cetone dương tính giả.

**BẢO QUẢN**

Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Không dùng Uromitexan khi quá hạn sử dụng ghi trên hộp thuốc.

**541. UTROGESTAN**

BESINS-ISCOVESCO

c/o TEDIS

viên nang dùng để uống hoặc đặt âm đạo 100 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Progesterone tự nhiên dạng vi tinh thể	100 mg

**DƯỢC LỰC**

Progesterone (G : hệ tiết niệu-sinh dục và hormone sinh dục).

Thuốc bao gồm các đặc tính dược lực của progesterone tự nhiên, gồm : trợ thai, kháng estrogen, kháng nhẹ androgene, kháng aldosterone.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Đường uống :

- Hấp thu :

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

Sau khi uống thuốc, nồng độ progesterone huyết tương bắt đầu tăng ngay trong giờ đầu tiên và nồng độ cao nhất được ghi nhận sau khi uống thuốc từ 1 đến 3 giờ.

Các nghiên cứu dược động được thực hiện ở người tình nguyện cho thấy rằng sau khi uống đồng thời 2 viên, nồng độ progesterone huyết tương tăng trung bình từ 0,13 ng/ml đến 4,25

ng/ml sau 1 giờ, 11,75 ng/ml sau 2 giờ, 8,37 ng/ml sau 4 giờ, 2 ng/ml sau 6 giờ và 1,64 ng/ml sau 8 giờ.

Do thuốc có thời gian lưu lại trong mô nên cần phải chia liều hàng ngày làm 2 lần cách nhau 12 giờ để đạt tình trạng bão hòa trong suốt 24 giờ.

Sự nhạy cảm đối với thuốc có khác nhau giữa người này và người khác, tuy nhiên ở cùng một người thì các đặc tính dược động thường rất ổn định, do đó khi kê toa cần chỉnh liều thích hợp cho từng người và một khi đã xác định được liều thích hợp thì liều dùng được duy trì ổn định.

- Chuyển hóa :

Trong huyết tương, các chất chuyển hóa chính gồm 20-a-hydroxy-d-4-a-pregnanolone và 5-a-dihydroprogesterone.

95% được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronic trong đó chủ yếu là 3-a,5-b-pregnandiol (pregnandiol). Các chất chuyển hóa trong huyết tương và nước tiểu tương tự với các chất được tìm thấy trong quá trình chế tiết sinh lý của hoàng thể buồng trứng.

Đường âm đạo :

- Hấp thu :

Sau khi đặt vào âm đạo, progesterone được hấp thu nhanh qua niêm mạc âm đạo, được chứng minh qua việc nồng độ của progesterone trong huyết tương tăng cao ngay trong giờ đầu tiên sau khi đặt thuốc.

Nồng độ tối đa trong huyết tương của progesterone đạt được sau khi đặt thuốc từ 2 đến 6 giờ và duy trì trong 24 giờ ở nồng độ trung bình là 9,7 ng/ml sau khi dùng liều 100 mg vào buổi sáng và buổi tối. Với liều trung bình này, progesterone đạt nồng độ sinh lý ổn định trong huyết tương, tương đương với nồng độ quan sát được trong pha hoàng thể của chu kỳ kinh nguyệt rụng trứng bình thường. Sự khác biệt ít giữa người này và người khác về nồng độ progesterone cho phép dự kiến hiệu lực của thuốc khi dùng liều chuẩn.

Với liều cao hơn 200 mg/ngày, nồng độ progesterone thu được tương đương với nồng độ được mô tả trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

- Chuyển hóa :

Trong huyết tương, nồng độ của 5-b-pregnanolone không tăng.

Thuốc được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng 3-a,5-b-pregnandiol (pregnandiol), được chứng minh qua nồng độ chất này trong nước tiểu tăng dần (cho đến nồng độ tối đa là 142 ng/ml ở giờ thứ 6).

## **CHỈ ĐỊNH**

Đường uống :

Các rối loạn có liên quan đến sự thiếu progesterone, nhất là trong các trường hợp :

- hội chứng tiền kinh nguyệt,
- kinh nguyệt không đều do rối loạn rụng trứng hoặc không rụng trứng,
- bệnh vú lạnh tính,

- tiền mãn kinh,
- liệu pháp thay thế hormone trong giai đoạn mãn kinh (bổ sung cho liệu pháp estrogene).

Đường âm đạo :

- thay thế progesterone trong các trường hợp thiếu progesterone hoàn toàn ở phụ nữ bị lấy buồng trứng (chương trình hiến noãn bào),
- bổ sung cho pha hoàng thể trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (FIV),
- bổ sung cho pha hoàng thể trong chu kỳ tự phát hoặc được tạo ra, trong trường hợp khả năng sinh sản kém hoặc vô sinh nguyên phát hay thứ phát nhất là do rối loạn rụng trứng,
- trong trường hợp bị đe dọa sẩy thai hoặc phòng ngừa trong trường hợp bị sẩy thai liên tiếp do suy hoàng thể, cho đến tuần thứ 12 sau khi tắt kinh,
- trong tất cả các chỉ định khác của progesterone, đường âm đạo được dùng để thay thế cho đường uống trong các trường hợp :
  - có tác dụng ngoại ý của progesterone (bị buồn ngủ sau khi uống thuốc),
  - chống chỉ định đường uống (bị bệnh gan)

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Đường uống : rối loạn chức năng gan nặng.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Trên phân nửa số trường hợp bị sẩy thai sớm tự phát là do tai biến di truyền. Ngoài ra, các trường hợp nhiễm trùng và các rối loạn cơ học có thể là nguyên nhân gây sẩy thai sớm. Vì vậy, dùng progesterone có thể làm chậm việc tổng phôi chết (hoặc gián đoạn thai kỳ không tiến triển).
- Chỉ nên dùng progesterone cho những trường hợp mà sự chế tiết của hoàng thể bị suy giảm.
- Dùng progesterone không phải là một liệu pháp tránh thai.
- Nếu dùng Utrogestan trong thời gian mang thai thì chỉ dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ và dùng đường âm đạo. Utrogestan không phải là thuốc điều trị dọa sanh non : dùng progesterone trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ có thể dễ gây vàng da ứ mật trong thai kỳ hoặc bệnh tế bào gan.

### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Khi lái xe hay vận hành máy móc cần phải lưu ý rằng uống thuốc này có thể gây buồn ngủ và/hay cảm giác chóng mặt.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Dùng progesterone trong quý 2 và quý 3 của thai kỳ có thể dễ gây vàng da ứ mật hoặc bệnh tế bào gan.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đường uống :

- Buồn ngủ hoặc cảm giác chóng mặt đôi khi xảy ra ở một vài bệnh nhân sau khi uống thuốc từ 1 đến 3 giờ. Trong trường hợp này, có thể giảm liều hoặc thay đổi cách dùng thuốc : uống 2 viên

vào buổi tối lúc đi ngủ, 12 đến 14 ngày cho mỗi chu kỳ điều trị, hoặc chuyển sang đường âm đạo.

- Thu ngắn chu kỳ kinh nguyệt hoặc gây xuất huyết giữa chu kỳ. Trong trường hợp này phải bắt đầu đợt điều trị chậm hơn trong chu kỳ (ví dụ như bắt đầu vào ngày thứ 19 thay vì ngày thứ 17).

Các tác dụng ngoại ý này thường xảy ra khi quá liều.

Đường âm đạo :

- Không có trường hợp bất dung nạp thuốc tại chỗ (nóng, ngứa hoặc chảy chất nhờn) nào được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng.

- Không có tác dụng phụ toàn thân đặc biệt là buồn ngủ hay cảm giác chóng mặt được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng ở liều khuyến cáo.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cần chấp hành đúng liều khuyến cáo.

Đường uống :

Trung bình trong các trường hợp thiếu progesterone, liều dùng là 200 đến 300 mg progesterone mỗi ngày, tương đương với 2 đến 3 viên, chia làm 2 lần, 1 viên vào buổi sáng và 1 đến 2 viên vào buổi tối. Nên uống thuốc xa bữa ăn, nên uống vào buổi tối trước lúc đi ngủ.

- Trong suy hoàng thể (hội chứng tiền kinh nguyệt, bệnh vú lạnh tính, kinh nguyệt không đều, tiền mãn kinh) : 2 đến 3 viên mỗi ngày, 10 ngày cho mỗi chu kỳ, thường bắt đầu từ ngày thứ 17 đến ngày thứ 26.

- Trong liệu pháp thay thế hormone trong giai đoạn mãn kinh : liệu pháp estrogene một mình không được khuyến cáo (do nguy cơ gây tăng sản nội mạc) : bổ sung progesterone, hoặc 2 viên mỗi ngày vào buổi tối lúc đi ngủ, 12 đến 14 ngày mỗi tháng, hoặc 2 tuần lễ cuối của mỗi chu kỳ điều trị, sau đó ngưng toàn bộ các trị liệu thay thế trong khoảng 1 tuần, trong thời gian này có thể có xuất huyết do thiếu hụt hormone.

Đối với các chỉ định trên, có thể dùng đường âm đạo với liều tương tự với đường uống, trong trường hợp bệnh nhân bị bệnh gan và/hoặc có các tác dụng ngoại ý do progesterone (buồn ngủ sau khi uống thuốc).

Đường âm đạo :

Đặt viên nang sâu trong âm đạo.

- Thay thế progesterone trong các trường hợp thiếu progesterone hoàn toàn ở phụ nữ bị lấy buồng trứng (hiến noãn bào) : Bổ sung cho liệu pháp estrogene : đặt 1 viên vào ngày thứ 13 và ngày thứ 14 của chu kỳ chuyển tiếp, sau đó đặt mỗi lần 1 viên vào buổi sáng và buổi tối từ ngày thứ 15 đến ngày thứ 25 của chu kỳ. Từ ngày thứ 26 và trong trường hợp bắt đầu có thai, liều được tăng thêm 1 viên/ngày mỗi tuần để cuối cùng đạt đến liều tối đa 6 viên mỗi ngày chia làm 3 lần. Duy trì liều này cho đến ngày thứ 60, và trễ nhất là cho đến tuần thứ 12 của thai kỳ.

- Bổ sung cho pha hoàng thể trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (FIV) : liều được khuyến

cáo là 4 đến 6 viên mỗi ngày bắt đầu từ ngày tiêm hCG cho đến tuần thứ 12 của thai kỳ.

- Bổ sung cho pha hoàng thể trong chu kỳ tự phát hoặc được tạo ra, trong trường hợp khả năng sinh sản kém hoặc vô sinh nguyên phát hay thứ phát nhất là do rối loạn rụng trứng : liều được khuyến cáo là 2 đến 3 viên mỗi ngày, bắt đầu từ ngày thứ 17 của chu kỳ, trong vòng 10 ngày và dùng lại càng nhanh càng tốt trong trường hợp tắt kinh và được chẩn đoán là có thai.

- Dự sẩy thai hoặc phòng ngừa trong trường hợp bị sẩy thai liên tiếp do suy hoàng thể : liều được khuyến cáo là 2 đến 4 viên mỗi ngày, chia làm 2 lần.

## 542. UVIMAG B6

LAPHAL

c/o HYPHENS

Dung dịch uống : ống 10 ml, hộp 20 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 ống	
Magnésium (glycérophosphate acide)	0,5 g
Tương ứng :	
Magnésium (1,38 mmol)	33 mg
Pyridoxine chlorhydrate tính theo dạng base	125 mg
(Saccharose)	(4,25 g)
(Vị thơm tự nhiên của nho)	

### DƯỢC LỰC

Liệu pháp điều trị bằng Mg.

Về mặt sinh lý :

- Mg là một cation chủ yếu ở nội tế bào. Mg làm giảm khả năng bị kích thích của tế bào thần kinh và sự dẫn truyền thần kinh cơ, và can thiệp vào nhiều phản ứng cần xúc tác enzyme. Là một yếu tố của cơ thể, phân nửa lượng Mg tập trung ở xương.

- Pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) là một yếu tố coenzyme, can thiệp vào rất nhiều tiến trình chuyển hóa, và làm dễ dàng cho sự thâm nhập của Mg vào trong tế bào.

Về mặt lâm sàng, kết quả định lượng Mg trong huyết tương :

- từ 12 đến 17 mg/l : thiếu hụt Mg vừa phải.

- dưới 12 mg/l : thiếu hụt Mg trầm trọng.



Việc thiếu Mg có thể là nguyên phát do bất thường bẩm sinh trong sự chuyển hóa Mg hoặc thứ phát do giảm cung cấp (suy dinh dưỡng nặng, nghiện rượu, chỉ nuôi ăn bằng đường tiêm), do kém hấp thu đường tiêu hóa (tiêu chảy mãn tính, có lỗ dò ở ống tiêu hóa, suy tuyến cận giáp), do mất nhiều ở thận (bệnh lý ở ống thận, đa niệu, lạm dụng thuốc lợi tiểu, viêm thận-bể thận mãn tính, tăng aldostérone nguyên phát, điều trị bằng cisplatine).

Một số biểu hiện lâm sàng không chuyên biệt có thể xuất hiện do thiếu Mg như : run, yếu cơ, cơn co cứng cơ, thất điều, tăng phản xạ, rối loạn tâm thần (dễ kích thích, mất ngủ...), rối loạn nhịp tim (ngoại tâm thu, nhịp tim nhanh), rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Mg là một yếu tố của cơ thể, nồng độ trung bình 17 mmol/kg trong đó 99% nằm trong tế bào, được hấp thu một cách chọn lọc trên niêm mạc ruột non. Tại đây, Mg được hấp thu từ 40 đến 50% lượng đưa vào.

Gần 2/3 Mg trong tế bào được phân bố vào các mô xương và 1/3 còn lại phân bố trong cơ trơn hoặc cơ vân cũng như trong hồng cầu.

Mg được đào thải qua đường tiểu. Ở thận, 70% Mg trong huyết tương được lọc tại cầu thận, 95-97% lượng Mg này được tái hấp thu ở ống thận. Lượng Mg được đào thải qua nước tiểu chiếm khoảng 1/3 lượng đưa vào.

Pyridoxine trong cơ thể hoặc bị oxy hóa thành pyridoxal, hoặc chuyển thành pyridoxamine. Sau khi được phosphoryl hóa, sẽ tạo thành pyridoxal phosphate, đây là dạng có hoạt tính của pyridoxine về mặt chuyển hóa.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Được đề nghị trong các trường hợp thiếu Mg đã được xác nhận, riêng biệt hoặc phối hợp.

Lưu ý : trường hợp có phối hợp với thiếu Ca, trong đa số trường hợp cần bổ sung Mg trước khi dùng liệu pháp bổ sung Ca.

- Được sử dụng, tác động chuyên biệt chưa được chứng minh một cách cụ thể, trong điều trị các biểu hiện chức năng của cơn lo âu với tăng thông khí (chứng co cứng cơ do thể tạng hay còn gọi là bệnh spasmophilie).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Suy thận nặng (hệ số thanh thải créatinine < 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân tiểu đường, cần lưu ý trong mỗi ống thuốc có chứa 4,25 g saccharose.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Lévodopa (đối với các biệt dược có chứa pyridoxine hay vitamine B<sub>6</sub>) : ức chế tác động của lévodopa khi không được sử dụng kèm theo chất ức chế dopadécarboxylase ở ngoại biên.

Không nên phối hợp :

- Quinidine : giảm bài tiết quinidine ở thận do kiềm hóa nước tiểu.

Thận trọng khi phối hợp :

- Tétracycline : các lần uống thuốc nên cách nhau 3 giờ (do có thể làm giảm hấp thu tetracycline).

- Calcium : các lần uống thuốc nên cách nhau 3 giờ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể bị tiêu chảy, đau bụng.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn : 3 ống thuốc/ngày chia làm 3 lần.

Trẻ em : 1 đến 2 ống thuốc/ngày, tùy theo tuổi.

## **543. V. ROHTO**

CT TNHH ROHTO - MENTHOLATUM (VIỆT NAM)

Thuốc nhỏ mắt : chai 15 ml.

### **THÀNH PHẦN**

Panthenol	0,100%
Potassium L-Aspartate	1,000%
Pyridoxine HCl (vitamin B <sub>6</sub> )	0,050%
Dipotassium Glycyrrhizinate	0,100%
Naphazoline HCl	0,003%
Neostigmine Methylsulfate	0,005%
Chlorpheniramine Maleate	0,010%

### **DƯỢC LỰC**

V. Rohto là thuốc nhãn khoa được bào chế theo công thức mới, chứa các hoạt chất có tác dụng phòng hoặc chữa chứng mỏi mắt. Ngoài Panthenol là một vitamin thiết yếu cần cho hoạt động bình thường của mắt, Potassium L-Aspartate và vitamin B<sub>6</sub> được đưa vào để làm tăng hiệu lực của thuốc, giảm nhẹ hoặc phòng ngừa chứng mỏi mắt. Thuốc được dùng để giảm mỏi mắt hoặc xung huyết mắt tại nơi làm việc hoặc ở nhà và để phòng bệnh khi bơi lội.

Panthenol là một trong các Acid Pantothenic (vitamin nhóm B), được coi là cần thiết để giữ mắt ở tình trạng khỏe mạnh.

### **Các đặc điểm của V. Rohto :**

- Tác dụng phục hồi từ mắt mỏi trở về tình trạng bình thường và phòng ngừa mỏi mắt : công

thức PAB - Panthenol (P), Potassium L-Aspartate (A), vitamin B<sub>6</sub> kích hoạt hô hấp mô để khắc phục và dự phòng mắt mờ.

- Cải thiện nhanh chóng sự suy giảm chức năng điều chỉnh thị giác : Neostigmine Methylsulfate tác dụng trực tiếp lên thần kinh điều chỉnh mắt, nhờ thế mau chóng phục hồi chức năng điều chỉnh tiêu cự đã suy yếu.

- Làm mất chứng ngứa và viêm mắt, loại trừ xung huyết : Dipotassium Glycyrrhizinate có tác dụng kháng viêm mạnh, hữu hiệu trong việc làm hết ngứa viêm mắt cùng với tác dụng kháng histamine của Chlorpheniramine Maleate, Naphazoline HCl có hiệu lực rất tốt để loại trừ xung huyết.

- Thuốc mang tính ổn định cao : dung dịch được bào chế và đóng lọ trong điều kiện vô khuẩn, chất lượng được kiểm tra chặt chẽ, chế phẩm được ổn định nên ít chịu ảnh hưởng của ánh sáng và nhiệt độ.

- Cảm giác dễ chịu khi nhỏ V-Rohto : tạo cảm giác mát dịu, làm mất cảm giác khó chịu như căng thẳng và viêm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Mắt mờ, xung huyết kết mạc, bệnh mắt do tia cực tím hay các tia sáng khác (thí dụ : mù tuyết), nhìn mờ, mắt ngứa, xốn mắt, phòng các bệnh về mắt khi bơi lội hoặc do bụi, mồ hôi lọt vào mắt, khó chịu do dùng kính tiếp xúc cứng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng trong trường hợp :

- Đau mắt nặng.
- Có tiền căn dị ứng với thuốc nhỏ mắt.
- Tăng nhãn áp.
- Đang theo một liệu trình trị liệu.

Trước khi dùng, cần lưu ý :

- Dùng đúng liều qui định. Nếu quá liều, có nguy cơ xung huyết.
- Trẻ em dùng thuốc dưới sự hướng dẫn của người lớn.
- Không để mi mắt chạm vào miệng lọ, để tránh nhiễm trùng hoặc làm đục dung dịch do các chất tiết hoặc các vi sinh vật. Một vài hoạt chất có thể kết tinh ở miệng lọ trong quá trình bảo quản. Nếu có kết tinh, lau miệng lọ bằng gạc sạch trước khi dùng.
- Không dùng V- Rohto như thuốc để mang kính tiếp xúc mềm, không nhỏ vào mắt khi mang kính tiếp xúc mềm.
- Chỉ dùng thuốc này để nhỏ mắt.

Trong và sau khi dùng, cần lưu ý :

- Nếu thuốc gây xung huyết mắt, ngứa, sưng hoặc các triệu chứng khác, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Nếu không khỏi mờ mắt sau khi dùng, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

- Sau khi dùng nhiều ngày mà bệnh vẫn không đỡ, ngưng dùng thuốc và hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Lưu ý khi bảo quản và sử dụng :

- Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.
- Vặn chặt nút lọ sau khi dùng. Bảo quản tại nơi mát, tránh ánh nắng trực tiếp.
- Để tránh nhầm lẫn và giảm chất lượng, không đựng thuốc vào chai hoặc lọ khác.
- Không dùng chung lọ thuốc với người khác để tránh lây nhiễm.
- Không dùng thuốc quá hạn.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ mắt mỗi lần 2-3 giọt, mỗi ngày 5 đến 6 lần.

### **544. VANCOCIN CP**

ELI LILLY

Bột pha tiêm 500 mg : hộp 1 lọ bột.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Vancomycine chlorhydrate	500 mg

#### **DƯỢC LỰC**

Vancomycin hydrochloride là kháng sinh thuộc nhóm glycopeptide ba vòng, được làm tinh khiết bằng phương pháp sắc ký, chiết xuất từ *Amycolaptosis orientalis* (trước đây gọi là *Nocardia orientalis*) có công thức hóa học là  $C_{66}H_{75}C_{12}N_9O_{24} \cdot HCl$ . Phân tử lượng 1.486 ; 500 mg hoạt chất tương đương 0,34 mmol.

Vancomycin hydrochloride chứa trong lọ bột vô khuẩn có hàm lượng tương đương với hoạt tính của 500 mg vancomycin. Vancomycin hydrochloride ở dạng bột đông khô màu trắng ngà. Khi pha với nước, có dạng dung dịch trong suốt và pH từ 2,5 đến 4,5.

**Vi sinh học :** tác dụng diệt khuẩn của vancomycin chủ yếu do ức chế sự sinh tổng hợp của vách tế bào.

Hơn nữa vancomycin còn làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, làm thay đổi sự tổng hợp RNA của vi khuẩn. Không có đề kháng chéo giữa vancomycin và các kháng sinh khác.

Vancomycin có hoạt tính chống : tụ cầu, bao gồm tụ cầu vàng và *Staphylococcus epidermidis* (kể cả các chủng kháng methicillin), liên cầu bao gồm *Streptococcus pyogenes* và *Streptococcus pneumoniae* (kể cả các chủng kháng penicilline), *Streptococcus agalactiae*, nhóm viridans, *Streptococcus bovis*, và cầu khuẩn ruột (ví dụ, *Enterococcus faecalis* [trước kia là *Streptococcus faecalis*]), *Clostridium difficile* (ví dụ, dòng vi khuẩn tiết ra độc tố, nguyên nhân của bệnh viêm

ruột kết màng giả) và vi khuẩn gây bệnh bạch hầu. Các vi khuẩn khác nhạy cảm với vancomycin in vitro gồm *Listeria monocytogenes*, các dòng *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Bacillus*. Vancomycin không có hiệu quả "in vitro" đối với trực khuẩn gram âm, *Mycobacteria*, hoặc vi nấm.

**Tác dụng hiệp đồng :** Phối hợp vancomycin với kháng sinh nhóm aminoglycoside có tác dụng hiệp đồng in vitro chống lại nhiều dòng tụ cầu vàng, liên cầu nhóm D không ở ruột, cầu khuẩn ruột, dòng *Streptococcus* (nhóm viridans).

**Kháng sinh đồ :** Phương pháp dùng đĩa kháng sinh chuẩn mực để thử tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với vancomycin đã được mô tả bởi Ủy Ban Quốc Gia về các chuẩn mực phòng thí nghiệm lâm sàng (NCCLS). Kết quả đối với đĩa kháng sinh tẩm 30 mg vancomycin hydrochloride nên được biện luận theo tiêu chuẩn sau : Các vi khuẩn gọi là nhạy cảm khi tạo vòng đường kính vô khuẩn  $\geq 12$  mm, cho thấy vi khuẩn được nghiên cứu có thể đáp ứng với điều trị. Nếu đường kính vòng vô khuẩn 10 hay 11 mm thì là nhạy cảm trung gian, coi như vi khuẩn đáp ứng với sự trị liệu nếu nồng độ kháng sinh cao tại các mô hoặc dịch bị nhiễm khuẩn. Các vi khuẩn đề kháng tạo vòng có đường kính  $\leq 9$  mm ; khi đó, phải chọn kháng sinh khác.

Nếu dùng phương pháp pha loãng, vi khuẩn phân lập được coi là nhạy cảm khi MIC của vancomycin  $\leq 4$  mg/L. Nếu MIC  $\geq 16$  mg/L, thì vi khuẩn xem như đề kháng với vancomycin. Nếu MIC có trị số thấp hơn 16 mg/L nhưng lớn hơn 4 mg/L thì được gọi là nhạy cảm trung gian. Các phương pháp chuẩn mực đòi hỏi phải sử dụng các vi khuẩn chứng ở phòng thí nghiệm. Đĩa vancomycin 30 mg phải cho vòng có đường kính từ 15 đến 19 mm đối với chủng *S.aureus* ATCC 25923. Tương tự, phương pháp pha loãng chuẩn mực cũng cần các vi khuẩn chứng ở phòng thí nghiệm. Bột vancomycin chuẩn phải cho trị số MIC 0,5 mg/L - 2,0 mg/L đối với chủng *S. aureus* ATCC 29213. Đối với *E. faecalis* ATCC 29212, thì trị số MIC phải từ 1,0 - 4,0 mg/L.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Vancomycin hấp thu kém khi uống. Dùng đường tĩnh mạch để chữa nhiễm khuẩn toàn thân. Tiêm bắp gây đau.

Khi truyền vancomycin nhiều liều 1 g (15 mg/kg thể trọng) liên tục trong 60 phút ở người bệnh có chức năng thận bình thường, thì nồng độ trung bình trong huyết tương đạt được 63 mg/L ngay sau khi ngừng truyền ; sau 2 giờ, nồng độ trung bình trong huyết tương là 23 mg/L ; sau 11 giờ, thì nồng độ là 8 mg/L Khi truyền nhiều liều 500 mg trong 30 phút, nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 49 mg/L ngay sau khi kết thúc truyền ; sau 2 giờ, nồng độ trung bình trong huyết tương là 19 mg/L ; sau 6 giờ, thì nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 10 mg/L. Nồng độ vancomycin trong huyết tương tiêm nhiều lần tương tự như khi tiêm liều duy nhất. Thời gian bán thải trung bình của vancomycin trong huyết tương là 4-6 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Trong 24 giờ đầu tiên, 75% liều vancomycin thải qua nước tiểu do lọc cầu thận. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương khoảng 0,058 L/kg/giờ và độ thanh thải trung bình của thận khoảng 0,048 L/kg/giờ. Khi chức năng thận suy giảm, thải trừ vancomycin

chậm lại. Đối với người bệnh suy thận nặng, thì thời gian bán thải khoảng 7,5 ngày. Hệ số phân phối từ 0,3 đến 0,43 L/kg. Không thấy có sự chuyển hóa thuốc rõ rệt. Khoảng 60% lượng vancomycin khi tiêm qua màng bụng dùng trong thẩm tách màng bụng sẽ được hấp thu vào máu sau 6 giờ. Khi tiêm vancomycin qua màng bụng với liều 30 mg/kg, nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 10 mg/L. Mặc dầu vancomycin khó đào thải qua đường thẩm tách lọc máu hoặc thẩm tách màng bụng, nhưng những báo cáo cho thấy độ thanh thải vancomycin có tăng lên khi truyền và lọc máu.

Hệ số thanh thải toàn thân và thanh thải qua thận có thể giảm ở người bệnh cao tuổi.

Khi nồng độ vancomycin trong huyết thanh khoảng từ 10 mg/L đến 100 mg/L, thì độ gắn kết vào protein huyết thanh khoảng 55%, đo được bằng phương pháp siêu lọc.

Sau khi truyền tĩnh mạch vancomycin hydrochloride, thì nồng độ ức chế vi khuẩn sẽ đạt được tại dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch báng, hoạt dịch, trong nước tiểu, trong dịch thẩm tách màng bụng và trong mô tiểu nhĩ. Vancomycin hydrochloride không khuếch tán qua màng não bình thường để vào dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì vancomycin thấm được vào dịch não tủy.

### **CHỈ ĐỊNH**

Dùng vancomycin trong các bệnh nhiễm khuẩn nặng do các chủng tụ cầu kháng methicillin (kháng với b-lactam). Vancomycin còn có chỉ định trong trường hợp người bệnh dị ứng với penicillin, hoặc người không đáp ứng với trị liệu bằng kháng sinh khác bao gồm các penicillin và cephalosporin, và trong các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với vancomycin, nhưng đề kháng với các loại kháng sinh khác. **Còn dùng vancomycin để điều trị khởi đầu khi nghi ngờ nhiễm tụ cầu kháng methicillin, sự điều chỉnh điều trị sau này tùy thuộc kết quả vi sinh học.**

Vancomycin có hiệu quả trong điều trị viêm màng trong tim do tụ cầu, ngoài ra tính hiệu quả còn được chứng minh trong các nhiễm khuẩn khác do tụ cầu, bao gồm : nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn xương, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da. Khi nhiễm tụ cầu khu trú và có mũ, cần phối hợp kháng sinh với phương pháp phẫu thuật thích hợp.

Vancomycin được báo cáo có hiệu quả khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với aminoglycoside trong trường hợp viêm màng trong tim do Streptococcus viridans hay S. bovis. Trường hợp viêm màng trong tim do cầu khuẩn ruột (thí dụ E. faecalis), vancomycin được báo cáo chỉ có hiệu lực khi phối hợp với aminoglycoside. Vancomycin có hiệu quả trong điều trị viêm màng trong tim do vi khuẩn bạch hầu. Kết hợp vancomycin với rifampin, aminoglycoside hoặc với cả hai sẽ cho hiệu quả trong viêm màng trong tim giai đoạn sớm ở người bệnh có lấp van giả phục hình gây ra do S. epidermidis hay do vi khuẩn bạch hầu.

Cần lấy bệnh phẩm để phân lập, định danh vi khuẩn và xác định tính nhạy cảm với vancomycin.

Dạng tiêm có thể dùng đường uống trong trường hợp viêm ruột kết màng giả liên quan đến kháng sinh gây ra bởi C. difficile hay viêm ruột non-ruột kết do tụ cầu. Không có hiệu quả trong

chỉ định này, nếu dùng vancomycin đường tiêm. Ngoài chỉ định trên, không có hiệu quả nào khác khi dùng vancomycin đường uống.

Mặc dầu không có các nghiên cứu có kiểm soát về hiệu quả lâm sàng, Hiệp hội tim mạch và Hiệp hội nha khoa Hoa Kỳ đã đề nghị dùng vancomycin như một kháng sinh dự phòng bệnh viêm màng trong tim do vi khuẩn để thay thế penicillin khi người bệnh bị dị ứng với penicillin và có bệnh tim bẩm sinh, thấp tim, bệnh van tim mắc phải khi những người bệnh đó cần có những thủ thuật về nha khoa hoặc các phẫu thuật ở đường hô hấp trên.

Chú ý : Khi chọn lựa kháng sinh dự phòng bệnh viêm màng trong tim do vi khuẩn, thầy thuốc và nha sĩ cần đọc kỹ khuyến cáo của Hiệp hội tim mạch và Hiệp hội nha khoa Hoa Kỳ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định vancomycin với người bệnh có tiền sử mẫn cảm với thuốc này.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tiêm tĩnh mạch nhanh trực tiếp (trong vài phút) có thể gây tụt huyết áp mạnh, choáng, và hiếm khi gây ngừng tim. Thuốc nên được pha loãng, truyền chậm không dưới 60 phút để tránh phản ứng do truyền nhanh. Khi ngừng truyền, những phản ứng trên thường hết ngay.

Vancomycin hydrochloride độc với thính giác. Độc tính này có thể thoáng qua hoặc kéo dài, thường thấy ở người bệnh dùng quá liều, hoặc trước đó có bệnh về thính giác, hoặc trong chế độ điều trị có dùng đồng thời một loại thuốc độc với thính giác như aminoglycoside. Thận trọng khi dùng vancomycin cho người bệnh suy thận, vì nguy cơ gây độc càng tăng khi nồng độ trong máu càng cao và kéo dài. Cần điều chỉnh liều lượng vancomycin trong trường hợp suy thận (xin đọc phần Thận trọng lúc dùng và Liều lượng).

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

**Tổng quát :** Một vài người bệnh uống nhiều liều vancomycin để chữa viêm ruột kết có màng giả do *C. difficile* có thể có nồng độ vancomycin trong huyết thanh có ý nghĩa trên lâm sàng.

Dùng vancomycin trong một thời gian dài có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu có bội nhiễm trong quá trình điều trị, cần có các biện pháp điều trị thích hợp. Trong một số ít trường hợp, thấy người bệnh dùng vancomycin đường tĩnh mạch bị viêm ruột kết có màng giả do *C. difficile*.

Để giảm bớt nguy cơ độc tính trên thận ở người bệnh có suy thận tiềm tàng hoặc có dùng kèm aminoglycoside, cần theo dõi chức năng thận liên tục và tuân thủ chặt chẽ chế độ liều lượng thích hợp (xin đọc phần Liều lượng).

Làm các xét nghiệm về chức năng thính giác nhiều lần có thể giúp phát hiện bệnh lý nhằm làm giảm nguy cơ độc tính với thính giác.

Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục có thể xảy ra ở người bệnh dùng vancomycin hydrochloride. Người bệnh nào phải dùng vancomycin dài ngày hoặc phải dùng phối hợp với những thuốc gây giảm bạch cầu trung tính, thì nên được theo dõi định kỳ công thức bạch cầu. Vancomycin hydrochloride gây kích ứng mô, nên cần được truyền ở những tĩnh mạch an toàn.

Tiêm bắp hoặc khi truyền thuốc trệch khỏi đường truyền do sơ ý sẽ gây viêm, đau tức và hoại tử ở nơi tiêm. Viêm tắc tĩnh mạch có thể xảy ra, tần số và mức độ nghiêm trọng có thể được giảm nhẹ bằng cách truyền chậm thuốc, pha loãng dung dịch (2,5 đến 5 g/L) và luôn thay đổi chỗ tiêm truyền.

Có những báo cáo cho thấy rằng tỷ lệ tai biến liên quan đến phản ứng tiêm truyền (gồm tụt huyết áp, đỏ bừng mặt, nổi ban, mề đay và ngứa) tăng lên khi dùng chung với các thuốc gây mê. Những phản ứng phụ này có thể được ngăn ngừa bằng cách tiêm truyền chậm vancomycin hydrochloride 60 phút trước khi khởi mê.

Chưa đánh giá được hiệu quả và tính an toàn của thuốc khi tiêm vào dịch não tủy (qua đường tủy sống hoặc não thất).

**Sử dụng trong nhi khoa :** Ở trẻ đẻ non và trẻ nhỏ, cần xác định nồng độ điều trị của vancomycin trong huyết thanh.

**Sử dụng ở người cao tuổi :** Sự suy giảm tự nhiên về độ lọc của cầu thận gia tăng theo tuổi dẫn đến gia tăng nồng độ vancomycin trong huyết thanh, nếu không chỉnh liều vancomycin thích hợp. Nên điều chỉnh liều lượng cho thích hợp ở người cao tuổi (xin đọc phần Liều lượng).

**Tính gây ung thư, gây đột biến và vô sinh :** Chưa có những nghiên cứu dài hạn trên động vật để đánh giá tính gây ung thư, cũng chưa thấy có báo cáo nào về khả năng gây đột biến trên động vật thử nghiệm trong phòng thí nghiệm. Chưa có những nghiên cứu xác định ảnh hưởng trên tính sinh sản.

### **LÚC CÓ THAI**

Những nghiên cứu về tính gây quái thai được thực hiện trên chuột với liều gấp 5 lần ở người và trên thỏ với liều gấp 3 lần ở người, không thấy có chứng cứ gì nguy hại cho bào thai do dùng vancomycin. Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, độc tính với thính giác, với thận của vancomycin ở trẻ em đã được đánh giá khi dùng thuốc cho mẹ bị nhiễm tụ cầu nặng biến chứng do lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch. Vancomycin được tìm thấy trong máu của dây rốn. Không ghi nhận ở thai có suy giảm thính giác do tổn thương thần kinh hoặc độc tính với thận do vancomycin. Một sản phụ có dùng vancomycin trong 3 tháng cuối của thai kỳ, đã sinh ra trẻ bị điếc, nhưng không thể quy kết là do sử dụng vancomycin. Do số lượng người bệnh trong cuộc nghiên cứu này còn hạn chế và chỉ dùng vancomycin trong 6 tháng cuối của thai kỳ, nên không thể khẳng định vancomycin có gây hại cho bào thai hay không. Vì các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên súc vật không thể luôn luôn suy diễn cho người, nên chỉ dùng vancomycin cho người mang thai khi thật cần thiết.

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Vancomycin bài tiết qua sữa mẹ. Cần thận trọng khi dùng vancomycin trong thời kỳ cho con bú. Vì có khả năng gây phản ứng có hại, nên tùy theo mức độ trầm trọng bệnh của người mẹ mà quyết định ngừng thuốc hoặc ngừng cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**



- Phối hợp vancomycin với các loại thuốc gây mê có thể gây ban đỏ, chứng đỏ bừng mặt giống phản ứng do histamin (xin đọc phần Thận trọng lúc dùng) và phản ứng dạng choáng phản vệ (xin đọc phần Tác dụng ngoại ý)

- Cần theo dõi chặt khi dùng đồng thời vancomycin hoặc liên tiếp với các loại thuốc dùng trong hoặc bôi ngoài da mà có độc tính trên hệ thần kinh và/hoặc độc với thận như amphotericin B, aminoglycoside, bacitracin, polymyxin B, colistin, viomycin, cisplatin.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

- Phản ứng liên quan đến tiêm truyền : Trong hoặc sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhanh vancomycin hydrochloride, người bệnh có thể có phản ứng giống choáng phản vệ, bao gồm tụt huyết áp, thở khò khè, khó thở, nổi mề đay hoặc ngứa. Truyền dịch nhanh có thể gây chứng đỏ bừng phần trên của cơ thể ("cổ đỏ") hoặc đau, co cứng cơ ở ngực và lưng. Những phản ứng trên thường hết trong vòng 20 phút, nhưng cũng có thể kéo dài trong vài giờ. Các thử nghiệm trên súc vật cho thấy tụt huyết áp, nhịp tim chậm xảy ra khi dùng một liều lớn vancomycin với nồng độ cao và truyền với tốc độ nhanh. Những hiện tượng trên ít xảy ra nếu truyền chậm, kéo dài hơn 60 phút. Trong các nghiên cứu ở người khỏe mạnh bình thường, những phản ứng liên quan đến tiêm truyền không xảy ra nếu truyền vancomycin hydrochloride ở tốc độ 10 mg/phút hoặc chậm hơn.

- Độc tính trên thận : Rất hiếm khi xảy ra suy thận biểu hiện bằng gia tăng nồng độ creatinine hoặc BUN trong huyết thanh, kể cả khi người bệnh được truyền vancomycin liều cao. Hiếm khi thấy viêm thận kẽ. Phần lớn những trường hợp này là do người bệnh có dùng đồng thời aminoglycoside hoặc có bệnh thận kèm theo. Nitơ/huyết trở lại bình thường trong phần lớn trường hợp khi ngừng vancomycin.

- Độc tính với thính giác : Một số trường hợp giảm thính giác có liên quan đến việc dùng vancomycin. Phần lớn trường hợp là do người bệnh có bệnh thận từ trước hoặc có kèm theo một bệnh về thính giác hoặc có dùng đồng thời thuốc có độc tính với thính giác. Chóng mặt, hoa mắt, ù tai hiếm khi xảy ra.

- Ảnh hưởng trên hệ tạo máu : Giảm bạch cầu trung tính có thể hồi phục xuất hiện trung bình 1 tuần hoặc lâu hơn nữa sau khi dùng thuốc hoặc sau tổng liều quá 25 g, đã được ghi nhận trên hơn vài chục người bệnh. Giảm bạch cầu trung tính hồi phục nhanh chóng ngay sau khi ngừng dùng vancomycin. Hiếm khi giảm tiểu cầu. Chứng giảm bạch cầu hạt (đếm dưới  $500/\text{mm}^3$ ) hiếm khi xảy ra, tuy nhiên có thể hồi phục, mối liên quan giữa thuốc và chứng này chưa được xác định rõ.

- Viêm tĩnh mạch : Có thấy viêm tại nơi tiêm.

- Các phản ứng khác : Rất hiếm xảy ra phản ứng phản vệ, sốt do thuốc, buồn nôn, lạnh run, tăng bạch cầu ưa eosin, phát ban (bao gồm viêm da tróc vẩy).

Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và hiếm khi viêm mạch máu xảy ra khi dùng vancomycin.

## LIỀU LƯỢNG

Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền đều liên quan đến nồng độ và tốc độ truyền của thuốc. Đối với người lớn, thì nồng độ thuốc không nên quá 5mg/mL và tốc độ truyền không nên quá 10 mg/phút. Đối với những người bệnh cần hạn chế sử dụng nước, thì có thể dùng nồng độ cao đến 10 mg/mL. Nồng độ này sẽ làm tăng nguy cơ phản ứng do dịch truyền. Tuy nhiên, các phản ứng liên quan đến dịch truyền có thể xảy ra ở bất cứ nồng độ và tốc độ nào.

### Ở người bệnh có chức năng thận bình thường

**Người lớn :** Liều truyền tĩnh mạch thông thường là 2 gam/24 giờ, chia ra 500 mg cho mỗi 6 giờ hoặc 1g mỗi 12 giờ. Tốc độ truyền mỗi liều không quá 10 mg/phút hoặc trong thời gian tối thiểu là 60 phút, có thể kéo dài hơn. Với những yếu tố khác liên quan đến người bệnh như tuổi tác, béo phì, cần điều chỉnh lại liều lượng mỗi ngày.

**Trẻ em :** Liều truyền tĩnh mạch thông thường là 10 mg/kg cho mỗi 6 giờ. Mỗi liều nên truyền tối thiểu trong 60 phút.

**Trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh :** Ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, tổng liều truyền tĩnh mạch hàng ngày có thể thấp hơn. Liều đề nghị khởi đầu là 15 mg/kg, sau đó 10 mg/kg trong mỗi 12 giờ cho trẻ sơ sinh một tuần lễ tuổi, và mỗi 8 giờ cho trẻ lớn hơn 1 tuần đến 1 tháng tuổi. Mỗi liều nên truyền trên 60 phút. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết thanh ở những loại người bệnh này.

### Người bệnh suy thận và người bệnh cao tuổi

Cần chỉnh liều ở người bệnh có bệnh về thận. Ở trẻ sinh thiếu tháng và người cao tuổi, có thể cần phải giảm liều nhiều hơn, do chức năng thận giảm. Đo nồng độ vancomycin trong huyết thanh rất cần để có phương pháp điều trị tối ưu, đặc biệt ở người bệnh có bệnh nặng trầm trọng và chức năng thận kém. Nồng độ vancomycin trong huyết thanh có thể đo được bằng phương pháp vi sinh học, phóng xạ miễn dịch học, miễn dịch huỳnh quang phân cực, miễn dịch huỳnh quang, hoặc sắc ký lỏng cao áp.

Nếu độ thanh thải creatinine có thể đo được hay ước đoán chính xác, thì liều thuốc đối với người bệnh suy thận có thể tính được dựa vào bảng sau đây. Liều lượng vancomycin hydrochloride (tính theo mg) sử dụng hàng ngày gấp khoảng 15 lần tốc độ lọc cầu thận tính bằng mL/phút.

### Bảng liều dùng vancomycin cho người bệnh suy thận (Theo Moellering và cộng sự)

Độ thanh thải creatinine (mL/phút)	Liều lượng (mg/24 giờ)
100	1545
90	1390

80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Liều khởi đầu không nên 15 mg/kg, ngay cả ở người bệnh suy thận nhẹ hoặc trung bình. Bảng liều dùng này không nên áp dụng cho người bệnh thận tâm chức năng. Đối với những người bệnh này, nên dùng liều khởi đầu 15 mg/kg để đạt nồng độ trị liệu nhanh trong huyết thanh. Liều dùng đòi hỏi luôn duy trì nồng độ ổn định là 1,9 mg/kg/24giờ. Đối với người bệnh suy thận nặng, liều duy trì từ 250 đến 1 000 mg mỗi lần và cách nhiều ngày có lẽ thuận tiện hơn cho thuốc với liều hàng ngày. Đối với người bệnh vô niệu, nên dùng liều 1 000 mg cách 7 đến 10 ngày. Nếu chỉ biết được nồng độ creatinine trong huyết thanh, có thể tính được độ thanh thải creatinine dựa theo công thức sau đây (căn cứ vào giới, thể trọng và tuổi của người bệnh). Độ thanh thải creatinine tính được cũng chỉ là số ước lượng. Cần đo lường trị số chính xác.

Cho nam giới :

$\text{Thể trọng (kg)} \times (140 - \text{số tuổi}) / 72 \times \text{nồng độ creatinine trong huyết thanh (mg/dl)}$

Cho nữ giới : 0,85 x trị số trên

Nồng độ creatinine trong huyết thanh phải thể hiện tình trạng ổn định của chức năng thận, nếu không thì trị số ước lượng độ thanh thải creatinine không có giá trị. Độ thanh thải creatinine ước lượng theo công thức trên đây nếu cao hơn trị số thật của người bệnh, thì là do những nguyên nhân sau : (1) Tình trạng giảm chức năng thận do những nguyên nhân như choáng, suy tim nặng, thiếu niệu ; (2) Không có sự tương quan bình thường giữa khối lượng cơ và thể trọng, thí dụ như ở người béo phì, có bệnh về gan, phù nề, cổ trướng và (3) kèm suy dinh dưỡng, suy kiệt, nằm bất động lâu ngày.

Hiệu quả và tính an toàn khi dùng vancomycin qua đường dịch não tủy (qua tủy sống hoặc não

thất) chưa được xác định. Nên dùng thuốc bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch nhỏ giọt cách quãng.

### **Cách pha thuốc và tính ổn định**

Khi sử dụng, pha loãng chai thuốc chứa 500 mg bột khô vô khuẩn với 10 mL nước cất pha tiêm, với chai chứa 1 g thì pha với 20 mL nước cất pha tiêm. Với cách pha này, sẽ được dung dịch có nồng độ 50 mg/mL. Sau đó, cần pha loãng thêm nữa.

Sau khi pha xong, lọ thuốc có thể bảo quản trong tủ lạnh 14 ngày mà không mất hiệu quả tác dụng. Dung dịch chứa 500 mg cần được pha loãng thêm với 100 mL dung môi hoặc nếu chai 1 g cần pha thêm 200 mL dịch pha loãng. Sau đó, thuốc được truyền nhỏ giọt ít nhất trong thời gian 60 phút.

Sự tương hợp với các dịch tiêm truyền.

Dung dịch được pha loãng với dextrose 5% hoặc nước muối sinh lý 0,9% có thể bảo quản trong tủ lạnh 14 ngày mà không mất hiệu quả tác dụng. Thuốc có thể để trong tủ lạnh trong 96 giờ, khi pha loãng với các chất pha loãng sau đây:

- Dextrose 5% và sodium chloride 0,9%
- Dung dịch Lactate Ringer
- Dung dịch Lactate Ringer và Dextrose 5%
- Normosol-M và Dextrose 5%
- Isolyte E
- Dung dịch Acetate Ringer

Dung dịch vancomycin có pH thấp, có thể không ổn định về mặt vật lý hoặc hoá học khi trộn lẫn với các hợp chất khác.

Trước khi dùng, các loại thuốc tiêm cần được kiểm tra bằng mắt thường, để xem dung dịch có bị biến màu, vẩn đục hoặc có vật lạ không.

Loại dùng để uống - Vancomycin dạng uống được chỉ định trong viêm ruột kết màng giả do *C. difficile* và trong chỉ định viêm ruột non - ruột kết do tụ cầu. Vancomycin dạng uống không có hiệu quả trong các loại nhiễm khuẩn khác. Liều uống tổng cộng trong 24 giờ cho người lớn là từ 500 mg đến 2 g, chia 3-4 lần ; dùng trong 7-10 ngày. Liều tổng cộng trong 24 giờ cho trẻ em là 40 mg/kg, chia 3-4 lần ; uống trong 7-10 ngày. Liều tổng cộng không quá 2 gam trong 24 giờ.

Thuốc có thể pha loãng với 1 oz nước để cho người bệnh uống. Chất tạo mùi có thể trộn thêm vào cho dễ uống. Dung dịch pha loãng có thể cho qua đường ống thông mũi dạ dày.

### **QUÁ LIỀU**

Cần dùng biện pháp hỗ trợ cho người bệnh cùng với duy trì độ lọc cầu thận. Vancomycin được thải trừ rất ít qua thẩm tách màng bụng. Lọc máu và truyền máu với nhựa polysulfone làm tăng độ thanh thải của vancomycin. Liều trung bình gây chết qua đường tĩnh mạch là 319 mg/kg ở chuột cống và 400 mg/kg ở chuột nhắt. Khi xử trí quá liều, cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác giữa các thuốc và dược động học bất thường của người bệnh.

## BẢO QUẢN

Thuốc ở dạng bột khô, trước khi pha cần bảo quản ở nhiệt độ 15deg-30°C.

## 545. VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE

ABBOTT

Bột pha tiêm 500 mg : hộp 10 lọ.

Bột pha tiêm 1 g : hộp 10 lọ.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Vancomycine HCl	500 mg

cho 1 lọ	
Vancomycine HCl	1 g

## MÔ TẢ

Vancomycin hydrochloride vô khuẩn, USP là một kháng sinh glycopeptide ba vòng dẫn xuất từ *Nocardia orientalis* (trước đây gọi là *Streptomyces orientalis*) và có công thức hóa học  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}.HCl$ . Trọng lượng phân tử là 1.486 ; 500 mg chất cơ bản tương đương với 0,34 mmol và 1 g chất cơ bản tương đương với 0,67 mmol.

Những lọ vô khuẩn có chứa 500 mg hoặc 1 g chất cơ bản Vancomycin. Vancomycin hydrochloride dạng bột trắng nhờ dễ hòa tan. Có thể chứa axit hydrochloric và/hoặc hydroxide natri để điều chỉnh pH. Khi được tái tổ hợp trong nước vô khuẩn để tiêm, USP, thuốc trở thành một dung dịch trong suốt có pH khoảng 4,0 (2,5 đến 4,5).

Dung dịch Vancomycin hydrochloride được tái tổ hợp với nước vô khuẩn để tiêm, USP không có chất kìm hãm vi khuẩn và chỉ dành để sử dụng như là thuốc tiêm liều duy nhất. Khi cần liều nhỏ hơn, phần không dùng nên bỏ đi. Trước khi dùng cần pha loãng hơn nữa.

## DƯỢC LỰC

Vi sinh học :

Tác dụng diệt khuẩn của Vancomycin chủ yếu là do khả năng ức chế sự sinh tổng hợp vách tế bào. Ngoài ra, Vancomycin làm thay đổi tính thấm màng tế bào và sự sinh tổng hợp RNA của vi khuẩn. Không có đề kháng chéo giữa Vancomycin và những kháng sinh khác. Vancomycin có hoạt tính chống Staphylococci, gồm *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis* (kể cả những chủng đề kháng Methicillin không đồng nhất) ; Streptococci, gồm *Streptococcus*

pyogenes, Streptococcus pneumoniae (kể cả những chủng đề kháng penicillin), Streptococcus agalactiae, nhóm viridans, Streptococcus bovis, và Enterococci (ví dụ Streptococcus faecalis); Clostridium difficile (ví dụ những chủng sinh độc tố bao hàm viêm đại tràng giả mạc); và Diphtheroids. Những vi sinh vật khác nhạy với Vancomycin trên thực nghiệm gồm Listeria monocytogenes, Lactobacillus species, Actinomyces species, Clostridium species, và Bacillus species.

Trên thực nghiệm, Vancomycin không có hoạt tính chống những trực khuẩn gram dương, mycobacteria, hoặc nấm.

**Tác dụng hiệp lực:** Việc phối hợp Vancomycin và Aminoglycoside có tác dụng hiệp lực chống lại nhiều chủng S. aureus, Streptococci nonenterococcal nhóm D, enterococci, và Streptococcus species (nhóm viridans) trên thực nghiệm.

Những thử nghiệm tính nhạy cảm bằng đĩa: Phương pháp chuẩn được Ủy ban Quốc gia về những chuẩn mực phòng xét nghiệm lâm sàng mô tả đã được đề nghị sử dụng đĩa để thử nghiệm tính nhạy cảm của Vancomycin. Nên biện luận những kết quả của các thử nghiệm tính nhạy cảm liều chuẩn duy nhất với đĩa Vancomycin hydrochloride 30 g theo tiêu chuẩn sau. Những vi khuẩn nhạy cảm tạo ra những vùng vô khuẩn có đường kính lớn hơn hoặc bằng 12 mm, cho biết vi khuẩn thử nghiệm chắc chắn đáp ứng với điều trị. Những vi khuẩn tạo ra những vùng có đường kính 10 hoặc 11 mm được xem là nhạy cảm trung gian. Những vi khuẩn trong phân loại này chắc chắn đáp ứng nếu nhiễm trùng hạn chế trong mô hoặc dịch mà nơi đó đạt được nồng độ kháng sinh cao. Những vi khuẩn đề kháng tạo ra những vùng có đường kính bằng hoặc nhỏ hơn 9 mm, cho biết nên chọn lựa trị liệu khác.

Với phương pháp pha loãng đã được chuẩn hóa, một vi khuẩn cô lập được xem là nhạy cảm nếu giá trị MIC của Vancomycin bằng hoặc nhỏ hơn 4 mg/l. Những vi khuẩn được xem là đề kháng Vancomycin nếu MIC bằng hoặc lớn hơn 16 mg/l. Những vi khuẩn có giá trị MIC dưới 16 mg/l nhưng lớn hơn 4 mg/l được xem là nhạy cảm trung gian.

Những phương thức được chuẩn hóa cần phải sử dụng những vi khuẩn chứng trong phòng xét nghiệm. Những đĩa Vancomycin 30 mg phải cho những vùng có đường kính từ 15 đến 19 mm đối với S. aureus ATCC 25923. Cũng với những phương pháp pha loãng chuẩn, những phương thức pha loãng cần phải sử dụng những vi sinh vật chứng trong phòng xét nghiệm. Bột Vancomycin chuẩn phải cho những giá trị MIC trong giới hạn từ 0,5 mg/l đến 2 mg/l đối với S. aureus ATCC 25913. Đối với S. faecalis ATCC 29212, giới hạn MIC từ 1,0 đến 4,0 mg/l.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Vancomycin hấp thu kém khi dùng đường uống; thuốc được dùng tiêm mạch để điều trị nhiễm trùng toàn thân. Tiêm bắp rất đau. Ở những đối tượng có chức năng thận bình thường, truyền tĩnh mạch nhiều lần liều 1 g Vancomycin (15 mg/kg) trong 60 phút tạo nên nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 63 mg/l ngay khi ngưng truyền, nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 23 mg/l sau khi truyền 2 giờ, và nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 8

mg/l sau khi ngưng truyền 11 giờ. Truyền nhiều lần liều 500 mg trong 30 phút tạo nên nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 49 mg/l sau khi ngưng truyền, nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 19 mg/l sau khi truyền 2 giờ, và nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 10 mg/l sau khi truyền 6 giờ. Nồng độ Vancomycin trong huyết tương khi dùng nhiều lần cũng tương tự với nồng độ trong huyết tương khi dùng liều duy nhất.

Thời gian bán hủy đào thải trung bình của Vancomycin trong huyết tương từ 4 đến 6 giờ ở những đối tượng có chức năng thận bình thường. Trong 24 giờ đầu, khoảng 75% liều Vancomycin đã dùng được thải trừ trong nước tiểu do sự lọc cầu thận. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương khoảng 0,058 l/kg/giờ, và độ thanh thải trung bình của thận khoảng 0,048 l/kg/giờ. Rối loạn chức năng thận làm chậm đào thải Vancomycin. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, thời gian bán hủy đào thải trung bình là 7,5 ngày. Hệ số phân khối từ 0,3 đến 0,43 l/kg. Chuyển hóa của thuốc không rõ. Khoảng 60% liều Vancomycin trong màng bụng khi dùng qua đường thẩm phân phúc mạc được hấp thu ngấm vào máu sau 6 giờ. Khi tiêm Vancomycin vào phúc mạc liều 30 mg/kg đạt được nồng độ trong huyết thanh khoảng 10 mg/l. Vancomycin không dễ dàng bị loại bỏ qua đường thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu : không có báo cáo nào về độ thanh thải Vancomycin khi truyền máu. Độ thanh thải Vancomycin toàn thân và thận có thể giảm ở những người lớn tuổi.

Khoảng 55% Vancomycin kết hợp protein huyết thanh, đo bằng phương pháp siêu âm lọc ở nồng độ Vancomycin trong huyết thanh từ 10 đến 100 mg/l. Sau khi tiêm Vancomycin hydrochloride tĩnh mạch, nồng độ ức chế đạt được trong màng phổi, màng tim, màng bụng, và hoạt dịch ; trong nước tiểu ; trong dịch thẩm phân màng bụng và trong mô tiểu nhĩ.

Vancomycin hydrochloride thực sự không khuếch tán qua màng não bình thường để vào dịch não tủy ; nhưng khi màng não bị viêm, sự thấm qua dịch não tủy xảy ra.

### **CHỈ ĐỊNH**

Vancomycin hydrochloride được chỉ định để điều trị những trường hợp nhiễm trùng trầm trọng gây ra do những chủng Staphylococci đề kháng methicillin nhạy cảm với thuốc (đề kháng b-lactam). Thuốc được chỉ định cho những bệnh nhân dị ứng penicillin, cho những bệnh nhân không thể dùng những thuốc khác hoặc không đáp ứng với thuốc khác, kể cả penicillin hoặc cephalosporin, và cho những trường hợp nhiễm trùng những vi khuẩn nhạy cảm với

Vancomycin nhưng đề kháng với những kháng sinh khác. Vancomycin hydrochloride được chỉ định điều trị khởi đầu khi nghi ngờ Staphylococci đề kháng methicillin, nhưng sau khi có những số liệu về tính nhạy cảm, nên điều chỉnh trị liệu cho phù hợp. Vancomycin hydrochloride có hiệu quả trong điều trị viêm nội tâm mạc do tụ cầu. Hiệu lực của thuốc còn được ghi nhận trong những nhiễm trùng khác do Staphylococci, kể cả nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng xương, nhiễm trùng đường hô hấp dưới, và nhiễm trùng da và cấu trúc của da. Khi nhiễm tụ cầu khu trú và có mủ, kháng sinh được sử dụng hỗ trợ cho những phương pháp phẫu thuật thích hợp.

Vancomycin hydrochloride được báo cáo là hiệu quả khi sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp với

một Aminoglycoside trong viêm nội tâm mạc do *S. viridans* hoặc *S. bovis*. Đối với viêm nội tâm mạc do Enterococci (ví dụ *S. faecalis*), Vancomycin hydrochloride được báo cáo là chỉ có hiệu quả khi phối hợp với một Aminoglycoside.

Vancomycin hydrochloride được báo cáo là hữu hiệu trong điều trị viêm nội tâm mạc do diphtheroid. Vancomycin hydrochloride được sử dụng thành công khi phối hợp với rifampin, một aminoglycoside, hoặc cả hai trong viêm nội tâm mạc có van giả phức hình giai đoạn sớm do *S. epidermidis* hoặc diphtheroid.

Nên lấy những mẫu cấy vi khuẩn để cách ly và định danh vi khuẩn gây bệnh và xác định tính nhạy cảm của chúng với Vancomycin hydrochloride.

Vancomycin hydrochloride dạng tiêm có thể được sử dụng đường uống để điều trị viêm đại tràng giả mạc liên quan kháng sinh do *C. difficile*. Chưa chứng minh được hiệu quả của việc sử dụng đơn thuần Vancomycin hydrochloride dạng tiêm trong chỉ định này. Vancomycin hydrochloride dùng đường uống không hiệu quả đối với những loại nhiễm trùng khác.

Mặc dù chưa thực hiện được những nghiên cứu có nhóm chứng về hiệu quả lâm sàng, nhưng Vancomycin tiêm mạch được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Nha khoa Hoa Kỳ đề nghị sử dụng để phòng ngừa viêm nội tâm mạc do vi khuẩn ở những bệnh nhân dự ứng penicillin có bệnh tim bẩm sinh hoặc bệnh van tim hậu thấp hoặc bệnh van tim mắc phải khi những bệnh nhân này cần trải qua những thủ thuật về nha hoặc những thủ thuật đường hô hấp trên.

**Lưu ý:** Khi lựa chọn kháng sinh để phòng ngừa viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, bác sĩ hoặc nha sĩ nên nghiên cứu toàn bộ thông tin chung của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Nha khoa Hoa Kỳ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Vancomycin hydrochloride chống chỉ định trên những bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với kháng sinh này.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Tiêm thẳng tĩnh mạch nhanh (ví dụ trong khoảng vài phút) có thể gây hạ huyết áp quá mức và hiếm gặp hơn, ngừng tim.

Nên sử dụng Vancomycin hydrochloride dưới dạng dung dịch pha loãng truyền trong khoảng thời gian không dưới 60 phút để tránh những phản ứng do truyền nhanh. Thông thường ngưng truyền, những phản ứng này sẽ ngừng ngay lập tức. Độc tính trên tai có thể xảy ra trên những bệnh nhân dùng Vancomycin hydrochloride. Độc tính này có thể thoáng qua hoặc lâu dài. Hầu hết được báo cáo trên những bệnh nhân được cho liều quá cao, tiềm tàng mất khả năng nghe, hoặc dùng đồng thời với một kháng sinh khác cũng độc tai, như aminoglycoside. Vancomycin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận vì nguy cơ độc tính tăng đáng kể do nồng độ trong máu cao, kéo dài.

Phải điều chỉnh liều lượng của Vancomycin hydrochloride ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận (xem phần Thận trọng lúc dùng, Liều lượng và Cách dùng).



## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

### **Chung :**

Nồng độ trong huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo trong một số bệnh nhân đang được điều trị viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile* sau khi uống nhiều liều Vancomycin.

Để giảm đến mức tối thiểu nguy cơ độc tính trên thận khi điều trị những bệnh nhân có bệnh thận tiềm tàng hoặc những bệnh nhân sử dụng đồng thời một aminoglycoside, nên thực hiện việc theo dõi chức năng thận nhiều lần và đặc biệt là cẩn thận khi áp dụng những chế độ liều lượng thích hợp bên dưới (xem Liều lượng và Cách dùng).

Thử nghiệm nhiều lần về chức năng thính giác có thể hữu ích để giảm đến mức tối thiểu nguy cơ độc tính trên tai.

Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Vancomycin hydrochloride (xem Tác dụng ngoại ý). Những bệnh nhân sẽ dùng Vancomycin hydrochloride lâu dài hoặc dùng đồng thời với những thuốc có thể gây giảm bạch cầu trung tính nên theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu.

Vancomycin hydrochloride kích thích mô và phải được cho bằng cách sử dụng một đường tĩnh mạch an toàn. Đau, dễ nhạy cảm, và hoại tử xảy ra khi tiêm bắp Vancomycin hydrochloride hoặc khi thoát mạch do sơ ý. Viêm tắc tĩnh mạch có thể xảy ra, tần suất và độ nặng có thể được giảm đến mức tối thiểu bằng cách truyền thuốc chậm như một dung dịch pha loãng (2,5 đến 5 g/l) và thay đổi những vị trí tiêm truyền.

Có những báo cáo về tần suất những sự kiện liên quan đến việc tiêm truyền (gồm hạ huyết áp, đỏ mắt, ban đỏ, mề đay, và ngứa) tăng khi sử dụng đồng thời với những thuốc gây vô cảm khác. Có thể giảm đến mức tối thiểu những sự kiện liên quan đến việc tiêm truyền bằng cách sử dụng Vancomycin hydrochloride truyền 60 phút trước khi gây vô cảm.

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng Vancomycin tiêm vào não thất (đường cột sống hoặc trong não thất) chưa được đánh giá. Cần phải theo dõi cẩn thận khi sử dụng tại chỗ hoặc toàn thân đồng thời với/hoặc theo sau những thuốc độc thần kinh và/hoặc độc thận khác, như amphotericin B, các aminoglycoside, bacitracin, polymyxin B, colistin, viomycin, hoặc cisplatin.

**Sử dụng ở trẻ em :** Xác định nồng độ Vancomycin mong muốn trong huyết thanh ở những trẻ sinh non và trẻ nhỏ có thể cần thiết. Ở trẻ em, việc sử dụng đồng thời Vancomycin với những thuốc gây vô cảm có thể gây ban đỏ và đỏ mắt giống histamine (xem Tác dụng ngoại ý).

**Sử dụng ở người lớn tuổi :** Sự suy giảm tự nhiên độ lọc cầu thận theo tuổi có thể làm nồng độ Vancomycin trong huyết thanh tăng nếu không điều chỉnh liều. Nên điều chỉnh chế độ liều lượng Vancomycin ở những bệnh nhân lớn tuổi (xem Liều lượng và Cách dùng).

## **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

### **Lúc có thai :**

Những công trình nghiên cứu về khả năng sinh sản của súc vật với Vancomycin hydrochloride chưa được thực hiện. Người ta cũng không biết Vancomycin hydrochloride có gây nguy hiểm

cho thai hay không khi được sử dụng cho người phụ nữ có thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Chỉ nên sử dụng Vancomycin hydrochloride cho phụ nữ có thai khi thật sự cần thiết.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Người ta không biết thuốc có được tiết ra qua sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc được tiết qua sữa mẹ, nên thận trọng khi sử dụng Vancomycin hydrochloride cho phụ nữ cho con bú. Người ta không chắc rằng trẻ bú sữa mẹ có thể hấp thu một lượng Vancomycin đáng kể qua đường tiêu hóa bình thường.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Những sự kiện liên quan đến tiêm truyền : Trong lúc hoặc ngay sau khi truyền nhanh Vancomycin hydrochloride, bệnh nhân có thể bị những phản ứng dạng phản vệ, gồm hạ huyết áp, thở rít, khó thở, mề đay, hoặc ngứa. Truyền nhanh có thể gây đỏ da nửa trên cơ thể ("cổ đỏ") hoặc đau và co thắt cơ ngực và lưng. Những phản ứng này thường hết trong vòng 20 phút nhưng có thể kéo dài nhiều giờ. Những sự kiện như thế hiếm xảy ra nếu Vancomycin hydrochloride được cho truyền chậm khoảng 60 phút. Trong những nghiên cứu ở những người tình nguyện bình thường, những sự kiện liên quan đến tiêm truyền không xảy ra khi Vancomycin hydrochloride được cho với tốc độ bằng hoặc ít hơn 10 mg/phút.

Độc thận : Nhiều trường hợp nồng độ creatinine máu hoặc BUN trong huyết thanh tăng ở những bệnh nhân dùng Vancomycin hydrochloride đã được báo cáo. Đa số những trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân được cho đồng thời với aminoglycoside hoặc ở những người có rối loạn chức năng thận tồn tại từ trước. Khi ngừng Vancomycin hydrochloride, đa số bệnh nhân sẽ hết tăng azot máu.

Độc tai : Nhiều trường hợp mất thính giác liên quan đến việc sử dụng Vancomycin hydrochloride đã được báo cáo. Hầu hết những bệnh nhân này bị rối loạn chức năng thận, mất thính giác tồn tại từ trước, hoặc trị liệu đồng thời với những thuốc độc tai. Chóng mặt, choáng váng và ù tai được báo cáo hiếm gặp.

Tạo máu : Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thường bắt đầu xuất hiện một hoặc nhiều tuần sau đợt điều trị với Vancomycin hydrochloride hoặc sau tổng liều lớn hơn 25 g, đã được báo cáo trên nhiều bệnh nhân. Giảm bạch cầu trung tính phục hồi nhanh chóng ngay khi ngừng Vancomycin hydrochloride. Giảm tiểu cầu hiếm gặp.

Các phản ứng phụ khác : Hiếm khi xảy ra, những bệnh nhân bị phản vệ, sốt do thuốc, run, và phát ban đã được báo cáo do dùng Vancomycin hydrochloride.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

##### **Những bệnh nhân có chức năng thận bình thường :**

**Người lớn :** Liều tiêm mạch thường dùng hàng ngày là 2 g chia thành 500 mg mỗi 6 giờ hoặc 1 g mỗi 12 giờ. Mỗi liều nên được cho trong khoảng thời gian ít nhất là 60 phút. Những yếu tố cơ địa khác, như tuổi hoặc béo phì, có thể cần phải điều chỉnh liều thường dùng mỗi ngày.

**Trẻ em :** Tổng liều Vancomycin hydrochloride tiêm mạch mỗi ngày được tính trên cơ sở 40 mg cho mỗi kg cân nặng, có thể chia hoặc pha vào nhu cầu dịch trong 24 giờ của trẻ. Mỗi liều nên được cho trong một khoảng thời gian ít nhất 60 phút.

**Trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh :** Ở trẻ nhỏ và sơ sinh, tổng liều tiêm mạch mỗi ngày có thể thấp hơn. Ở cả hai trường hợp trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, liều khởi đầu được đề nghị là 15 mg/kg, sau đó là 10 mg/kg mỗi 12 giờ cho trẻ sinh một tuần tuổi và mỗi 8 giờ cho trẻ trên một tháng tuổi. Theo dõi chặt chẽ nồng độ Vancomycin trong huyết thanh ở những bệnh nhân này.

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng Vancomycin tiêm vào não thất (đường cột sống hoặc trong não thất) chưa được đánh giá.

Những bệnh nhân suy chức năng thận và lớn tuổi : Việc điều chỉnh liều phải được thực hiện ở những bệnh nhân suy chức năng thận. Ở những bệnh nhân lớn tuổi, việc giảm liều có thể cần phải nhiều hơn mong đợi vì chức năng thận giảm. Đo nồng độ Vancomycin trong huyết thanh có thể hữu ích điều trị tốt, nhất là ở những bệnh nhân bệnh nặng kèm theo chức năng thận thay đổi. Nồng độ Vancomycin trong huyết thanh có thể được xác định bằng phương pháp định lượng vi sinh học, định lượng miễn dịch phóng xạ, định lượng miễn dịch huỳnh quang phân cực, định lượng miễn dịch huỳnh quang, hoặc phép ghi sắc ký lỏng cao áp.

Nếu có thể đo hoặc ước lượng độ thanh lọc creatinin một cách chính xác, liều lượng cho hầu hết những bệnh nhân suy thận có thể được tính toán theo bảng dưới đây. Liều lượng Vancomycin hydrochloride tính bằng mg mỗi ngày khoảng 15 lần độ lọc cầu thận tính bằng ml/phút :

Bảng Liều lượng Vancomycin cho những bệnh nhân suy chức năng thận (Phỏng theo Moellering et al)	
Độ thanh lọc creatinin (ml/phút)	Liều Vancomycin (mg/24 giờ)
100	1.545
90	1.390
80	1.235
70	1.080
60	925
50	770

40	620
30	465
20	310
10	155

Nên dùng liều khởi đầu dưới 15 mg/kg ngay cả ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Bảng này không có giá trị đối với những bệnh nhân suy thận chức năng. Đối với những bệnh nhân như thế, nên cho liều khởi đầu 15 mg/kg cân nặng để đạt được nồng độ trị liệu trong huyết thanh ngay lập tức. Liều cần để duy trì nồng độ hằng định là 1,9 mg/kg/ngày. Vì liều duy trì thích hợp cho từng người là từ 250 đến 1.000 mg, nên một liều có thể cho cách khoảng nhiều ngày tốt hơn là dùng thuốc mỗi ngày ở những bệnh nhân có suy thận rõ. Ở những bệnh nhân vô niệu, một liều 1.000 mg được đề nghị cho mỗi 7 đến 10 ngày.

Chỉ khi biết nồng độ creatinin trong huyết thanh, có thể sử dụng công thức sau để tính độ thanh lọc creatinin (dựa trên giới, cân nặng, và tuổi bệnh nhân). Độ thanh lọc creatinin được tính (ml/phút) chỉ là giá trị ước lượng. Nên đo độ thanh lọc creatinin ngay sau đó.

Nam :

$\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi tính theo năm}) / 72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dl)}$

Nữ :  $0,85 \times \text{giá trị trên}$ .

Creatinin huyết thanh phải thể hiện tình trạng chức năng thận ổn định. Nếu không thì trị số ước lượng của độ thanh lọc creatinin không có giá trị. Như thế độ thanh lọc được tính toán cao hơn độ thanh lọc thực sự ở những bệnh nhân có những điều kiện : (1) đặc trưng bởi chức năng thận giảm, như choáng, suy tim nặng, hoặc thiếu niệu ; (2) không có mối tương quan bình thường giữa khối lượng cơ và toàn bộ trọng lượng cơ thể, như những bệnh nhân béo phì hoặc những bệnh nhân có bệnh gan, phù, báng bụng ; và (3) đi kèm tình trạng suy nhược, suy dinh dưỡng, hoặc không hoạt động.

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng Vancomycin tiêm vào não thất (đường cột sống hoặc trong não thất) chưa được đánh giá.

Truyền ngắt quãng là phương pháp dùng được đề nghị.

#### **Pha chế và Tính bền :**

Ngay khi sử dụng, tái tổ hợp bằng cách thêm hoặc 10 ml nước vô khuẩn vào lọ 500 mg hoặc 20 ml nước vô khuẩn vào lọ 1 g bột Vancomycin khô, vô khuẩn. Pha loãng hơn nữa là cần thiết. Sau khi tái tổ hợp, những lọ này có thể giữ trong tủ lạnh 14 ngày mà không mất hiệu lực đáng kể.

Dung dịch được tái tổ hợp có 500 mg Vancomycin phải được pha loãng với ít nhất 100 ml dung

môi. Dung dịch được tái tổ hợp có 1 g Vancomycin phải được pha loãng với ít nhất 200 ml dung môi. Liều lượng mong muốn được pha loãng theo cách này nên được sử dụng truyền tĩnh mạch trong một thời gian ít nhất là 60 phút.

Tương hợp với những thuốc khác và những dịch truyền tĩnh mạch khác : những dung dịch được pha loãng với Dextrose 5 % hoặc Sodium Chloride 0,9% có thể bảo quản trong tủ lạnh 14 ngày mà không mất hiệu lực đáng kể. Những dung dịch được pha loãng với những dịch sau có thể bảo quản trong tủ lạnh 96 giờ :

- Dịch truyền Dextrose 5% và Sodium Chloride 0,9% USP
- Lactated Ringer, USP
- Lactated Ringer và Dextrose 5%, USP
- Normosol \*- M và Dextrose 5%
- Isolyte \* E

Dung dịch Vancomycin có pH thấp và có thể không ổn định về mặt vật lý khi trộn với những hợp chất khác.

Những sản phẩm thuốc đang tiêm nên kiểm tra kỹ bằng mắt xem có cặn và mất màu trước khi dùng, vào bất cứ lúc nào có thể được.

**Việc sử dụng thuốc đường uống :**

Tổng liều thường dùng hàng ngày ở người lớn trong viêm đại tràng giả mạc do C. difficile là 500 mg đến 2 g chia 3 hoặc 4 lần trong 7 đến 14 ngày. Tổng liều thường dùng hàng ngày ở trẻ em là 40 mg/kg cân nặng chia 3 hoặc 4 lần. Tổng liều hàng ngày không nên quá 2 g. Liều thích hợp có thể được pha với 1 oz nước và cho bệnh nhân uống. Thuốc đã được pha loãng có thể cho qua ống thông mũi dạ dày. Có thể thêm sirô có mùi thơm thường dùng để cho dễ uống.

**QUÁ LIỀU**

Nên điều trị nâng đỡ cùng với duy trì độ lọc cầu thận. Vancomycin thải trừ rất ít qua thẩm phân. Lọc máu với Amberlite XAD-4 resin được ghi nhận có hiệu quả hạn chế.

**546. VARILRIX**

**SMITHKLINE BEECHAM**

**vaccine :** lọ đơn liều (chứa 1 viên vaccine đông khô) + ống dung môi đơn liều.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 liều 0,5 ml vaccine hoàn nguyên	
---------------------------------------	--

Không dưới $10^{3,3}$ đơn vị plaque-forming (PFU) virus varicella-zoster	2.000 UI
--	----------

## **TÍNH CHẤT**

Varilrix là chế phẩm đông khô dòng Oka sống giảm độc lực của virus varicella-zoster, thu được bằng việc sinh sôi của virus trong môi trường nuôi cấy tế bào lưỡng bội MRC<sub>5</sub> của người.

Varilrix đạt những yêu cầu của Tổ Chức Y Tế Thế Giới đối với sinh phẩm và vaccine thủy đậu.

Dung môi vô khuẩn chứa nước pha tiêm trong suốt và không màu.

## **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**

Varilrix gây nhiễm varicella giảm độc lực không có biểu hiện rõ trên lâm sàng ở các đối tượng nhạy cảm. 72 giờ sau khi chủng ngừa, cơ thể đã có sự bảo vệ khi tiếp xúc với virus thủy đậu tự nhiên. Sự hiện diện của kháng thể được chấp nhận như dấu hiệu bảo vệ chống lại bệnh.

Đối tượng lành mạnh : Trong các nghiên cứu lâm sàng, bao gồm > 1.500 đối tượng (9 tháng-12 tuổi), tỉ lệ có đáp ứng kháng thể > 98% đạt được 6 tuần sau khi tiêm.

Tỉ lệ đáp ứng kháng thể giảm theo tuổi. Ở các đối tượng  $\geq 13$  tuổi, cần tiêm 2 liều (cách nhau từ 6-10 tuần) để đạt tỉ lệ 100% có đáp ứng kháng thể.

Bệnh nhân nguy cơ cao : Ở những bệnh nhân nguy cơ cao, tỉ lệ đáp ứng kháng thể toàn phần là 80%, tuy nhiên ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu, tỉ lệ đáp ứng kháng thể là khoảng 90%.

Ở những bệnh nhân nguy cơ cao, có thể định lượng thường kỳ kháng thể varicella sau khi tiêm nhằm xác định những đối tượng cần phải được tiêm nhắc lại.

Trong 1 nghiên cứu, tỉ lệ bị herpes zoster ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu được chứng thấp hơn so với bệnh nhân không được chủng ngừa và bị nhiễm bệnh một cách tự nhiên.

## **CHỈ ĐỊNH**

Đối tượng lành mạnh : Varilrix được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động chống lại varicella cho các đối tượng khỏe mạnh từ 12 tháng tuổi trở lên.

Bệnh nhân có nguy cơ cao và những đối tượng khỏe mạnh có tiếp xúc gần gũi với họ : Varilrix cũng được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động chống lại varicella ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhạy cảm và các đối tượng tiếp xúc thân mật với họ.

Bệnh nhân bạch cầu cấp : Những bệnh nhân có bệnh bạch cầu cấp được xem là có nguy cơ đặc biệt khi bị thủy đậu, và nên chủng ngừa nếu chưa mắc bệnh hoặc có xét nghiệm huyết thanh âm tính.

Khi chủng ngừa cho những bệnh nhân đang ở giai đoạn cấp của bệnh bạch cầu, nên ngưng hóa trị liệu trước và sau một tuần tiêm ngừa. Thông thường, bệnh nhân đang xạ trị cũng không nên chủng ngừa trong đợt trị liệu.

Bệnh nhân trong khi điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch : Bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm trị liệu bằng corticosteroid) cho khối u đặc ác tính hoặc các bệnh mãn tính nặng (như suy thận mãn, các bệnh tự miễn, bệnh collagen, hen phế quản nặng) dễ mắc bệnh thủy đậu trầm trọng.

Nói chung, bệnh nhân được chủng ngừa khi họ hoàn toàn thuyên giảm về mặt huyết học, với tế bào lympho tổng cộng tối thiểu là  $< 1200/\text{mm}^3$  hoặc không có chứng cứ cho thấy có sự giảm miễn dịch tế bào.

Bệnh nhân có kế hoạch ghép cơ quan nội tạng : Nếu việc ghép cơ quan (như ghép thận) đang được xem xét, thì nên tiến hành chủng ngừa một vài tuần trước khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.

Bệnh nhân với các bệnh mãn tính : Bệnh nhân bị các bệnh mãn tính như rối loạn chuyển hóa và nội tiết, các bệnh tim mạch và phổi mãn, bệnh nhầy nhớt và những bất thường về thần kinh cơ cũng có thể mắc bệnh thủy đậu trầm trọng.

Người khỏe mạnh tiếp xúc gần gũi với nguồn bệnh : Những người có tiếp xúc gần gũi nên được chủng ngừa nhằm giảm nguy cơ lây truyền virus từ những bệnh nhân nguy cơ cao. Những người này gồm cha mẹ và anh em của bệnh nhân có nguy cơ cao, nhân viên y tế hoặc những người có tiếp xúc thân mật với bệnh nhân bị thủy đậu hoặc bệnh nhân có nguy cơ cao.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Cũng như các vaccine khác, việc tiêm ngừa Varilrix nên được hoãn lại ở những bệnh nhân bị bệnh sốt cao cấp tính. Tuy nhiên, không chống chỉ định ở những đối tượng khỏe mạnh có nhiễm trùng nhẹ.

Chống chỉ định tiêm Varilrix ở những đối tượng có số lượng tế bào lympho tổng cộng  $1200/\text{mm}^3$  hoặc có chứng cứ cho thấy thiếu khả năng miễn dịch tế bào. Vaccine cũng chống chỉ định ở những đối tượng được biết có mẫn cảm toàn thân với neomycin, nhưng bệnh sử viêm da tiếp xúc do neomycin thì không phải là trường hợp chống chỉ định.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không nên tiêm Varilrix trong da.

Không được tiêm tĩnh mạch Varilrix trong bất cứ hoàn cảnh nào.

Sau khi hoàn nguyên, Varilrix nên được sử dụng ngay. Cồn và các chất sát trùng khác phải được để cho bay hơi hết khỏi da trước khi tiêm vaccine vì các chất này có thể bất hoạt virus.

Như tất cả các vaccine tiêm khác, luôn luôn cần sẵn các phương tiện điều trị thích hợp phòng khi phản ứng phản vệ xảy ra, dù hiếm, sau khi chủng ngừa vaccine. Với lý do này, người được chủng ngừa nên được lưu lại để theo dõi trong 30 phút sau khi tiêm.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chống chỉ định sử dụng Varilrix trên phụ nữ mang thai. Ngoài ra, không nên có thai trong vòng 3 tháng sau khi tiêm chủng.

Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng ở phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ở những đối tượng đã có sử dụng immuno globulin hoặc truyền máu, nên hoãn tiêm chủng lại ít nhất 3 tháng vì có khả năng thất bại do các kháng thể varicella thu nhận một cách thụ động.

Đối tượng lành mạnh :

Varilrix có thể được sử dụng cùng lúc với những vaccine khác. Các vaccine khác nhau phải luôn được tiêm ở những vị trí khác nhau.

Các vaccine bất hoạt có thể được sử dụng mà không cần tính đến khoảng cách thời gian với Varilrix. Vaccine sởi không nên tiêm cùng lúc với Varilrix, mà được đề nghị là cách ít nhất 1 tháng do việc tiêm vaccine sởi có thể dẫn đến sự ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào trong một thời gian ngắn.

Bệnh nhân nguy cơ cao : Không sử dụng Varilrix cùng lúc với các vaccine sống giảm độc lực khác. Các vaccine bất hoạt có thể được sử dụng ở bất cứ thời điểm nào liên quan đến Varilrix, miễn rằng không có chống chỉ định đặc biệt nào. Các vaccine tiêm khác nhau luôn phải tiêm ở những vị trí khác nhau.

**Tính tương kỵ :** Không nên trộn lẫn Varilrix với các vaccine khác trong cùng một bơm tiêm.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đối tượng lành mạnh : Varilrix là một vaccine có tính sinh phản ứng phụ toàn thân rất thấp ở tất cả các nhóm tuổi. Phản ứng tại chỗ tiêm Varilrix thường nhẹ và ngắn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, với hơn 1500 đối tượng (9 tháng-12 tuổi), dưới 4% đối tượng được chủng ngừa được báo cáo là có nổi sẩn mụn nước, hầu hết xuất hiện trong 3 tuần đầu sau khi tiêm chủng và số sang thương thường dưới 10. Nhiệt độ trên 37,5°C (nách)/38°C (hậu môn) được ghi nhận ở khoảng 5% đối tượng được chủng ngừa trong 6 tuần theo dõi.

Trong nghiên cứu mù đôi sử dụng vaccine và giả dược được theo dõi trong 4 tuần, bao gồm 513 trẻ tuổi từ 12-30 tháng, không có sự khác biệt đáng kể về bản chất hoặc tỉ lệ các triệu chứng ở các đối tượng tiêm vaccine hay giả dược.

Trong các nghiên cứu lâm sàng (với phác đồ 2 liều) ở thiếu niên, không có báo cáo nào cho thấy có nổi sẩn mụn nước sau khi tiêm.

Triệu chứng tổng quát như nhức đầu, sốt, dị cảm và mệt mỏi xuất hiện với tỷ lệ  $\leq 2,5\%$  sau mỗi liều. Phản ứng phụ sau liều thứ 2 không nhiều hơn liều thứ 1 và không có sự khác biệt giữa đối tượng có huyết thanh dương tính và âm tính lúc ban đầu.

Bệnh nhân nguy cơ cao : Phản ứng tại nơi tiêm Varilrix thường nhẹ.

Sẩn mụn nước, hiếm khi phối hợp với sốt nhẹ hoặc trung bình, xuất hiện vài ngày đến vài tuần sau khi tiêm. Dưới 1/4 bệnh nhân bị bệnh bạch cầu có những phản ứng này. Những sẩn này thường nhẹ và tồn tại không lâu.

Sẩn mụn nước có khuynh hướng gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu đang dùng thuốc ức chế miễn dịch, như ở người đang điều trị duy trì bằng hóa trị liệu. Sự xuất hiện các sẩn này không ảnh hưởng đến việc điều trị lâm sàng của bệnh nhân. Không có bằng chứng cho thấy việc tiêm ngừa có tác dụng bất lợi trên diễn tiến của bệnh.

Ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, bệnh thủy đậu biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng đã xảy ra sau khi chủng ngừa và người ta đã phân lập được virus dạng vaccine từ các mụn nước. Sự lây lan virus vaccine dòng Oka đã được chứng minh qua sự phân lập và nhận diện virus trong 4



trường hợp ở anh chị em ruột của những đối tượng được chủng ngừa bị suy giảm miễn dịch, những đối tượng này đã bị sản mụn nước. Khi những anh chị em của đối tượng suy giảm miễn dịch được chủng ngừa này bị phát triển ban sau khi nhiễm, mức độ thường là rất nhẹ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Varilrix chỉ được dùng tiêm dưới da.

0,5 ml vaccine hoàn nguyên chứa một liều tiêm chủng.

>=13 tuổi : 2 liều cách nhau từ 6 đến 10 tuần ; Từ 12 tháng đến 12 tuổi : 1 liều.

Lịch tiêm tương tự như dùng cho đối tượng khỏe mạnh cũng được áp dụng cho những bệnh nhân nguy cơ cao. Ở những bệnh nhân này, việc đo thường kỳ lượng kháng thể sau khi tiêm có thể được chỉ định nhằm xác định các đối tượng cần được tiêm nhắc lại.

Hoàn nguyên vaccine : Varilrix phải được hoàn nguyên bằng cách thêm phần chứa trong dung môi được cung cấp vào lọ vaccine. Viên vaccine phải hoàn toàn hòa tan trong chất pha loãng. Phải tiêm hết toàn bộ phần chứa trong lọ.

Lưu ý khi sử dụng : Do sự thay đổi nhỏ về pH, màu của vaccine được pha có thể thay đổi từ hồng tới đỏ trước khi sử dụng, nên quan sát vaccine để phát hiện các chất lạ và/hoặc sự thay đổi về phương diện vật lý. Trong trường hợp phát hiện được một trong hai hiện tượng nêu trên, vaccine phải được loại bỏ.

### **BẢO QUẢN**

Vaccine đông khô nên được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ +2°C đến +8°C và tránh ánh sáng. Dung môi có thể được bảo quản trong tủ lạnh hoặc ở nhiệt độ môi trường ngoài. Vaccine đông khô không bị ảnh hưởng bởi sự đông lạnh.

Khi Varilrix được phân phối đi từ trung tâm bảo quản lạnh, cần chuẩn bị cho việc chuyên chở dưới điều kiện tủ lạnh.

## **547. VASOBRAL**

JACQUES LOGEAIS

c/o HYPHENS

Dung dịch uống : lọ 50 ml + ống định chuẩn (40 giọt = 2 ml).

THÀNH PHẦN

cho 1 ống định chuẩn	
Dihydroergocryptine A mésilate	2 mg

Caféine	20 mg
(Éthanol 95deg)	

## DƯỢC LỰC

Gây giãn mạch ngoại biên và chẹn alpha ở trung tâm/kích thích tâm thần.

Ở động vật : dihydroergocryptine có ái lực rất mạnh đối với các thụ thể alpha adrénergique của tất cả các mô (mạch máu, cơ tim, tử cung, hệ thần kinh, tiểu cầu) và gây tác dụng trên sự tuần hoàn của máu và trên sự chuyển hóa ở não.

Uống dihydroergocryptine A mésilate (DHEC) và caféine sẽ làm tăng sự tuần hoàn của máu trong mao mạch, giảm sự kết tập tiểu cầu và hồng cầu. Tăng khả năng chống chọi của não đối với chứng giảm oxy huyết hoặc thiếu máu cục bộ : các chức năng của não và sự chuyển hóa ở não được cải thiện tốt hơn đã được ghi nhận sau khi sử dụng phối hợp DHEC và caféine.

Điều trị trên động vật bằng DHEC + caféine làm tăng khả năng chịu đựng và giảm tính thấm của thành mao mạch.

Ở chuột cống, DHEC có tác động chống thiếu máu cục bộ ở da.

Các dẫn xuất của nấm cựa gà có chuỗi polypeptique ít được hấp thu qua ống tiêu hóa, càng ít hơn nữa nếu chúng bị hydro hóa ở vị trí 9 và 10. Đồng thời, việc hình thành phức hợp có vòng xanthine có thể làm thay đổi đặc tính sinh hóa của các chất này, trong chiều hướng tạo một hệ số phân bố nước/dầu tốt hơn và do đó cải thiện sự hấp thu của các chất này qua đường tiêu hóa.

Các khảo sát in vivo (được thực hiện trên chuột cống, chó) cho thấy rằng sau khi sử dụng chất <sup>3</sup>H-DHEC, hàm lượng của chất phóng xạ này trong huyết tương tăng cao nếu có phối hợp sử dụng với triméthylxanthine (caféine).

Thực tế về sự tăng cường khả năng hấp thu của dihydroergocryptine bởi caféine đã được khẳng định qua nhiều khảo sát trên động vật : caféine làm tăng 26% khả năng hấp thu của <sup>3</sup>H-DHEC ở tá tràng chuột cống.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người, với sự hiện diện của caféine, phần DHEC không bị biến đổi được hấp thu nhanh chóng sau khi uống thuốc (Tmax : 0,5 giờ). Nồng độ tối đa thấp (Cmax : 227 pg/ml sau khi uống 8 mg DHEC dưới dạng viên nén).

Thời gian bán hủy trong huyết tương của DHEC không bị biến đổi dưới 2 giờ.

Một nghiên cứu về sự cân bằng sinh học được thực hiện trên người cho thấy rằng Vasobral dạng viên và dạng dung dịch uống có dược động học như nhau.

## CHỈ ĐỊNH

Được đề nghị trong trị liệu điều chỉnh các triệu chứng suy giảm trí tuệ và bệnh lý của người lớn tuổi (các rối loạn sự chú ý, trí nhớ ...).

Điều trị hỗ trợ trong hiện tượng Raynaud.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Lưu ý vận động viên thể thao do thuốc cho kết quả dương tính các test về sử dụng chất kích thích (doping).

Vasobral không có tác dụng hạ huyết áp do đó không thể được dùng để điều trị bệnh cao huyết áp.

### **LÚC CÓ THAI**

Các khảo sát trên động vật không cho kết luận rằng thuốc không có khả năng gây quái thai. Ở người, do thiếu số liệu, do thận trọng nên tránh kê toa cho phụ nữ mang thai.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- + Kháng sinh nhóm macrolide (ngoại trừ spiramycine) : Chống chỉ định (Ngộ độc ergotine kèm theo có thể bị hoại tử đầu chi)
- + Sumatriptan : Chống chỉ định (Nguy cơ tăng huyết áp động mạch, co thắt động mạch vành do phối hợp tác dụng gây co mạch trong ca phối hợp đồng thời cơn đau nửa đầu)
- + Bromocriptine : Chống chỉ định (Nguy cơ gây co mạch và/hoặc cơn cao huyết áp)

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn (trong trường hợp dùng lúc đói), sung huyết mũi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

2-4 ml, 2 lần/ngày, trong các bữa ăn.

## **548. VASTAREL**

LES LABORATOIRES SERVIER

viên bao 20 mg : hộp 60 viên.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Trimétazidine chlorhydrate	20 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc trị đau thắt ngực, bảo vệ tế bào cơ tim.

Trimétazidine, bằng cách giữ cho sự chuyển hóa năng lượng của tế bào ổn định trước tình trạng thiếu oxy hoặc thiếu máu, tránh cho hàm lượng ATP trong tế bào giảm.

Trimétazidine như thế đảm bảo cho chức năng bơm ion và luồng natri và kali đi qua màng tế bào được ổn định và duy trì tính bất biến nội môi trong tế bào.

Trên thú vật : trimétazidine có tác động :

- duy trì sự chuyển hóa năng lượng ở tim và các cơ quan thần kinh cảm giác trong trường hợp

thiếu máu và thiếu oxy ;

- giảm nhiễm toan trong tế bào và các rối loạn luồng ion qua màng tế bào gây bởi tình trạng thiếu máu ;

- giảm sự di chuyển và sự ngấm của bạch cầu đa nhân hướng thần kinh trong mô tim bị thiếu máu ; đồng thời giảm mức độ của nhồi máu trong thực nghiệm ;

- tác động này của thuốc không kèm theo bất kỳ thay đổi huyết động nào.

Trên người : các nghiên cứu có kiểm soát trên bệnh nhân bị đau thắt ngực đã cho thấy trimétazidine có tác động :

- làm tăng dự trữ ở mạch vành ;

- làm giảm nguy cơ bị cao huyết áp khi phải gắng sức, không làm thay đổi đáng kể tần số tim ;

- làm giảm đáng kể tần số xuất hiện đau thắt ngực ;

- làm giảm đáng kể liều trinitrine cần dùng trong dự phòng và điều trị đau thắt ngực.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

- Dùng đường uống, trimétazidine được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong máu trước 2 giờ sau khi uống thuốc.

- Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi dùng liều duy nhất 20 mg trimétazidine vào khoảng 55 ng/ml.

- Tình trạng cân bằng, đạt được từ 24 đến 36 giờ sau khi dùng các liều lặp lại, rất ổn định trong quá trình điều trị.

- Thể tích phân phối là 4,8 l/kg, đảm bảo một sự phân phối tốt đến mô ; gắn kết với protéine huyết tương thấp, trong khoảng 16%.

- Trimétazidine chủ yếu được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không bị biến đổi.

Thời gian bán hủy đào thải trung bình là 6 giờ.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Trong tim mạch : điều trị dự phòng cơn đau thắt ngực.

- Điều trị hỗ trợ các triệu chứng chóng mặt và ù tai.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Các nghiên cứu trên thú vật cho thấy thuốc không có tác dụng gây quái thai ; do thiếu các số liệu lâm sàng, không thể loại trừ nguy cơ gây dị dạng ; do đó, nên thận trọng tránh kê toa cho phụ nữ đang mang thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Do thiếu số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ, không nên cho con bú mẹ trong thời gian điều trị.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm khi gây một số rối loạn nhẹ đường tiêu hóa (buồn nôn, mửa).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

40 đến 60 mg/24 giờ, tương ứng 2 đến 3 viên/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần trong các bữa ăn.

## 549. VAXEM HIB

CHIRON VACCINES

c/o HONG LAN PHARMA

Hỗn dịch tiêm 10 mg : lọ hay bơm tiêm chứa 1 liều 0,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 liều	
Haemophilus influenzae type b	10 mg

### MÔ TẢ

Mỗi liều 0,5 ml chứa 10 mg oligosaccharide chiết từ vỏ của vi khuẩn Haemophilus influenzae type b được liên hợp với khoảng 25 mg Cross Reacting Material 197 (CMR 197) protein, một dạng biến đổi của độc tố bạch hầu không còn độc tính. Ngoài ra còn có các tá dược : aluminium hydroxide 1 mg và thimerosal 0,05 mg.

### CHỈ ĐỊNH

Miễn dịch chủ động cho trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi chống lại vi khuẩn Haemophilus influenzae type b.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Đã biết có quá mẫn với các thành phần của Vaxem Hib và trong bất kỳ bệnh lý sốt cấp tính nào.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Thận trọng không để kim tiêm đâm vào mạch máu.

Tiêm chủng cho trẻ em bị nhiễm Haemophilus influenzae bẩm sinh và/hoặc bị suy giảm miễn dịch và các trẻ đang được điều trị bằng corticoid có thể làm hạn chế đáp ứng miễn dịch. Mặc dù vaccin anti-Hib có thể gây ra kháng thể bạch hầu, không thể dùng vaccin này để thay thế cho việc tiêm chủng bạch hầu. Do là một sản phẩm sinh học nên không thể loại trừ nguy cơ gây phản ứng quá mẫn : nên dự phòng adrenalin tỉ lệ 1:1000 hay corticoid để sử dụng ngay lập tức trong trường hợp xảy ra phản ứng quá mẫn.

Không tiêm IV.

### LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ

Không nên tiêm chủng trong thời gian mang thai và cho con bú.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Vaccin anti-Hib có thể dùng đồng thời với các vaccin bạch hầu/uốn ván, bạch hầu/uốn ván/ho gà, bại liệt hay viêm gan B.

### TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Mặc dù được dung nạp rất tốt, việc tiêm chủng cũng có thể gây một số phản ứng.

Tại chỗ : đau, sưng, đỏ.

Toàn thân : sốt, kích ứng, ăn không ngon, nôn, tiêu chảy.

Việc dùng bất kỳ dạng vaccin nào cũng có thể gây ra phản ứng quá mẫn, hãn hữu có thể gây sốc phản vệ với các triệu chứng : hạ huyết áp, tim đập nhanh hay chậm, mệt mỏi, lo âu, mất ngủ, mất nhận thức, thở khó, nuốt khó, ngứa (nhất là ở lòng bàn tay, lòng bàn chân), nổi mề đay có hay không kèm theo phù mạch, ban đỏ (nhất là xung quanh tai), buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy. Tham khảo ý kiến bác sĩ hay dược sĩ nếu có những triệu chứng khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Tại Ý, phác đồ tiêm chủng cho trẻ dưới 12 tháng gồm 3 liều, bắt đầu khi trẻ đã được 8 tuần (2 tháng tuổi). Liều thứ nhì phải được tiêm trong vòng tháng thứ 5, và phải hoàn tất mũi thứ 3 trong vòng tháng thứ 11 hay tháng thứ 12. Đối với trẻ đã nhận đủ 3 liều trong năm đầu tiên, không cần phải tiêm chủng tăng cường vào các năm sau đó.

Trẻ từ 13 đến 48 tháng mà không được tiêm chủng trong năm đầu, chỉ cần tiêm chủng 1 liều duy nhất Vaxem Hib đủ cho tác động miễn dịch bảo vệ.

Một số phác đồ tiêm chủng khác khuyến cáo tiêm vaccin vào tháng thứ 2, tháng thứ 3 và tháng thứ 4 hay vào tháng thứ 2, tháng thứ 4 và tháng thứ 6. Các phác đồ này đều cho tác động miễn dịch bảo vệ tốt.

Vaxem Hib phải được dùng bằng đường tiêm IM :

- Trẻ đến 2 tuổi, nên tiêm vào trước đùi.
- Trẻ trên 2 tuổi, nên tiêm vào cơ delta.

Lắc trước khi tiêm.

### **QUÁ LIỀU**

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở +2°C đến +8°C

## **550. VENTOLIN**

GLAXOWELLCOME

viên nang xoay (rotacaps) dùng để hít 200 mg : 10.

xirô long đờm 2 mg/5 ml : chai 100 ml.

khí dung (aérosol) 100 mg/liều : bình xịt 200 liều.

dung dịch hô hấp (respirator solution) 5 mg/ml : chai 20 ml.

khí dung (nebules) : ống 2,5 mg x 2,5 ml.

khí dung (nebules) : ống 5 mg x 2,5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
------------	--

Salbutamol sulfate	200 mg
--------------------	--------

cho 1 muỗng lường 5 ml	
Salbutamol sulfate	2 mg

cho 1 liều khí dung	
Salbutamol sulfate	100 mg

cho 1 ml dung dịch hô hấp	
Salbutamol sulfate	5 mg

cho 1 nebule	
Salbutamol sulfate	2,5 mg

cho 1 nebule	
Salbutamol sulfate	5 mg

### **DƯỢC LỰC**

Salbutamol sulfate là một chất kích thích b-adrénergique có tác động chọn lọc lên thụ thể trên cơ phế quản và có rất ít hay không có tác động lên các thụ thể ở tim với liều điều trị.

Do tác động chọn lọc trên phế quản và không ảnh hưởng lên hệ tim mạch, dạng thuốc uống Ventolin thích hợp cho việc điều trị co thắt phế quản ở bệnh nhân mắc đồng thời bệnh tim hay cao huyết áp.

Thuốc cũng có hoạt tính cao trong việc ngăn ngừa sự phóng thích histamine gây ra từ kháng nguyên và những chất tạo thành trong phản ứng phản vệ có tác dụng chậm, SRS (A), từ những dưỡng bào ở phổi nhạy cảm với IgE. Một cách tổng quát, những phản ứng quá mẫn loại I như trên được xem như là phản ứng khởi phát đầu tiên của hội chứng suyễn dị ứng.

## **CHỈ ĐỊNH**

Dạng rotacaps dùng cho sự phóng thích histamine gây ra bởi kháng nguyên và những chất tạo thành trong phản ứng phản vệ có tác dụng chậm, SRS(A), từ dưỡng bào ở phổi nhạy cảm với kháng thể IgE. Những phản ứng mẫn cảm loại I như trên, một cách tổng quát, được xem như là phản ứng khởi phát đầu tiên của hội chứng suyễn dị ứng.

Điều trị và dự phòng hen phế quản và cũng điều trị các bệnh khác như viêm phế quản, khí thũng phổi kèm theo sự tắt nghẽn có hồi phục đường hô hấp. Salbutamol hít có tác dụng kéo dài. Trị liệu duy trì và dự phòng trong bệnh suyễn mãn tính, để làm giảm co thắt phế quản kéo dài và bớt đi đáp ứng dị ứng trong phổi. Kiểm soát co thắt phế quản kéo dài trong viêm phế quản mãn.

Ventolin rotacaps có thể được dùng khi cần thiết để giảm cơn khó thở cấp ; Rotacaps cũng có thể dùng để ngăn ngừa trước cơn suyễn do gắng sức hay trước khi vào những môi trường kháng nguyên đã biết trước nhưng không thể tránh được.

Xirô long đàm : dùng cho chứng co thắt phế quản trong các dạng hen phế quản, viêm phế quản mãn và khí thũng phổi. Trị liệu đường uống này thích hợp cho trẻ em và người lớn thích dùng thuốc ở dạng lỏng.

Khí dung : điều trị và dự phòng hen phế quản và cũng điều trị các bệnh khác như viêm phế quản và khí thũng phổi kèm theo thuyên tắc đường hô hấp có hồi phục. Thuốc có tác dụng kéo dài và thích hợp cho điều trị duy trì thường ngày bệnh phổi mãn tính và viêm phế quản mãn tính. Hệ thống phân phối thuốc qua đường hít vào khi dùng salbutamol với liều lượng nhỏ tính bằng mg tránh được sự rung cơ vân thường gặp với dạng uống. Thuốc tác động nhanh chóng và có thể dùng khi cần thiết để giảm cơn khó thở cấp.

Có thể dùng thuốc để ngăn chặn cơn suyễn do gắng sức. Do tác động chọn lọc trên phế quản và không ảnh hưởng lên hệ tim mạch, thuốc hít Ventolin dùng phù hợp cho bệnh nhân mắc đồng thời bệnh tim hay cao huyết áp, bao gồm cả những người dùng thuốc chẹn beta - các loại thuốc này thường làm suy hô hấp.

Dung dịch hô hấp (respirator solution) : dùng điều trị suyễn cấp nặng và những dạng co thắt phế quản khác.

Nebules : dùng kiểm soát cơn co thắt phế quản cấp và điều trị suyễn cấp nặng.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mặc dù dung dịch tiêm tĩnh mạch salbutamol và đôi khi viên nén salbutamol được dùng trong những trường hợp không có biến chứng, như nhau tiền đạo, xuất huyết trước khi sanh hay nhiễm độc máu lúc có thai, chế phẩm Ventolin dạng hít không thích hợp để kiểm soát sanh non. Các dạng bào chế Ventolin không được dùng cho các trường hợp dọa sẩy thai trong 6 tháng đầu của thai kỳ.

Ventolin được chống chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ chất nào có trong thành phần.



Không chống chỉ định cho bệnh nhân đang được điều trị với IMAO .

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chung cho các dạng rotacaps/xirô long đàm/aérosol/dung dịch hô hấp/nebules : Trong trường hợp mà liều hữu hiệu của Ventolin trước đây không làm giảm cơn trong ít nhất 3 giờ, bệnh nhân cần hỏi ý kiến bác sĩ xem nên thực hiện các biện pháp hỗ trợ cần thiết tiếp theo như thế nào. Nên cẩn thận khi dùng Ventolin cho bệnh nhân bị nhiễm độc do tuyến giáp.

Dùng cẩn thận cho bệnh nhân khi biết họ đã dùng một liều lớn thuốc giống giao cảm.

Dung dịch hô hấp : chỉ dùng với một máy xông (respirator) hay máy khí dung (nebulizer) dưới sự hướng dẫn của các bác sĩ. Không được tiêm hay uống.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên dùng các chế phẩm Ventolin đường uống cùng với các thuốc chẹn bêta như propranolol.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

n Rotacaps : chỉ dùng hít với một ống hít Ventolin rotahaler.

#### **Người lớn :**

p Co thắt phế quản cấp và kiểm soát cơn suyễn : 200 hay 400 mg, có thể dùng một liều duy nhất.

p Liều dự phòng hay duy trì bệnh mãn tính : 400 mg, 3 hay 4 lần mỗi ngày.

p Liều ngăn ngừa cơn co thắt phế quản do vận động quá độ : 400 mg, dùng trước khi vận động.

#### **Trẻ em :**

p Co thắt phế quản cấp, kiểm soát cơn suyễn có chu kỳ hay trước khi vận động : 200 mg.

p Liều dự phòng hay duy trì hàng ngày : 200 mg, dùng 3 hay 4 lần mỗi ngày. Để đạt được kết quả tối đa, cho hầu hết các bệnh nhân, nên dùng Ventolin rotacaps đều đặn thường xuyên.

Tác dụng giãn phế quản của mỗi lần hít kéo dài tối thiểu 4 giờ, ngoại lệ ở bệnh nhân có chứng suyễn ngày càng nặng. Những bệnh nhân này nên được lưu ý không được tăng liều dùng dạng rotacaps, tuy nhiên nên hỏi ý kiến bác sĩ trong trường hợp được chỉ định điều trị bằng glucocorticoide dùng hít hay đường toàn thân.

n Xirô :

**Người lớn :** 10 ml, 3 hay 4 lần mỗi ngày.

**Trẻ em dưới 6 tuổi-12 tuổi :** 5 ml, 3 hay 4 lần mỗi ngày.

**Trẻ em 6-2 tuổi :** 2,5-5 ml, 3 đến 4 lần mỗi ngày.

n Aérosol :

#### **Người lớn :**

p Để giảm bớt cơn co thắt phế quản cấp và để kiểm soát các cơn suyễn không liên tục : có thể dùng liều duy nhất 1 hay 2 lần hít.

p Liều khuyến cáo dùng dự phòng hay duy trì bệnh mãn tính : 2 lần hít vào dùng 3 hay 4 lần mỗi ngày.

p Để ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức : nên dùng 2 lần hít trước khi vận động.

**Trẻ em** : liều lượng 1 lần hít được khuyến cáo sử dụng để giảm cơn co thắt phế quản cấp, kiểm soát cơn suyễn và trước khi vận động gắng sức.

p Liều dự phòng hay duy trì hàng ngày : 1 lần hít, 3 hay 4 lần mỗi ngày. Có thể tăng lên 2 lần hít nếu cần thiết.

Để có kết quả tối hảo, ở hầu hết các bệnh nhân, nên dùng ống hít Ventolin đều đặn.

Tác dụng giãn phế quản của mỗi lần hít Ventolin kéo dài tối thiểu 4 giờ trừ ngoại lệ ở những bệnh nhân có chứng suyễn ngày càng nặng. Những bệnh nhân này nên được lưu ý không được tăng liều hít, tuy nhiên nên hỏi ý kiến của bác sĩ trong trường hợp được chỉ định dùng glucocorticoide dùng hít hay dùng toàn thân.

n Dùng thuốc không liên tục :

**Người lớn** : 0,5-1 ml (2,5-5 mg salbutamol) nên pha loãng với dung dịch muối thông thường dùng để tiêm để đạt được thể tích 2-4 ml. Dung dịch thu được được hít vào qua một máy khí dung thích hợp cho đến khi hơi thuốc ngừng sinh ra. Khi dùng một máy khí dung và nguồn bơm thích hợp, quá trình này có thể kéo dài khoảng 10 phút.

Trong trường hợp dùng thuốc không liên tục, Ventolin dạng dung dịch hô hấp có thể dùng đặc, không pha loãng. 2ml dung dịch này (10 mg salbutamol) được đặt trong máy khí dung và bệnh nhân hít khí dung được phun lên khi đạt được tác dụng giãn phế quản. Quá trình này có thể kéo dài 3- 5 phút.

Ở một vài bệnh nhân người lớn, có thể cần tăng liều salbutamol cao hơn đến 10 mg. Trong trường hợp này, quá trình dùng khí dung với dung dịch đặc không pha loãng có thể tiếp tục cho đến khi hơi thuốc ngừng sinh ra.

**Trẻ em** : khi dùng thuốc không liên tục có thể áp dụng cùng một cách thức như trên.

p Liều lượng thông thường :

**Dưới 12 tuổi** : 0,5 ml (2,5 mg salbutamol) hòa loãng với 2- 4 ml dung dịch muối đẳng trương dùng để tiêm. Một vài trường hợp có thể cần dùng liều cao hơn đến 5 mg.

Liệu pháp dùng thuốc không liên tục có thể lặp lại 4 lần mỗi ngày.

n Dùng thuốc liên tục : Ventolin dạng dung dịch hô hấp được hòa tan với dung dịch muối đẳng trương dùng để tiêm để đạt được nồng độ 50-100 mg salbutamol/ ml (1-2 ml dung dịch pha thành 100ml). Dung dịch pha loãng thu được dùng dưới dạng khí dung với một máy khí dung thích hợp. Tốc độ dùng bình thường là 1-2 mg/giờ.

Có thể dùng thuốc bằng mặt nạ, ống hình chữ T hay qua ống nội khí quản. Có thể dùng một ống thông khí áp lực dương không liên tục nhưng thường hiếm khi cần thiết. Khi có nguy cơ thiếu oxy do giảm thông khí, nên thêm oxy vào trong không khí được hít vào. Nên thay dung dịch trong máy khí dung hàng ngày.

n Nebules :

**Người lớn và trẻ em** : liều bắt đầu thích hợp để dùng hít salbutamol ẩm là 2,5 mg. Liều này có

thể tăng lên 5 mg và có thể lập lại 4 lần mỗi ngày.

Ventolin nebules được dùng dưới dạng đặc không pha. Tuy nhiên, nếu cần thiết muốn kéo dài thời gian dùng thuốc (lâu hơn 10 phút), có thể pha loãng với dung dịch muối đẳng trương dùng để tiêm.

Ventolin nebules phải dùng với một máy khí dung, dưới sự hướng dẫn của bác sĩ.

Dung dịch không được dùng để tiêm.

Tính hữu hiệu trên lâm sàng của salbutamol dạng khí dung ở trẻ sơ sinh dưới 18 tháng không chắc chắn. Khi chứng giảm oxy máu có thể xảy ra, cần xem xét liệu pháp bổ sung oxy.

Pha loãng : Ventolin nebules có thể được pha loãng với dung dịch tiêm NaCl BP. Phải loại bỏ mọi dung dịch không dùng đến trong buồng khí dung.

**Lưu ý khi dùng thuốc :** Hòa loãng : xirô Ventolin không chứa đường. Thuốc có thể hòa tan với nước cất. Hỗn hợp thu được nên được bảo vệ tránh ánh sáng và dùng trong vòng 28 ngày. Hỗn hợp pha loãng 50% thể tích xirô Ventolin cho thấy được bảo quản thích hợp chống lại sự nhiễm vi trùng. Tuy nhiên, để tránh khả năng đưa đến nhiễm vi trùng quá mức, nên dùng nước cất vừa mới cất hay phải đun sôi và làm lạnh ngay trước khi dùng để pha loãng. Không nên pha loãng xirô Ventolin với xirô BP hay dung dịch sorbitol vì có thể làm kết tủa cellulose. Cũng không nên pha loãng xirô Ventolin với các chế phẩm lỏng khác.

### **QUÁ LIỀU**

Mọi dấu hiệu quá liều thường có thể đối phó bằng cách ngưng thuốc.

Thuốc giải độc thường dùng cho Ventolin là các tác nhân ức chế beta chọn lọc lên tim. Tuy nhiên các thuốc chẹn beta nên dùng cẩn thận cho bệnh nhân có tiền sử co thắt phế quản.

### **BẢO QUẢN**

Rotacaps : Bảo quản nơi khô ở nhiệt độ bình thường.

Xirô : bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Xirô Ventolin nên tránh ánh sáng.

Dung dịch hô hấp/Khí dung : bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C. Tránh ánh sáng. Khi lọ thuốc đã bị mở, thuốc chứa bên trong nên được bỏ đi sau một tháng. Bảo quản nơi mát, tránh sương và ánh sáng mặt trời trực tiếp. Ống dùng bơm thuốc phải không bị vỡ, thủng hay bị đốt cháy, ngay cả khi hoàn toàn trống rỗng

## **551. VERGETURINE**

BAILLEUL

c/o GALIEN

Kem thoa ngoài da : tube 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
-----------	--

b-carotène	4 mg
Vitamine A (rétinol)	158 mg
Vitamine C	92 mg
Cholestérol	340 mg
Lécithine	1,380 g
Dầu gan cá tuyết	0,850 g
Dầu mầm lúa mì	1,5 g
Tinh dầu Lavande	350 mg
Tinh dầu Romarin	150 mg
E 216	
E 218	

### **TÍNH CHẤT**

Khi các lớp biểu bì phía bên ngoài bị căng ra (khi có thai, dậy thì v.v.) thì lớp mô đàn hồi sẽ phá vỡ và xảy ra các vết rạn nứt trên da.

Các vết rạn nứt, các vết sẹo không xóa được ít nhiều bị căng ra, thường xảy ra ở bụng, háng và vú, là kết quả của việc các sợi đàn hồi và đệm của biểu bì bị đứt.

Vergeturine là một kem được phối hợp lécithine, các dầu thiên nhiên và các vitamine, khi được thoa lên bề mặt da sẽ mang lại cho da sự mềm mại, tươi mát và các yếu tố dinh dưỡng cần thiết để ngăn ngừa các trường hợp rạn nứt da.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngăn ngừa các trường hợp rạn nứt da do thay đổi thể trọng và thai nghén, làm cho da mềm mại và tươi mát.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Từ tháng thứ 4 của thai kỳ, nên thoa kem Vergeturine mỗi ngày vào buổi tối sau khi đã rửa da bằng dung dịch xả phòng ẩm, lau khô. Khi thoa kem, cần xoa đều cho đến khi kem ngấm hết vào da.

Hướng dẫn :

- Massage bụng : massage đều theo đường tròn đồng thời hơi ấn nhẹ tay cho đến khi kem thấm hết vào da.

- Massage háng : làm tương tự và nhớ thoa kem lên cả phần trên của đùi.
- Massage vú : massage thật nhẹ tay đồng thời nâng vú lên để kem thấm cả vào phần kẽ dưới của vú.

## 552. VERGETURINE

BAILLEUL

c/o GALIEN

Kem thoa ngoài da : tube 125 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 g	
b-carotène	4 mg
Vitamine A (rétinol)	158 mg
Vitamine C	92 mg
Cholestérol	340 mg
Lécithine	1,380 g
Dầu gan cá tuyết	0,850 g
Dầu mầm lúa mì	1,5 g
Tinh dầu Lavande	350 mg
Tinh dầu Romarin	150 mg
E 216	
E 218	

### TÍNH CHẤT

Khi các lớp biểu bì phía bên ngoài bị căng ra (khi có thai, dậy thì v.v.) thì lớp mô đàn hồi sẽ phá vỡ và xảy ra các vết rạn nứt trên da.

Các vết rạn nứt, các vết sẹo không xóa được ít nhiều bị căng ra, thường xảy ra ở bụng, háng và vú, là kết quả của việc các sợi đàn hồi và đệm của biểu bì bị đứt.

Vergeturine là một kem được phối hợp lécithine, các dầu thiên nhiên và các vitamine, khi được thoa lên bề mặt da sẽ mang lại cho da sự mềm mại, tươi mát và các yếu tố dinh dưỡng cần thiết

để ngăn ngừa các trường hợp rạn nứt da.

### **CHỈ ĐỊNH**

Ngăn ngừa các trường hợp rạn nứt da do thay đổi thể trọng và thai nghén, làm cho da mềm mại và tươi mát.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Từ tháng thứ 4 của thai kỳ, nên thoa kem Vergeturine mỗi ngày vào buổi tối sau khi đã rửa da bằng dung dịch xả phòng ẩm, lau khô. Khi thoa kem, cần xoa đều cho đến khi kem ngấm hết vào da.

Hướng dẫn :

- Massage bụng : massage đều theo đường tròn đồng thời hơi ấn nhẹ tay cho đến khi kem thấm hết vào da.
- Massage háng : làm tương tự và nhớ thoa kem lên cả phần trên của đùi.
- Massage vú : massage thật nhẹ tay đồng thời nâng vú lên để kem thấm cả vào phần kẽ dưới của vú.

## **553. VERORAB**

### **AVENTIS PASTEUR**

**Bột pha tiêm bắp** : hộp 1 lọ bột đông khô (1 liều) + ống tiêm chứa dung môi 0,5 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 đơn vị	
Virus bệnh dại (chủng Wistar rabies PM/WI 38-1503-3 M)	1 liều
Ống dung môi : Sodium chlorure 2 mg, nước cất pha tiêm vừa đủ 0,5 ml	

### **CHỈ ĐỊNH**

- Dự phòng bệnh dại trước khi tiếp xúc :
- nhóm nghề nghiệp : bác sĩ thú y, sinh viên phụ tá, nhân viên phòng thí nghiệm và lò sát sinh, người nhồi bông thú, họa sĩ hay điêu khắc gia chuyên về súc vật.
- tại các vùng có dịch dại ở súc vật : nông gia, lính tuần săn, thợ săn, trẻ em, khách du lịch (Phi châu, Á châu, Nam Mỹ).
- Dự phòng bệnh dại sau khi chắc chắn hay nghi ngờ có tiếp xúc virus.

Việc tiêm chủng phải được khởi sự ngay lập tức khi có bất cứ nguy cơ lây nhiễm dại nào và bắt

buộc phải được thực hiện tại một trung tâm chống dại.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Trường hợp điều trị sau khi bị lây nhiễm, hoàn toàn không có chống chỉ định tiêm chủng.

Trường hợp tiêm chủng dự phòng ở người có nguy cơ cao, nên hoãn tiêm ngừa khi có bệnh lý sốt tiến triển.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Nếu đối tượng đã tiêm chủng bị một con vật cắn hay bị lây nhiễm bởi một vật phẩm khả nghi, bắt buộc phải đi khám tại một trung tâm chống dại, có mang theo thẻ chứng nhận tiêm ngừa.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thận trọng khi dùng trong trường hợp dị ứng với Streptomycine, Néomycine và/hoặc Polymyxine B dù chúng chỉ hiện diện ở dạng vết trong vaccin.

### **LÚC CÓ THAI**

Không chống chỉ định tiêm chủng khi có thai, trừ trường hợp tiêm chủng dự phòng (trước khi có tiếp xúc) ở người có nguy cơ lây nhiễm cao.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tại nơi tiêm, hiếm gặp ban đỏ và nổi cục cứng nhỏ tồn tại từ 24 đến 48 giờ, vài trường hợp có kèm tăng thân nhiệt và suy nhược tạm thời.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

**Người lớn** : tiêm vùng cơ đen-ta.

**Trẻ em** : tiêm ở khu vực hai bên phía trước ngoài của bắp đùi.

n Tiêm chủng dự phòng :

p Lần chủng ngừa đầu tiên : 1 mũi tiêm vào các ngày 0, ngày 7 và ngày thứ 28.

p Chủng ngừa lặp lại : 1 mũi tiêm sau 1 năm, sau đó mỗi 5 năm.

n Chủng ngừa được coi như là điều trị :

**Đối tượng chưa được miễn dịch** : 1 mũi tiêm vào các ngày 0, 3, 7, 14, 30. Trong ca nguy cơ bị bệnh dại cao, tiêm ở ngày 0 liều 40 UI/kg huyết thanh kháng bệnh dại hoặc 20 UI/kg globuline miễn dịch người kháng bệnh dại ; cho huyết thanh ngấm sâu vào vết thương càng nhiều càng tốt, phần còn lại tiêm bắp ở một nơi cách xa nơi tiêm vaccin.

**Đối tượng đã có miễn dịch (được tiêm ngừa và tiêm nhắc đầy đủ) :**

p < 3 năm : tiêm 1 mũi vào ngày 0 và ngày 3 không cần dùng huyết thanh.

p > 3 năm hoặc không tính được : tiêm chủng điều trị và huyết thanh liệu pháp với liều đầy đủ nếu cần thiết

## **554. VEROSPIRON**

GEDEON RICHTER

viên nén 25 mg : hộp 100 viên.

viên nang 50 mg : hộp 30 viên.

viên nang 100 mg : hộp 30 viên - Bảng B.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Spironolactone	25 mg

ho 1 viên	
Spironolactone	50 mg

cho 1 viên	
Spironolactone	100 mg

#### DƯỢC LỰC

Hoạt chất của thuốc này, spironolactone, là thuốc lợi tiểu giữ kali, một chất đối kháng có cạnh tranh với aldosterone. Thuốc có tác dụng lên ống lượn xa của thận, ức chế tác dụng giữ nước và  $\text{Na}^+$  và ức chế tác dụng thải trừ  $\text{K}^+$  của aldosterone. Verospiron không những làm tăng thải trừ  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  và làm giảm thải trừ  $\text{K}^+$ , mà còn ức chế thải trừ  $\text{H}^+$  vào nước tiểu.

Kết quả của tác dụng trên là verospiron cũng làm hạ huyết áp.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Spironolactone được hấp thu nhanh và mạnh qua ống tiêu hóa. Spironolactone liên kết mạnh với protein huyết tương (khoảng 90%).

Spironolactone được chuyển hóa nhanh. Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý của nó là 7a-thiomethylspironolactone và canrenone. Các chất chuyển hóa này được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ thải qua phân. Spironolactone và các chất chuyển hóa của nó vượt qua được hàng rào máu - não và bài tiết vào sữa mẹ.

#### CHỈ ĐỊNH

Điều trị ngắn hạn, điều trị trước phẫu thuật trong bệnh cường aldosterone tiên phát ; điều trị lâu dài, nếu người bệnh không thể phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật.

Phù do các nguyên nhân khác nhau. Nên phối hợp spironolactone với các thuốc lợi tiểu khác, hạn chế dùng muối và nước và nếu cần, phải nghỉ ngơi trên giường.



Phù nề, đi kèm suy tim xung huyết, nếu người bệnh không đáp ứng, hoặc nếu các liệu pháp khác không được dung nạp hoặc muốn có tác dụng hiệp đồng với các thuốc lợi tiểu khác. Phù và/hay cổ trướng kèm theo xơ gan.

Hội chứng thận hư : nếu điều trị bệnh gốc hay hạn chế dùng nước và muối, và dùng các thuốc lợi tiểu khác không đạt hiệu quả mong muốn.

Cao huyết áp vô căn : dùng kết hợp với các thuốc chống cao huyết áp khác, đặc biệt trong trường hợp giảm kali huyết.

Giảm kali huyết, nếu những liệu pháp khác không thể áp dụng được.

Verospiron còn dùng để phòng ngừa giảm kali huyết ở người bệnh điều trị với digitalis, nếu không còn khả năng điều trị khác.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Vô niệu, suy thận cấp, suy chức năng thận nghiêm trọng (tốc độ lọc cầu thận < 10 ml/phút), tăng kali huyết, giảm natri huyết, mang thai, thời kỳ cho con bú.

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong trường hợp suy thận và tăng thoáng qua chứng tăng kali huyết, thì có thể phát triển hàm lượng nitrogen trong nước tiểu và chứng toan huyết chuyển hóa tăng clorid huyết khả hồi.

Vì thế, ở người bệnh có rối loạn chức năng gan và thận và ở người cao tuổi, cần phải kiểm tra thường xuyên chất điện giải trong huyết thanh và chức năng thận.

Verospiron làm xáo trộn sự xác định digoxin trong huyết thanh, cortisol và epinephrine trong huyết tương.

Mặc dầu Verospiron không tác động trực tiếp lên chuyển hóa carbohydrate, nhưng cũng phải dùng thuốc này cẩn thận ở người bệnh tiểu đường, đặc biệt khi có bệnh thận do tiểu đường, vì chứng tăng kali huyết có thể xuất hiện ở những người bệnh này.

Khởi đầu điều trị, nên tránh lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm trong một thời gian được xác định tùy theo từng cá thể. Sau đó bác sĩ sẽ quyết định giới hạn này.

Trong khi điều trị, tránh dùng các thức uống có cồn.

Ở động vật, khi dùng liều cao gấp nhiều lần liều dùng cho người trong một thời gian dài, người ta thấy xuất hiện ở động vật các khối u và bệnh bạch cầu tủy bào, vì vậy nên tránh dùng lâu dài.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Salicylate (làm giảm tác dụng lợi tiểu).
- Các thuốc lợi tiểu khác (tăng lợi tiểu).
- Kali và các thuốc lợi tiểu giữ kali khác (nguy cơ tăng kali huyết).
- Thuốc chống cao huyết áp (tăng tác dụng hạ huyết áp).
- Thuốc chống viêm không steroid NSAID (nguy cơ tăng kali huyết).
- Thuốc ức chế enzyme chuyển dạng angiotensin (nguy cơ tăng kali huyết).
- Amoni clorid (tăng nguy cơ toan huyết).

- Flucocortisone (tăng thải trừ kali một cách nghịch thường).
- Digoxin (tăng thời gian bán thải của digitalis, tăng nguy cơ nhiễm độc digoxin).
- Mitotane (giảm tác dụng của mitotane).
- Các dẫn xuất coumarine (giảm tác dụng của các thuốc này).
- Triptoreline, busereline, gonadoreline (tăng tác dụng của các thuốc này).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng Verospiron lâu dài có thể gây tăng kali huyết, giảm natri huyết, vú to ở đàn ông, bất lực ở đàn ông, rối loạn kinh nguyệt, nhũn vú ở đàn bà, thay đổi giọng nói ở cả hai giới.

Hiếm khi ban sần hoặc ban đỏ, rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chảy máu dạ dày, loét dạ dày, viêm dạ dày), rối loạn hệ thần kinh trung ương (thất điều, buồn ngủ, nhức đầu), mất bạch cầu hạt.

Những tác dụng ngoại ý này thường mất đi khi ngưng thuốc.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Cường aldosterone :

Mỗi ngày có thể uống 100-400 mg trước phẫu thuật.

Nếu người bệnh không thích hợp cho phẫu thuật, thì tiến hành điều trị duy trì dài ngày với liều tối thiểu có hiệu quả được xác định cho từng cá thể. Trong trường hợp này, liều khởi đầu có thể giảm cứ mỗi 14 ngày một lần cho đến khi đạt liều tối thiểu có hiệu quả. Trong thời gian điều trị lâu dài, tốt nhất là dùng kết hợp Verospiron với các thuốc lợi tiểu khác để giảm các tác dụng không mong muốn.

Phù (suy tim sung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư) :

Người lớn :

- Liều khởi đầu thông thường là 100 mg/ngày, chia làm hai lần, nhưng có thể dùng từ 25-200 mg/ngày.

- Với liều cao hơn, Verospiron nên dùng kết hợp với một thuốc lợi tiểu khác, tốt nhất là với thuốc lợi tiểu có tác dụng ở ống lượn gần. Trong trường hợp này, liều Verospiron vẫn không đổi.

Trẻ em : 3,0 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm hai lần, hoặc uống làm một lần.

Cao huyết áp :

Liều khởi đầu là 50-100 mg/ngày, chia làm hai lần, và kết hợp với các thuốc chống cao huyết áp khác. Điều trị Verospiron liên tục ít nhất trong 2 tuần, bởi vì hiệu quả chống cao huyết áp tối đa chỉ có thể đạt được sau 2 tuần điều trị.

Sau đó điều chỉnh liều tùy từng cá thể.

Giảm kali huyết :

Liều hàng ngày thay đổi từ 25-100 mg, nếu không thể cung cấp K<sup>+</sup> được bằng đường uống hoặc không thể dùng được phương pháp giữ kali khác.

### **QUÁ LIỀU**

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Bù nước và chất điện giải : dùng thuốc lợi tiểu thải kali, tiêm glucose + insulin ; trong các trường hợp trầm trọng thì tiến hành thẩm phân.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C

## **555. VEYBIROL-TYROTHRICINE**

VEYRON FROMENT

c/o MARKETING SANPROMEX

Dung dịch súc miệng : hộp 1 bộ gồm 2 lọ 10 ml với nắp phân liều.

### **THÀNH PHẦN**

Lọ 10 ml :

cho 100 ml	
Formaldehyde, dung dịch 35%	6,16 g
Tá dược : ethanol 59% thể tích/thể tích (chuẩn độ cồn 50% thể tích/thể tích).	

Lọ 10 ml :

cho 100 ml	
Tyrothricine	2 g
Tá dược : ethanol 90% thể tích/thể tích (chuẩn độ cồn 89% thể tích/thể tích).	

### **DƯỢC LỰC**

Khoa miệng (A : hệ tiêu hóa và chuyển hóa).

Điều trị tại chỗ có tác động sát khuẩn.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị hỗ trợ tại chỗ trong các bệnh ở khoang miệng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Trẻ em dưới 6 tuổi.

Có tiền sử dị ứng với formaldehyde hay với tyrothricine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Không chỉ định điều trị kéo dài do có thể làm thay đổi cân bằng hệ vi khuẩn tự nhiên ở miệng và họng.

Trường hợp các triệu chứng nặng thêm hay không thấy cải thiện sau 10 ngày điều trị và/hay bị sốt, nên xem xét lại việc điều trị.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nên tránh dùng đồng thời hay tiếp theo các thuốc sát khuẩn khác do có thể xảy ra tương tác về mặt tác động (đối kháng, mất tác động...).

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Súc miệng.

Hòa 2 liều ở mỗi chai vào nửa ly nước.

Người lớn : súc miệng 3-4 lần/ngày. Ngậm trong vài giây.

Trẻ em 6-12 tuổi : súc miệng 2-3 lần/ngày

## **556. VIARTRIL-S**

ROTTA

c/o EBEWE - HEALTHCARE PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.

thuốc viên 250 mg : lọ 80 viên và 500 viên.

bột pha uống 1,5 g : hộp 30 gói.

thuốc tiêm : 400 mg/3 ml : ống 3 ml, hộp 6 ống.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Glucosamine sulfate tinh thể	314 mg
tương đương : Glucosamine sulfate	250 mg

cho 1 gói	
Glucosamine sulfate tinh thể	1884 mg
tương đương : Glucosamine sulfate	1500 mg

cho 1 ống	
-----------	--

Glucosamine sulfate tinh thể	502,5 mg
tương đương : Glucosamine sulfate	400 mg
Lidocain	10 mg

## **DƯỢC LỰC**

Dược lý :

Glucosamine tham gia quá trình chuyển hóa tổng hợp nên thành phần của sụn khớp. Nó là một amino-monosaccharide, nguyên liệu để tổng hợp proteoglycan, khi vào trong cơ thể nó kích thích tế bào ở sụn khớp tăng tổng hợp và trùng hợp nên cấu trúc proteoglycan bình thường. Kết quả của quá trình trùng hợp là muco-polysaccharide, thành phần cơ bản cấu tạo nên đầu sụn khớp. Glucosamine sulfate đồng thời ức chế các enzym phá hủy sụn khớp như collagenase, phospholipase A<sub>2</sub> và giảm các gốc tự do superoxide phá hủy các tế bào sinh sụn. Glucosamine còn kích thích sinh sản mô liên kết của xương, giảm quá trình mất calci của xương.

Do glucosamine làm tăng sản xuất chất nhầy dịch khớp nên tăng độ nhớt, tăng khả năng bôi trơn của dịch khớp. Vì thế glucosamine không những giảm triệu chứng của thoái khớp (đau, khó vận động) mà còn ngăn chặn quá trình thoái hóa khớp, ngăn chặn bệnh tiến triển.

Đó là thuốc tác dụng vào cơ chế bệnh sinh của thoái khớp, điều trị các bệnh thoái hóa xương khớp cả cấp và mãn tính, có đau hay không có đau, cải thiện chức năng khớp và ngăn chặn bệnh tiến triển, phục hồi cấu trúc sụn khớp.

## **CHỈ ĐỊNH**

Tất cả các bệnh thoái hóa xương khớp, thoái khớp nguyên phát và thứ phát như thoái khớp gối, háng tay, cột sống, vai, viêm quanh khớp, loãng xương, gãy xương teo khớp, viêm khớp mãn và cấp.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Dị ứng với glucosamine sulfate.

## **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Viartril-S không gây rối loạn dạ dày ruột nên có thể điều trị lâu dài. Điều trị nên nhắc lại 6 tháng hoặc ngắn hơn tùy theo tình trạng bệnh.

Thuốc dùng trong thời kỳ có thai cần thận trọng và theo dõi của bác sỹ.

Viartril-S là thuốc điều trị nguyên nhân nên tác dụng của thuốc có thể bắt đầu sau 1 tuần, vì vậy nếu đau nhiều có thể dùng thuốc giảm đau chống viêm trong những ngày đầu.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hiếm gặp, nhìn chung rất nhẹ, thoáng qua.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Hội chứng thoái khớp nhẹ và trung bình : 2 viên hoặc 1 gói (hòa với 1 cốc nước) 1 lần/24 giờ trong vòng 4-12 tuần hoặc lâu hơn tùy tình trạng bệnh, có thể nhắc lại 2-3 lần 1 năm.

Bệnh nặng : điều trị ban đầu trong vòng 8 tuần với 1 ống Viartril-S hàng ngày và 2 viên 2 lần hàng ngày trong vòng 2 tuần đầu, sau đó duy trì 2 viên 2 lần/ngày trong 6 tuần tiếp theo. Nếu không dùng được đường tiêm thì 3 viên/ngày trong 8 tuần.

Điều trị duy trì : trong vòng 3-4 tháng sau : 2 viên 2 lần/ngày. Uống thuốc 15 phút trước bữa ăn.

## **557. VINCARUTINE**

LABOMED - SERP

c/o GALIEN

viên nang : hộp 45 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Vincamine	20 mg
Rutoside	40 mg

### **DƯỢC LỰC**

Vincarutine có tác động trên sự chuyển hóa của tế bào thần kinh do làm tăng sức tiêu thụ oxy và giảm tỷ lệ lactate/pyruvate.

Ngoài ra còn làm tăng lưu lượng máu về các nơi bị thiếu máu cục bộ.

Các đặc tính này đã được xác nhận ở người và được đưa vào các y văn.

Rutoside có tác động bảo vệ thành mạch máu.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Thuốc được hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa trong máu sau 2 giờ. Thuốc được đào thải qua thận gồm 5 chất chuyển hóa và vicamine không bị biến đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Được đề nghị để cải thiện các triệu chứng suy giảm trí tuệ do bệnh lý ở người già (giảm khả năng chú ý và trí nhớ).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tân sinh mô não với tăng áp lực nội sọ.

Phối hợp với thuốc chống loạn nhịp hoặc gây xoắn đỉnh (xem Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong di chứng của nhồi máu cơ tim và trong các rối loạn thực thể của nhịp tim, liều phải được tăng từ từ và trong thời gian điều trị phải theo dõi điện tâm đồ.

Khi ở người bệnh, tính hưng phấn thay đổi do giảm kali huyết, chỉ nên bắt đầu điều trị sau khi đã ổn định trở lại kali huyết.

Vincamine không có tác dụng hạ huyết áp lâu dài và không miễn trừ cho một điều trị đặc hiệu cao huyết áp.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

- Các thuốc gây xoắn đỉnh (amiodarone, bébridil, brétylium, disopyramide, érythromycine đường tĩnh mạch, nhóm quinidine, sotalol, sultopride) : tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh.

Không nên phối hợp :

- Các thuốc gây hạ kali huyết : amphotéricine B (đường tĩnh mạch), gluco-, minéralocorticoide (đường toàn thân), tétracosactide, thuốc lợi tiểu hạ kali huyết, thuốc nhuận trường kích thích : nguy cơ gây xoắn đỉnh (hạ kali huyết là một yếu tố tạo thuận lợi, cũng như nếu bệnh nhân đang bị chậm nhịp tim hay QT dài).

Đối với amphotéricine B, thuốc lợi tiểu, corticoide và tétracosactide : dự phòng hạ kali huyết và điều chỉnh nếu cần ; theo dõi QT ; trường hợp bị xoắn đỉnh, không dùng thuốc chống loạn nhịp (gây điện tâm thu).

Đối với các thuốc nhuận trường kích thích : thay bằng nhóm thuốc nhuận trường không kích thích.

- Các thuốc gây xoắn đỉnh (astémizole, halofandrine, pentamidine, sparflouxacine, terfénadine) : tăng nguy cơ gây xoắn đỉnh. Nếu cần thiết phải phối hợp, nên tăng cường theo dõi lâm sàng và điện tâm đồ.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều thường dùng là mỗi lần 1 viên, 3 lần/ngày vào mỗi bữa ăn.

## **558. VINCRISTIN – RICHTER**

### **GEDEON RICHTER**

**bột pha tiêm 1 mg** : hộp 10 lọ bột đông khô + 10 ống dung môi 10 ml - Bảng A.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ thuốc tiêm	
Vincristine sulfat	1 mg
ống dung môi pha tiêm : dung dịch NaCl 0,9%	10 ml

## **DƯỢC LỰC**

Vincristine là alkaloid nguồn gốc thực vật (cây dừa cạn). Nó ngăn chặn nhưng có thể phục hồi được sự phân chia gián phân ở giai đoạn trung kỳ. Nhờ sự liên kết của thuốc với các vi cấu trúc hình ống khi gián phân, Vincristine ức chế được sự tạo thành thoi gián phân. Trong tế bào ung thư, Vincristine ức chế một cách chọn lọc cơ chế sửa đổi ADN ; và bằng cách ức chế ARN-polymerase phụ thuộc ADN, Vincristine ức chế được sự tổng hợp ARN.

## **CHỈ ĐỊNH**

Bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp, bệnh Hodgkin, tất cả các dạng mô bệnh học điển hình và các giai đoạn lâm sàng của bệnh lymphô không-Hodgkin, sarcôm cơ vân, sarcôm Ewing, bướu nguyên bào thần kinh, bướu Wilms. Phần lớn các bướu rắn trưởng thành, khi phối hợp với thuốc khác kìm tế bào.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với hoạt chất và với các thành phần khác của chế phẩm, suy tủy, bệnh thần kinh, nhiễm vi khuẩn và virus.

## **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nói chung, có thể dùng cho người mang thai, nhưng phải lưu ý như với các thuốc kìm tế bào khác. Thầy thuốc nên cân nhắc giữa lợi và hại của việc dùng thuốc.

Trong quá trình dùng thuốc, không được cho con bú.

Có thể dùng thuốc một cách rất thận trọng khi dùng đồng thời hoặc đã dùng trước các thuốc kìm tế bào hoặc xạ trị, với người cao tuổi, trong trường hợp giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy gan.

Nên kiểm tra công thức máu thường xuyên, nếu số lượng bạch cầu xuống dưới 3000, thì ngừng điều trị và dùng kháng sinh dự phòng.

Dùng Vincristine có thể dẫn đến sự phát triển của bệnh thận acid uric cấp tính (vì thế mức acid uric trong huyết thanh nên được kiểm tra thường xuyên, cũng như nên dùng nước và các thuốc lợi tiểu đầy đủ, nên dùng chất ức chế men xanthine-oxydase (như Allopurinol).

Tiêm ngoài tĩnh mạch có thể gây đau tại chỗ và hoại tử. Nên ngừng tiêm ngay lập tức, phần còn lại của liều thuốc nên tiêm vào tĩnh mạch khác. Tiêm tại chỗ hyaluronidase để giảm những khó chịu này.

Nên sử dụng phương pháp tránh thai không hormon trong thời gian điều trị.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Chống chỉ định phối hợp :

Thuốc này cấm dùng đồng thời với các thuốc độc thần kinh (như asparaginase, isoniazide...).

Thận trọng khi phối hợp :

- Mitomycin-C (có thể xuất hiện khó thở cấp và co thắt phế quản).
- Phenytoin (nồng độ trong huyết thanh của phenytoin có thể giảm, do đó có thể tăng nguy cơ



co giật).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Phổ biến nhất : độc thần kinh (thể hiện rõ ràng trong các chức năng cảm giác, vận động, hoặc thần kinh thực vật, tăng acid uric huyết, bệnh thận tăng acid uric huyết, rụng tóc).

Ít phổ biến hơn : độc hệ thần kinh trung ương, giảm natri huyết, hội chứng do tiết hormon kháng niệu không thích hợp, táo bón, sút cân, buồn nôn, nôn, nổi mề đay.

Hiếm : giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, viêm miệng.

Sau khi kết hợp hóa trị liệu với Vincristine, có thể xuất hiện vô kinh và vô tinh trùng.

Ngừng thuốc nếu có triệu chứng độc thần kinh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Thuốc này chỉ dùng tiêm tĩnh mạch (chú ý tránh tiêm ra ngoài mạch), nếu tiêm trong màng cứng sẽ gây nguy hiểm đến tính mạng.

Cần đặc biệt thận trọng khi tính toán liều dùng chính xác cho từng cá thể, tùy theo tình trạng lâm sàng của người bệnh.

Người lớn :

Theo nguyên tắc, có thể dùng 1,0-1,4 mg (nhiều nhất là 2 mg)/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể cho một liều đơn, mỗi tuần dùng một lần. Tổng liều không được vượt quá 10-12 mg/m<sup>2</sup> trong một đợt điều trị.

Trẻ em :

Có thể dùng 1,5 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể cho một liều đơn, mỗi tuần dùng một lần.

Thời gian điều trị là 4-6 tuần.

Nếu có rối loạn chức năng gan, nên dùng liều thấp hơn.

Pha hoạt chất đông khô trong lọ với ống dung môi kèm theo. Sau đó pha loãng với nước muối sinh lý, dung dịch Vincristine vừa pha này có thể được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền dịch, trong vòng 1 phút.

### **QUÁ LIỀU**

Điều trị hỗ trợ bao gồm việc dùng thuốc chống co giật (phenobarbital), thụt rửa (để chống tắc ruột), kiểm tra thường xuyên chức năng tim mạch và kiểm soát công thức máu của người bệnh.

### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng, giữ trong tủ lạnh (2-8°C).

## **559. VISINE ORIGINAL**

PFIZER

c/o ZUELLIG

Thuốc nhỏ mắt 0,05% : lọ 15 ml.

THÀNH PHẦN

cho 100 ml	
Tetrahydrozolin hydrochloride	0,05 g

### **DƯỢC LỰC**

Visine là tên thương mại của tetrahydrozolin hydrochloride, là dung dịch đậm, vô khuẩn, đẳng trương, dùng nhỏ mắt chứa tetrahydrozolin HCl 0,05%, boric acid, sodium borate, sodium chloride và nước. Chất bảo quản là benzalkonium chloride 0,01% và edetate sodium 0,1%.

Visine có tác dụng giao cảm chống sung huyết do tác động co mạch. Visine sẽ làm hết đỏ mắt nhanh chóng do làm co các mạch máu nhỏ hạn chế phản ứng mạch máu tại chỗ. Tác dụng co mạch bắt đầu xuất hiện trong vòng vài phút và kéo dài. Visine không gây ra tình trạng nở đồng tử hay sung huyết phản ứng như các thuốc co mạch khác.

### **CHỈ ĐỊNH**

Visine là dung dịch nhỏ mắt chống sung huyết kết mạc, làm giảm triệu chứng của phù kết mạc và sung huyết thứ phát do dị ứng và các kích thích nhẹ do bụi, khói, sương khói, lái xe ban đêm, đọc sách, xem ti-vi nhiều ; do nước, gió, ánh nắng chói chang hay do đeo kính sát trùng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên sử dụng Visine ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp trừ khi bác sỹ chỉ định và theo dõi.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ nên sử dụng Visine cho những kích thích nhẹ ở mắt. Nếu thấy các triệu chứng kích thích hay đỏ mắt vẫn còn hay tăng thêm sau 72 giờ, hãy ngưng sử dụng và đi khám bác sỹ. Trong những trường hợp kích thích mắt hay đỏ mắt do những tình trạng trầm trọng ở mắt như nhiễm khuẩn, vật lạ trong mắt, hay chấn thương giác mạc do hóa chất cần thiết phải đi khám bác sỹ. Nếu đau mắt trầm trọng, nhức đầu, thay đổi thị giác nhanh, xuất hiện đột ngột các vết di động, đỏ mắt cấp, đau mắt khi tiếp xúc với ánh sáng, hay bị nhìn đôi, nên đi khám bác sỹ.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Dùng quá nhiều thuốc này có thể làm gia tăng chứng đỏ mắt.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ một hoặc hai giọt vào mỗi mắt đến 4 lần mỗi ngày. Để tránh lây nhiễm lọ thuốc, không được chạm đầu lọ vào mọi bề mặt khác. Đậy nắp sau khi sử dụng. Tháo kính sát trùng trước khi sử dụng. Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

## **560. VITABACT**

CIBA VISION OPHTHALMICS

c/o KENI - OCA

thuốc nhỏ mắt : lọ 10 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ	
Picloxydine dichlorhydrate	5 mg

**DƯỢC LỰC**

Picloxydine là một chất sát khuẩn có tác động kìm khuẩn phổ rộng.

**CHỈ ĐỊNH**

Thuốc nhỏ mắt sát trùng, được dùng trong điều trị một số bệnh nhiễm ở mắt, kể cả mắt hột.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Có tiền sử dị ứng với thuốc.

**CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thời gian điều trị thường không quá 10 ngày. Quá thời gian này cần phải đánh giá lại việc trị liệu.

**KHÔNG DUNG NẠP THUỐC**

Xà phòng, các chất điện hoạt anionic.

**TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra phản ứng không dung nạp tại chỗ (kích ứng hay có cảm giác khó chịu).

**LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Mỗi lần nhỏ 1 giọt, 2-6 lần/ngày.

**BẢO QUẢN**

Sau khi mở nắp : 15 ngày.

**561. VITACIC**

CIBA VISION OPHTHALMICS

c/o KENI - OCA

thuốc nhỏ mắt : lọ 5 ml.

**THÀNH PHẦN**

cho 1 lọ	
Adénosine	10 mg
Thymidine	10 mg
Cytidine	30 mg

Uridine	35 mg
Guanilate 5' disodique	60 mg

### **DƯỢC LỰC**

Thuốc được sử dụng ở mắt, có tác dụng giúp mau liền sẹo (S : cơ quan cảm giác).

### **CHỈ ĐỊNH**

Được dùng trong điều trị viêm giác mạc, vết thương và phỏng giác mạc, loét chấn thương và trong trường hợp do mang kính sát tròng, sau phẫu thuật tạo hình giác mạc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

- Không được dùng thuốc nhỏ mắt để tiêm xung quanh hoặc trong mắt.
- Nên tránh mang các tròng kính tiếp xúc mềm (loại thân nước) trong thời gian điều trị vì các tròng này có thể hấp phụ chất bảo quản có trong thành phần của thuốc nhỏ mắt (mercurolate sodique).
- Trường hợp các triệu chứng nặng lên, cần phải xem xét lại việc trị liệu.
- Nếu điều trị đồng thời với một thuốc nhỏ mắt loại khác, nên nhỏ các loại thuốc cách nhau ít nhất 15 phút.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Hiệu lực của thuốc nhỏ mắt có thể bị ảnh hưởng nếu nhỏ cùng lúc với một thuốc nhỏ mắt loại khác.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

#### **Liều lượng :**

Mỗi lần nhỏ 1 hoặc 2 giọt, 3-6 lần/ngày.

#### **Cách dùng :**

Nhỏ 1 giọt Vitacic vào trong túi kết mạc phía dưới của bên mắt (hoặc 2 mắt) bị bệnh, khi nhỏ mắt phải nhìn hướng lên trên và dùng tay kéo nhẹ mi mắt phía dưới về phía dưới.

Không để phần đầu của lọ thuốc chạm vào mắt hay mi mắt.

Đậy nắp lại sau mỗi lần sử dụng.

### **BẢO QUẢN**

Sau khi mở nắp : 15 ngày.

## **562. VITAMINE D3 BON**

DOMS-RECORDATI

c/o MARKETING SANPROMEX

dung dịch dầu, chích hoặc uống : hộp 1 ống 1 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 ống 1 ml	
Colécalciférol (vitamine D <sub>3</sub> )	
200.000 UI	5 mg
(Dầu olive trung hòa và vô trùng)	

#### DƯỢC LỰC

Chống còi xương, tăng sự hấp thu calci ở ruột, tác dụng lên sự biến dưỡng và hấp thu phosphocalci của xương.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Vitamine D<sub>3</sub> được hấp thu ở ruột non, tích lũy ở gan, được đào thải chủ yếu qua đường mật một phần nhỏ.

#### CHỈ ĐỊNH

Còi xương.

Chứng co giật, co giật do thiếu calci.

Bệnh nhuyễn xương.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Những bệnh kèm hội chứng tăng calci trong máu, tăng calci trong nước tiểu, sỏi calci, quá mẫn với vitamine D, những bệnh nhân nằm bất động (đối với liều cao).

#### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Tránh quá liều, đặc biệt ở trẻ em, không dùng quá 10-15 mg/năm.

Trong những chỉ định liều cao và kéo dài, phải thường xuyên theo dõi lượng calci trong máu, nước tiểu để tránh trường hợp quá liều.

#### LÚC CÓ THAI

Không nên chỉ định liều cao cho phụ nữ có thai.

#### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Thuốc dạng dầu, dùng đường tiêm bắp. Tuy nhiên đối với trẻ nhũ nhi và người lớn không dung nạp với thuốc chích dạng dầu, có thể dùng thuốc bằng đường uống.

Còi xương : phòng bệnh còi xương phải được tiến hành sớm và liên tục đến hết 5 tuổi. Mỗi 6 tháng dùng 1 liều 5 mg (200.000 UI), liều dùng sẽ là 10 mg (400.000 UI) nếu trẻ ít ra nắng hoặc da sạm màu.

Liều điều trị : 1 ống mỗi tuần, trong 2 tuần.

Tạng co giật, co giật do thiếu calci : điều trị bằng vitamine D giống như liều được chỉ định để

ngừa còi xương và cần kết hợp với muối calci.

Nhuynh xương : cứ 15 ngày dùng 1 ống, trong vòng 3 tháng.

### **QUÁ LIỀU**

- Triệu chứng lâm sàng : biếng ăn, khát nước, tiểu nhiều, táo bón, cao huyết áp.
- Triệu chứng cận lâm sàng : tăng calci huyết, tăng calci niệu, rối loạn quan trọng các chức năng thận.

## **563. VITREOLENT**

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ nhỏ giọt 10 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 ml	
Potassium iodide	3 mg
Sodium iodide	3 mg
(Chlorhexidine acetate)	(0,1 mg)
(Methylhydroxypropylcellulose)	

### **DƯỢC LỰC**

Iodide dùng toàn thân hay tại chỗ đều làm tăng chuyển hóa trong pha lê thể và có thể làm trong pha lê thể bị vẩn đục.

Hiệu quả của iodide đối với đục thủy tinh thể lão suy giai đoạn sớm chưa được xác định. Tuy nhiên, iodide có khả năng làm chậm tiến triển đục thủy tinh thể và ổn định thị lực.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Tại chỗ :

Potassium iodide khuếch tán nhanh vào pha lê thể (thử nghiệm trên mắt thỏ). Trong vòng 60 phút sau khi nhỏ, nồng độ potassium iodide trong thủy dịch là 0,25 mmol/ml. 6,4% lượng iodide được tìm thấy trong thủy tinh thể, và 3,7% trong pha lê thể.

Toàn thân :

Hấp thu toàn thân sau khi nhỏ mắt chưa được nghiên cứu.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Vẩn đục pha lê thể.
- Xuất huyết pha lê thể do bất cứ nguyên nhân gì (người già, cận thị, tiểu đường, viêm quanh

tĩnh mạch).

- Độc thủy tinh thể bắt đầu và tiến triển.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhạy cảm với iodine.

- Nhạy cảm với các thành phần của thuốc.

- Rối loạn chức năng tuyến giáp hay bướu nhân giáp trạng.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nếu có dùng kính tiếp xúc, nên nhỏ thuốc vào những lúc không mang kính. Có thể mang kính tiếp xúc lại sau đó ít nhất 30 phút. Để giảm thiểu hấp thu toàn thân, bệnh nhân nên ấn nhẹ vùng túi lệ từ 1-2 phút sau khi nhỏ thuốc.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Chưa có nghiên cứu đối chứng trên động vật hay phụ nữ mang thai. Do đó, chỉ nên dùng thuốc cho đối tượng này khi các lợi ích do thuốc mang lại nhiều hơn nguy cơ cho thai. Chưa có nghiên cứu về việc dùng Vitreolent đối với phụ nữ cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tại chỗ :

Cảm giác xót nhẹ thoáng qua sau khi nhỏ thuốc.

Hiếm gặp : tăng tiết nước mắt.

Toàn thân :

Vitreolent chứa iodide nên có thể gây cường giáp và nổi mụn kiểu trứng cá ở những bệnh nhân có yếu tố thuận lợi.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Nhỏ mắt 1-3 lần mỗi ngày, mỗi lần 1 giọt.

### **BẢO QUẢN**

Đóng nắp lại sau mỗi lần nhỏ thuốc. Mỗi chai thuốc đã mở chỉ nên dùng trong thời gian 1 tháng. Chỉ nên dùng thuốc khi còn thời hạn sử dụng có ghi trên hộp thuốc.

## **564. VOLTAMICIN**

NOVARTIS OPHTHALMICS

Thuốc nhỏ mắt : lọ 5 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 ml	
Diclofenac sodium	1,0 mg

Gentamicin sulfate, tính theo gentamicin	3,0 mg
Chất bảo quản : Benzalkonium chloride	0,1 mg

## DƯỢC LỰC

Voltamicin là sự kết hợp giữa diclofenac, một chất có tính kháng viêm, giảm đau non-steroid với gentamicin, một kháng sinh nhóm aminoglycoside. Hai hoạt chất này được dùng điều trị tại chỗ cho mắt với tác dụng riêng biệt :

Diclofenac :

Diclofenac ức chế men cyclo-oxygenase và từ đó ức chế quá trình tổng hợp prostaglandin ngay từ giai đoạn đầu tiên. Diclofenac cũng ảnh hưởng tới sự sản xuất leukotrienes thông qua phản ứng lipoxygenase. Prostaglandin và leukotrienes đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của phản ứng viêm và đau ở mắt.

Gentamicin :

Gentamicin là một kháng sinh diệt khuẩn thuộc nhóm aminoglycoside. Phổ kháng khuẩn của gentamicin bao gồm các vi khuẩn ưa khí gram âm, gram dương kể cả *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci*, *Haemophilus influenzae* và *aegyptus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Shigella* và *Salmonella*.

Các vi khuẩn họ *Streptococci*, *Meningococci*, các vi khuẩn kỵ khí, nấm và virus nói chung là kháng với gentamicin.

Phần lớn các vi khuẩn gây nên nhiễm trùng phần trước của mắt đáp ứng tốt đối với gentamicin dùng tại chỗ. Tác dụng của gentamicin thông qua sự tổng hợp protein của các vi khuẩn nhạy cảm. Trên in vitro, phổ kháng khuẩn của gentamicin được mô tả như sau :

(MIC < 4 mg/ml : nhạy cảm ; 4-8 mg/ml : nhạy cảm trung bình ; > 8 mg/ml : kháng)

Vi khuẩn gram dương	MIC <sub>90</sub> (mg/ml)	Vi khuẩn gram âm	MIC <sub>90</sub> (mg/ml)
<i>Staph. aureus</i>	1	<i>Haemophilus infl.</i>	3,4
<i>Staph. epidermidis</i>	32	<i>Neisseria gonorrh.</i>	thay đổi
Other <i>Staph. ssp.</i>	8	<i>E. coli</i>	0,5
<i>Strep. pneumoniae</i>	7	<i>Enterobacter</i>	0,5
<i>Strep. pyogenes</i>	8	<i>Klebsiella</i>	0,25
<i>Strep. faecalis</i>	16	<i>K. pneumoniae</i>	64



a-, b-haemolytic Strep.	resistant	Serratia marcescens	> 128
		Shigella	1
Listeria monocyg.	0,5	P. aeruginosa	8
		Salmonella ssp.	0,25-1
		Proteus	2

Sự kết hợp :

Sự kết hợp giữa diclofenac và gentamicin tạo nên phổ kháng khuẩn chống lại các vi khuẩn gram âm, gram dương tương đương với phổ kháng khuẩn của gentamicin khi dùng đơn thuần. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự kết hợp giữa diclofenac và gentamicin có hiệu quả tốt hơn nhiều so với dùng gentamicin đơn thuần đối với viêm kết mạc cũng như liền giác mạc sau áp-xe.

#### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở động vật, nồng độ có tác dụng điều trị của diclofenac và gentamicin được xác định ở phần trước mắt, kết mạc và giác mạc khi dùng nhắc lại Voltamicin (1 giọt/lần x 4 lần/ngày). Nồng độ tối đa đạt được trong vòng 5-60 phút. Nồng độ gần với mức tối thiểu còn có thể phát hiện được tìm thấy ở trong máu và huyết tương.

Sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể đục, nồng độ diclofenac trong thủy dịch cũng đã được xác định. Các kết quả cho thấy diclofenac cũng thấm qua giác mạc. Nồng độ tối đa trong thủy dịch khoảng 201+/-116 ng/ml đo được 60 phút sau khi dùng thuốc lần cuối cùng. Sự ngấm thuốc này được coi là tương đương so với khi dùng diclofenac mà không có gentamicin.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Các trường hợp viêm phần trước của mắt có nguy cơ gây nhiễm khuẩn nhãn cầu (ví dụ như sau mổ).

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Nhiễm nấm, virus.
- Chấn thương, loét giác mạc.
- Giống như các thuốc kháng viêm non-steroid khác, không được dùng Voltamicin cho các bệnh nhân hen, mề đay hay viêm mũi cấp tính sau khi uống acetylsalicylic acid hay bất kỳ thuốc nào ức chế sự tổng hợp prostaglandin.

#### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Với nồng độ cao, gentamicin có thể làm chậm quá trình hồi phục biểu mô giác mạc. Trong các trường hợp mà cần phải điều trị thêm tại mắt, thì nên dùng các thuốc cách nhau ít nhất là 5 phút (xem phần Tương tác thuốc).

Khi có bội nhiễm, cần phải ngưng điều trị ngay điều trị Voltamicin và cần phải điều trị với kháng sinh khác.

Sau khi nhỏ mắt có thể thấy mờ mắt. Vì vậy, cần thận trọng trong trường hợp phải lái xe hay vận hành máy ngay sau khi nhỏ thuốc.

Lưu ý với bệnh nhân đeo kính tiếp xúc :

Nói chung không nên đeo kính tiếp xúc khi có nhiễm khuẩn mắt vì nguy cơ lan rộng nhiễm khuẩn. Nếu thực tế bắt buộc cần phải đeo kính tiếp xúc thì nên bỏ kính ra trước khi nhỏ thuốc và đeo lại sau đó ít nhất là 5 phút.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

3 tháng đầu và 3 tháng giữa : loại B.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có nguy cơ cho bào thai nhưng chưa có nghiên cứu kiểm chứng trên phụ nữ có thai.

3 tháng cuối : Thai kỳ loại D.

Không nên dùng diclofenac vì có thể có nguy cơ đóng sớm ống động mạch (ống Botal) hay ức chế co hồi tử cung.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Chưa rõ gentamicin có bài tiết qua sữa mẹ hay không, cho nên không dùng Voltamicin cho bà mẹ trong thời kỳ cho con bú. Diclofenac chỉ bài tiết qua sữa mẹ với một lượng đáng kể chỉ khi dùng liều cao gấp nhiều lần lượng hoạt chất có chứa trong lọ thuốc đa liều.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Tránh dùng phối hợp cùng lúc với các kháng sinh kìm khuẩn. Khi cần dùng nhiều loại thuốc dùng tại chỗ cho mắt, nên dùng các thuốc cách nhau 5 phút.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Có thể xảy ra đỏ kết mạc có hoặc không có chất tiết giống như viêm giác mạc chấm nông. Cảm giác xót nhẹ đôi khi xảy ra khi nhỏ mắt trực tiếp với Voltamicin.

Rất hiếm khi xảy ra phản ứng quá mẫn.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn và bệnh nhân lớn tuổi :

Nhỏ thuốc vào túi kết mạc 1 giọt/lần x 4 lần/ngày trong vòng 2 tuần. Không nên dùng thuốc quá 2 tuần. Thuốc chưa được kiểm nghiệm đối với trẻ em.

### **QUÁ LIỀU**

Ở người lớn, khi vô tình uống cả lọ thuốc thì có thể thấy nồng độ tối đa của diclofenac cũng chỉ bằng 3% liều diclofenac hàng ngày dùng đường uống. Còn lượng gentamicin 15 mg có chứa trong lọ thuốc Voltamicin 5 ml gần xấp xỉ bằng liều khởi điểm cao nhất khi dùng đường uống (5-6 mg/kg).

Tuy nhiên, cũng giống như các kháng sinh nhóm aminoglycoside khác, gentamicin rất khó hấp

thu từ đường tiêu hóa.

### **BẢO QUẢN**

Đóng nắp lọ thuốc sau khi dùng. Không dùng thuốc quá một tháng sau khi đã mở nắp. Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-25°C). Khi chưa mở nắp, thuốc có thể được dùng tới hạn ghi trên vỏ hộp. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

## **565. VOLTAREN**

NOVARTIS

Viên tan trong ruột 25 mg : hộp 10 viên, 1000 viên.

Viên tan trong ruột 50 mg : hộp 100 viên, 500 viên.

Viên phóng thích chậm 75 mg : hộp 100 viên.

Viên phóng thích chậm 100 mg : hộp 30 viên.

Dung dịch tiêm bắp 75 mg/3 ml : hộp 50 ống thuốc 3 ml.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Diclofenac sodium	25 mg
(Lactose, saccharose)	

cho 1 viên	
Diclofenac sodium	50 mg
(Lactose, saccharose)	

cho 1 viên phóng thích chậm	
Diclofenac sodium	75 mg
(Saccharose)	

cho 1 viên phóng thích chậm	
-----------------------------	--

Diclofenac sodium	100 mg
(Saccharose)	

cho 1 ống thuốc	
Diclofenac sodium	75 mg
(Alcool benzylique, sulfite)	

## DƯỢC LỰC

Voltaren chứa muối natri diclofenac là một chất không steroid có tác dụng chống thấp khớp, giảm đau, chống viêm và hạ nhiệt.

Qua các thử nghiệm, người ta thấy rằng cơ chế tác dụng chủ yếu của diclofenac là gây ức chế quá trình sinh tổng hợp prostaglandine. Prostaglandine đóng vai trò chính trong việc gây viêm nhiễm, đau và sốt.

Trong bệnh thấp khớp, các đặc tính chống viêm, giảm đau của Voltaren đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng, thuốc có tác dụng giảm đau trong các triệu chứng như : đau khi nghỉ, đau khi di chuyển, co cứng vào buổi sáng, hay trường hợp sưng tấy các khớp, cũng như cải thiện các chức năng của khớp.

Trong viêm sau chấn thương và sau phẫu thuật, Voltaren làm giảm nhanh các cơn đau tự phát hay khi vận động, và giảm sưng do viêm và chấn thương.

Khi dùng chung với á phiện trong giảm đau sau mổ, Voltaren làm giảm đáng kể nhu cầu sử dụng á phiện.

Các khảo sát lâm sàng cũng cho thấy rằng thuốc có tác dụng giảm đau tốt trong các cơn đau vừa phải và nặng, không do thấp khớp. Nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy tác dụng tốt trên đau bụng kinh nguyên phát. Ngoài ra, Voltaren cũng chứng tỏ có tác dụng tốt điều trị các cơn đau nửa đầu. Thuốc tiêm Voltaren đặc biệt thích hợp cho việc điều trị ban đầu các bệnh thấp khớp do viêm và thoái hóa, cũng như trong các tình trạng viêm đau có nguồn gốc không do thấp khớp.

Ở những nồng độ tương đương nồng độ đạt ở người, in vitro, Voltaren không ức chế quá trình sinh tổng hợp proteoglycan trong sụn.

Voltaren phóng thích chậm SR 75 và 100 làm giảm số lần uống thuốc trong ngày, cải thiện việc tuân thủ liệu điều trị của bệnh nhân.

Voltaren Emulgel là một thuốc chống viêm và giảm đau có hiệu quả, được sử dụng ngoài da.

Thuốc có thành phần hoạt chất tương đương với 1% diclofenac sodique. Dạng bào chế tương

tự như một chất kem màu trắng, không gây nhờn. Thuốc thấm nhanh qua da, ngoài ra còn làm dịu nhờ vào thành phần tá dược có nước và alcohol.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Hấp thu

Dạng uống :

Diclofenac ở dạng viên bao tan trong ruột được hấp thu nhanh và hoàn toàn.

Diclofenac ở dạng viên phóng thích chậm được hấp thu hoàn toàn. Do hoạt chất được phóng thích chậm nên nồng độ tối đa trong huyết tương thấp hơn so với liều dùng dùng nhưng nồng độ diclofenac huyết tương có thể duy trì trong nhiều giờ sau khi uống.

Sự hấp thu thuốc xảy ra chậm hơn nếu uống Voltaren trong bữa ăn hay sau bữa ăn so với uống lúc đói nhưng không ảnh hưởng gì đến lượng hoạt chất hấp thu.

Dạng tiêm :

Nồng độ tối đa trong huyết tương trung bình là 2,5 mg/ml (8 mmol/l) đạt được khoảng 20 phút sau khi tiêm bắp 75 mg diclofenac. Nồng độ trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều dùng.

Phân phối

Dạng uống :

Nồng độ tối đa trong huyết tương trung bình là 1,5 mg/ml (5 mmol/l), đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống viên bao 50 mg. Các nồng độ trong huyết tương có liên quan tuyến tính với liều dùng.

Nồng độ trung bình trong huyết tương lần lượt là 0,4 mg/ml (1,25 mmol/l) hay 0,43 g/ml (1,35 mol) đạt được trung bình khoảng 5 giờ sau khi uống 1 viên Voltaren SR 75 mg hay 1 viên

Voltaren SR 100 mg

Nồng độ trong huyết tương đo được ở trẻ em nhận liều tương đương (tính theo mg/kg thể trọng) tương tự các giá trị đo được ở người lớn.

Dược động học của thuốc không bị biến đổi khi dùng các liều lặp lại. Không có hiện tượng tích lũy thuốc nếu tuân theo khoảng cách dùng thuốc.

Diclofenac liên kết với protein huyết tương 99,7%, chủ yếu là với albumin (99,4%).

Diclofenac đi vào hoạt dịch và có nồng độ tối đa từ 2-4 giờ sau khi đạt nồng độ tối đa trong huyết tương. Thời gian bán hủy ở hoạt dịch là 3-6 giờ. Điều này có nghĩa là nồng độ hoạt chất trong hoạt dịch đã cao hơn nồng độ trong huyết tương sau từ 4-6 giờ dùng thuốc, và chúng tồn tại cho đến 12 giờ.

Dạng tiêm :

Sau khi tiêm, diện tích dưới đường cong nồng độ khoảng gấp đôi so với diện tích ghi nhận sau khi dùng đường uống hoặc đường trực tràng với liều tương tự do khi dùng những đường này, phân nửa hoạt chất phải chịu sự chuyển hóa khi qua gan lần đầu.

99,7% diclofenac liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin (99,4%).

Được động học không thay đổi khi dùng những liều lặp lại.

Không tích tụ trong huyết tương sau khi dùng nhiều liều nếu tuân theo khoảng cách dùng thuốc. Diclofenac đi vào hoạt dịch và có nồng độ tối đa từ 2-4 giờ sau khi đạt nồng độ tối đa trong huyết tương.

Chuyển hóa

Dạng uống :

Khoảng một nửa hoạt chất được chuyển hóa ở giai đoạn thứ nhất qua gan, điều đó có nghĩa rằng diện tích dưới đường cong nồng độ chỉ bằng một nửa khi uống hay dùng thuốc qua đường trực tràng so với đường tiêm với cùng liều.

Sự chuyển hóa sinh học một phần do sự glucuronic hóa của phân tử nguyên vẹn, nhưng chủ yếu do sự glucuronic hóa sau khi hydroxyl hóa một hay nhiều lần.

Dạng tiêm :

Sự chuyển hóa sinh học một phần do sự glucuronic hóa của phân tử nguyên vẹn, nhưng chủ yếu do sự glucuronic hóa sau khi hydroxyl hóa một hay nhiều lần.

Thải trừ

Dạng uống :

Hoạt chất được thải trừ khỏi huyết tương với hệ số thanh thải toàn thân là 263 +/- 56 ml/phút.

Thời gian bán hủy cuối là 1-2 giờ.

Khoảng 60% liều dùng được bài tiết qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa, dưới 1% được bài tiết dưới dạng chưa chuyển hóa. Phần còn lại được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa qua mật theo đường phân.

Dạng tiêm :

Hoạt chất được thải trừ khỏi huyết tương với hệ số thanh thải toàn thân là 263 +/- 56 ml/phút.

Thời gian bán hủy cuối là 1-2 giờ.

Khoảng 60% liều dùng được bài tiết qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa, dưới 1% được bài tiết dưới dạng chưa chuyển hóa. Phần còn lại được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa qua mật theo đường phân.

Thời gian bán hủy ở hoạt dịch là 3-6 giờ. Điều này có nghĩa là nồng độ hoạt chất trong hoạt dịch đã cao hơn nồng độ trong huyết tương sau từ 4-6 giờ dùng thuốc, và chúng tồn tại cho đến 12 giờ.

Động học trong những trường hợp lâm sàng đặc biệt :

Người ta thấy rằng không có sự khác nhau của lứa tuổi về mức độ hấp thu, chuyển hóa hay thải trừ của thuốc.

Ở bệnh nhân suy thận, không có sự tích lũy hoạt chất chưa bị chuyển hóa khi dùng liều đơn với phác đồ bình thường. Với hệ số thanh thải < 10 ml/phút thì nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa theo lý thuyết thì cao gấp 4 lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Mặc dầu vậy, cuối cùng các chất chuyển hóa vẫn bị thải trừ qua mật.

Ở bệnh nhân suy gan (viêm gan mãn tính, xơ gan không mất bù) thì động học và chuyển hóa diclofenac tương tự như ở bệnh nhân không bị các bệnh về gan.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị dài hạn các triệu chứng trong :

- viêm thấp khớp mạn tính, nhất là viêm đa khớp dạng thấp, viêm xương khớp và viêm cứng khớp cột sống hay trong những hội chứng liên kết như hội chứng Fiessiger-Leroy-Reiter và thấp khớp trong bệnh vẩy nến.

- bệnh cứng khớp gây đau và tàn phế.

Điều trị triệu chứng ngắn hạn các cơn cấp tính của :

- bệnh thấp khớp và tổn thương cấp tính sau chấn thương của hệ vận động như viêm quanh khớp vai cẳng tay, viêm gân, viêm bao hoạt dịch, viêm màng hoạt dịch, viêm gân bao hoạt dịch.

- viêm khớp vi tinh thể.

- bệnh khớp.

- đau thắt lưng, đau rễ thần kinh nặng.

- cơn thống phong cấp tính.

Hội chứng đau cột sống. Bệnh thấp ngoài khớp.

Giảm đau sau mổ.

Cơn migraine.

Cơn đau quặn thận, quặn mật.

Giảm đau sau phẫu thuật hoặc chấn thương như phẫu thuật nha khoa hay chỉnh hình.

Các tình trạng đau và/hoặc viêm trong phụ khoa, như đau bụng kinh hay viêm phần phụ. Là thuốc hỗ trợ trong bệnh viêm nhiễm tai, mũi, họng, như viêm họng amidan, viêm tai. Theo nguyên tắc trị liệu chung, nên áp dụng những biện pháp thích hợp để điều trị bệnh gốc. Sốt đơn thuần không phải là một chỉ định điều trị.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Loét dạ dày, quá mẫn cảm với hoạt chất. Giống như với tất cả các thuốc kháng viêm không steroid khác, chống chỉ định Voltaren cho bệnh nhân đã biết là bị hen phế quản, nổi mề đay, viêm mũi cấp khi dùng acid acetylsalicylic hoặc các chất ức chế tổng hợp prostaglandine khác.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Chỉ dùng Voltaren khi có chỉ định và phải được theo dõi y khoa chặt chẽ ở những bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tiêu hóa, có tiền sử loét dạ dày, viêm loét kết tràng, bệnh Crohn và bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan.

Chảy máu hay loét/thủng dạ dày thường gây hậu quả nặng đặc biệt ở người già, có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong thời gian điều trị, và không cần phải có các dấu hiệu báo trước hay có tiền sử. Một số hiếm trường hợp xảy ra loét hay xuất huyết tiêu hóa trong thời gian điều trị bằng Voltaren, cần phải ngưng thuốc. Do tính chất quan trọng của prostaglandine trong việc duy trì sự tưới máu ở thận, cần phải đặc biệt thận trọng khi dùng Voltaren ở bệnh nhân bị tổn thương

chức năng tim hoặc thận, người già, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu và bệnh nhân bị giảm thể tích dịch ngoại bào cho dù do nguyên nhân gì, ví dụ trong giai đoạn phẫu thuật hoặc sau các phẫu thuật lớn. Do đó cần phải thận trọng theo dõi chức năng thận trong các trường hợp này. Bình thường thì sau khi ngưng điều trị thì tình trạng sẽ ổn định lại như trước.

Cũng theo những nguyên tắc chung, cần phải thận trọng khi dùng cho những người cao tuổi. Đặc biệt nên khuyến cáo dùng liều tối thiểu hữu hiệu cho người lớn tuổi và yếu ớt hoặc nhẹ cân.

Như với tất cả các thuốc kháng viêm không steroide, Voltaren có thể gây tăng một hoặc nhiều men gan. Do đó nên thận trọng kiểm tra chức năng gan trong trường hợp dùng thuốc kéo dài. Khi các kết quả kiểm tra chức năng gan cho thấy có sự bất thường dai dẳng hoặc nặng lên, hay khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng của bệnh gan hoặc có các biểu hiện khác (như tăng bạch cầu ưa eosine, phát ban da), cần phải ngưng dùng Voltaren. Viêm gan có thể xảy ra mà không có dấu hiệu báo trước. Cần phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin ở gan do Voltaren có thể phát động bệnh lý này.

Như với tất cả các thuốc kháng viêm không steroid, cần phải kiểm tra công thức máu nếu điều trị kéo dài bằng Voltaren. Như với tất cả các thuốc kháng viêm không steroid, các phản ứng dị ứng kể cả phản vệ/giống phản vệ có thể xảy ra, ngay cả khi bệnh nhân dùng thuốc này lần đầu tiên.

**Lưu ý đặc biệt**

Nếu bệnh nhân cảm thấy chóng mặt hoặc có rối loạn thần kinh trung ương, không được lái xe hay điều khiển máy móc.

### **LÚC CÓ THAI**

Do thận trọng, không dùng Voltaren đường toàn thân trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Không dùng Voltaren đường toàn thân hay bôi ngoài da trong 3 tháng cuối của thai kỳ (do có nguy cơ nhiễm độc tim, phổi và thận trên thai nhi, nguy cơ kéo dài thời gian máu chảy ở mẹ và ở con).

### **LÚC NUÔI CON BÚ**

Sau khi uống liều 50 mg trong khoảng thời gian 8 giờ, hoạt chất của Voltaren qua được sữa mẹ với số lượng nhỏ, tuy nhiên không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ nhũ nhi.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Trường hợp kê toa đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ của lithium và digoxine.

Nhiều thuốc kháng viêm không steroid có thể ức chế tác động của thuốc lợi tiểu. Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali đôi khi sẽ gây tăng kali huyết, do đó cần phải theo dõi. Dùng đồng thời nhiều thuốc kháng viêm không steroid hoặc glucocorticoid sẽ làm tăng các tác dụng không mong muốn. Mặc dù kết quả của các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng diclofenac không ảnh hưởng lên tác dụng của thuốc kháng đông, một vài báo cáo dùng đồng thời diclofenac và thuốc



kháng đông sẽ tăng nguy cơ xuất huyết ; do đó cần phải tăng cường theo dõi ở những bệnh nhân này.

Như những thuốc kháng viêm không steroid, diclofenac liều cao (200 mg) có thể tạm thời gây ức chế kết tập tiểu cầu. Các thí nghiệm lâm sàng cho thấy rằng có thể dùng đồng thời diclofenac với thuốc uống trị tiểu đường mà không gây thay đổi hiệu quả lâm sàng. Tuy nhiên, một vài trường hợp có phản ứng hạ đường huyết hoặc tăng đường huyết sau khi dùng diclofenac đã được báo cáo ; những trường hợp này cần phải điều chỉnh liều của thuốc hạ đường huyết.

Thận trọng khi dùng thuốc kháng viêm không steroid dưới 24 giờ trước hoặc sau khi điều trị bằng methotrexate do nồng độ trong máu và độc tính của chất này có thể tăng.

Độc tính trên thận của cyclosporin tăng khi dùng chung với kháng viêm không steroid do tác động của kháng viêm không steroid trên các prostaglandine ở thận.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đường tiêu hóa

Đôi khi : đau thượng vị, có những rối loạn tiêu hóa như nôn, mửa, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi, chán ăn.

Hiếm : xuất huyết tiêu hóa, nôn ra máu, tiêu ra máu, loét đường tiêu hóa với xuất huyết hay thủng, tiêu chảy ra máu.

Trường hợp ngoại lệ : bệnh ở bụng dưới như viêm kết tràng xuất huyết không chuyên biệt, cơn kịch phát viêm loét kết tràng hay bệnh Crohn, viêm miệng aphtơ, viêm lưỡi, sang thương ở thực quản, táo bón, viêm ruột dạng biểu đồ, viêm tụy.

Hệ thần kinh trung ương (và ngoại biên)

Đôi khi : nhức đầu, choáng váng, chóng mặt.

Hiếm : mệt mỏi.

Trường hợp ngoại lệ : rối loạn cảm giác kể cả dị cảm, rối loạn trí nhớ, mất định hướng, rối loạn thị giác (giảm thị lực, song thị), giảm thính lực, ù tai, mất ngủ, dễ bị kích thích, co giật, trầm cảm, lo âu, ác mộng, run rẩy, phản ứng tâm thần, rối loạn vị giác.

Da

Đôi khi : phát ban da.

Hiếm : mề đay.

Trường hợp ngoại lệ : phát ban có bọng nước, chàm, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, (chứng đỏ da bóng tróc biểu bì), đỏ da (viêm da tróc mảnh), rụng tóc, phản ứng cảm quang, ban xuất huyết, kể cả ban xuất huyết do dị ứng.

Thận

Trường hợp ngoại lệ : suy thận cấp, tiểu ra máu, protein niệu, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, hoại tử nhú thận.

Gan

Trường hợp ngoại lệ : tăng transaminase trong huyết thanh (SGOT, SGPT).

Hiếm : viêm gan với vàng da hay không, có thể xảy ra đột ngột trong một vài trường hợp.

Máu

Trường hợp ngoại lệ : giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu tán huyết, thiếu máu bất sản.

Quá mẫn cảm

Hiếm : phản ứng quá mẫn cảm như hen suyễn, phản ứng phản vệ/giống phản vệ, kể cả hạ huyết áp.

Trường hợp ngoại lệ : viêm mạch, viêm phổi.

Hệ tim mạch

Trường hợp ngoại lệ : đánh trống ngực, đau ngực, cao huyết áp, suy tim.

### **Chỉ riêng Voltaren tiêm :**

Hiếm : đau và cứng vùng tiêm bắp.

Trường hợp ngoại lệ : áp xe hoặc hoại tử tại vùng tiêm bắp.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Người lớn :

Đường uống :

Uống thuốc trong các bữa ăn.

- Bệnh thấp khớp :

Liều tấn công : 150 mg/ngày, chia làm 3 lần nếu sử dụng viên tan trong ruột, chia làm 2 lần nếu sử dụng viên phóng thích chậm 75 mg..

Liều duy trì : 75-100 mg/ngày, chia làm 1-3 lần.

- Đau bụng kinh : 100 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Đường tiêm bắp sâu và chậm : tiêm 1 lần hoặc 2 lần 75 mg/ngày, trong 2 ngày ; bổ sung dạng uống 50 mg/ngày, nếu cần thiết. Sau đó, nên điều trị tiếp tục bằng dạng uống.

Trẻ em trên 1 tuổi : 0,5-2 mg/kg/ngày, chia làm 2 đến 3 lần.

### **QUÁ LIỀU**

Điều trị ngộ độc cấp thuốc kháng viêm không steroid chủ yếu bao gồm các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Quá liều diclofenac không gây ra các dấu hiệu lâm sàng điển hình.

Các biện pháp điều trị khi quá liều bao gồm : loại chất thuốc nuốt vào càng sớm càng tốt bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt tính.

Các triệu chứng như hạ huyết áp, suy thận, co giật, kích ứng dạ dày-ruột, suy hô hấp có thể xử lý bằng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Dường như không cần thiết phải dùng đến các biện pháp điều trị chuyên biệt như tăng cường bài niệu, thẩm tách hay truyền máu để loại thuốc kháng viêm không steroid do chúng liên kết với protein cao và chuyển hóa mạnh.

## 566. WELLFERON

GLAXOWELLCOME

dung dịch tiêm 3 MU : lọ 1 ml - Bảng A.

dung dịch tiêm 5 MU : lọ 1 ml - Bảng A.

dung dịch tiêm 10 MU : lọ 1 ml - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Interferon alfa-n1 tinh chế	3 MU

cho 1 lọ	
Interferon alfa-n1 tinh chế	5 MU

cho 1 lọ	
Interferon alfa-n1 tinh chế	10 MU

### CHỈ ĐỊNH

Wellferon được chỉ định trong điều trị các bệnh sau :

- bệnh bạch cầu mãn tính dòng tủy giai đoạn mãn tính.
- nhiễm viêm gan siêu vi mãn tính thể tấn công với dấu hiệu tăng sinh rõ rệt của virus.
- nhiễm viêm gan siêu vi C (không A - không B).
- bệnh bạch cầu tế bào tóc.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn đã biết với Wellferon hay bất kỳ thành phần nào khác của thuốc. Trong nhiễm viêm gan siêu vi B và C, Wellferon cũng bị chống chỉ định ở bệnh nhân có sẵn bệnh tim, suy thận hay suy gan nặng, động kinh và/hoặc suy giảm hoạt động chức năng hệ thần kinh trung ương, viêm gan mãn tính với xơ gan mất bù tiến triển, bệnh nhân viêm gan mãn tính đang hay vừa mới trị liệu với tác nhân làm suy yếu miễn dịch ngoại trừ trường hợp ngưng corticoid dùng ngắn hạn.

### CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Alpha interferon có thể làm suy tủy và do đó cần phải theo dõi các thông số huyết học cẩn thận và thường xuyên ở tất cả các bệnh nhân, đặc biệt trong vài tuần lễ điều trị đầu tiên, sau khi thay

đổi liều lượng và khi dùng đồng thời với các thuốc độc tế bào, đặc biệt là busulphan và vinblastine.

Nên đặc biệt thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân mắc đồng thời bệnh gan, thận, tim mạch hay hệ thần kinh trung ương hoặc có tiền sử rối loạn tâm thần.

Do hệ thần kinh trung ương có thể bị ảnh hưởng, nên lưu ý bệnh nhân không lái xe hay thao tác máy móc cho đến khi biết rõ được khả năng dung nạp thuốc của bản thân. Nên cẩn thận ở bệnh nhân bị suyễn hay bệnh tự miễn như bệnh tuyến giáp do đã có báo cáo về các cơn tăng nặng thêm tình trạng bệnh dù hiếm khi xảy ra.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Hai nhóm khỉ cái mang yếu tố Rh được cho dùng interferon với liều hàng ngày lên đến 2,5 MU/kg, một nhóm được cho dùng từ ngày thứ 21 đến ngày thứ 50 của thai kỳ, và nhóm còn lại được cho dùng từ ngày thứ 51 đến ngày thứ 130 của thai kỳ. Không có trường hợp quái thai hay tác dụng ngoại ý nào khác được ghi nhận ở các khỉ con ra đời, nhưng tỉ lệ sinh non và sảy thai tăng cao ở những khỉ mẹ được cho dùng liều tối đa.

Hiện chưa có kinh nghiệm nào trong việc sử dụng Wellferon trong thời gian mang thai. Do có sự chuyển hóa rất rõ ở người, Wellferon phải được xem như là một tác nhân có độc tính trên phôi ; nên thông báo cho bệnh nhân về điều này và khuyên bệnh nhân nên có biện pháp tránh thai hiệu quả khi người chồng đang được điều trị bằng Wellferon.

Do những lý do trên, Wellferon chỉ được dùng khi lợi ích điều trị cao hơn những nguy cơ có thể xảy ra cho bào thai.

Do tính chất lâu dài của bệnh viêm gan B mạn tính và do khả năng miễn dịch có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh đối với bệnh này, không nên sử dụng Wellferon để điều trị viêm gan B trong thời gian có thai.

Do thận trọng, không nên sử dụng Wellferon trong thời gian cho con bú mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Thuốc làm giảm hoạt tính của cytochrome P-450. Sử dụng đồng thời với các thuốc có tác động trên hệ thần kinh trung ương đôi khi gây các thay đổi trầm trọng không lường trước được trên tình trạng tâm thần.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Hội chứng dạng cúm như sốt, ớn lạnh, run rẩy, nhức đầu, khó ở và đau cơ. Các tác dụng này có khuynh hướng giảm bớt đi khi tiếp tục dùng thuốc hay được loại trừ với sự sử dụng paracetamol. Việc dùng thuốc tiếp tục có thể dẫn đến chứng ngủ lịm, yếu ớt, đau cơ, mệt mỏi, chán ăn và sụt cân.

Nhiều tác dụng ngoại ý trên tim mạch trong đó có một vài tác dụng trầm trọng, đã được báo cáo. Suy tủy. Các tác dụng ngoại ý đáng kể trên hệ thần kinh trung ương bao gồm trầm cảm nặng, lú lẫn, động kinh có thể xuất hiện. Các tác dụng ngoại ý khác bao gồm phản ứng tại chỗ ở nơi tiêm, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, tăng men gan, rụng tóc.

## LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Thuốc có thể dùng tiêm dưới da hay tiêm bắp.

**Bệnh bạch cầu mãn tính dòng tủy** : nên bắt đầu điều trị với Wellferon khi bắt đầu kiểm soát được số lượng bạch cầu ở mức độ từ  $4$  đến  $20 \times 10^9/l$  trong khoảng thời gian ít nhất 4 tuần khi sử dụng liệu hóa trị liệu độc tế bào thông thường như busulphan hay hydroxyurea. Việc nên hoãn điều trị với Wellferon cho đến khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu đã được ổn định sau khi ngừng busulphan (ít nhất 4 tuần). Trong ba tuần lễ đầu tiên, liều khuyến cáo là tiêm dưới da 3 MU mỗi ngày. Sau ba tuần, có thể điều chỉnh liều để đạt được số lượng bạch cầu vào khoảng 2 đến  $5 \times 10^9/l$ . Có thể cần phải áp dụng thêm một giai đoạn sử dụng hóa trị liệu độc tế bào nếu lượng bạch cầu lên cao trên  $30 \times 10^9/l$  để tái xác lập lại kiểm soát số lượng bạch cầu. Nên giảm tổng liều mỗi tuần nếu lượng bạch cầu dưới  $2 \times 10^9/l$  hay lượng tiểu cầu dưới  $50 \times 10^9/l$  ; nên ngưng điều trị với Wellferon nếu các lượng tế bào nói trên hạ xuống đến các giá trị tương ứng dưới  $1 \times 10^9/l$  hay  $25 \times 10^9/l$ , và tái điều trị khi các giá trị này trên  $2 \times 10^9/l$  hay  $50 \times 10^9/l$ . Nên tiếp tục dùng Wellferon cho đến khi không còn kiểm soát được số lượng bạch cầu, hay có bằng chứng gia tăng hoặc chuyển đổi nguyên bào.

**Nhiễm viêm gan siêu vi B mãn tính** :  $10-15 \text{ MU/m}^2$  (cho đến  $7,5 \text{ MU/m}^2$  diện tích cơ thể) ba lần mỗi tuần trong 12 tuần. Để thuận lợi, nên nâng liều từng bậc qua mỗi 5 ngày. Một cách khác,  $5-10 \text{ MU}$  (cho đến  $5 \text{ MU/m}^2$ ) ba lần mỗi tuần cho đến 6 tháng có thể thích hợp hơn cho những bệnh nhân không dung nạp được liều cao hơn.

**Nhiễm viêm gan siêu vi C (không A-không B)** : nên điều trị một đợt 48 tuần với 5 MU ba lần mỗi tuần. Một vài bệnh nhân có thể có đáp ứng tốt với liều thấp hơn bằng 3 MU ba lần mỗi tuần trong 48 tuần. Phác đồ 3 MU ba lần mỗi tuần cũng có thể thích hợp cho bệnh nhân nghi ngờ là kém dung nạp với liều cao hơn.

**Bệnh bạch cầu tế bào tủy** : tiêm bắp hay tiêm dưới da 3 MU mỗi ngày. Sau khi bắt đầu có cải thiện các chỉ số huyết học ngoại vi (thường là 12 đến 16 tuần), có thể dùng ba lần mỗi tuần. Sử dụng thuốc cho trẻ em : Hiện chưa có số liệu về việc sử dụng Wellferon trong điều trị bệnh bạch cầu tế bào tủy ở trẻ em.

Sử dụng thuốc cho người lớn tuổi : Bệnh nhân lớn tuổi có thể chịu đựng kém tác dụng ngoại ý của interferon ; nên giảm liều Wellferon hay thậm chí ngưng thuốc nếu bệnh nhân nhạy cảm quá độ với tác dụng ngoại ý.

Trong khi cần phải cảnh giác trong điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính ở bệnh nhân trên 65 tuổi, kinh nghiệm lâm sàng cho thấy rằng những người này có khả năng sống còn tương tự cùng với dung nạp điều trị giống như ở bệnh nhân trẻ tuổi.

## THUỐC VẮN X-Y-Z

## 567. XATRAL SR 5 mg

SANOFI SYNTHELABO VIETNAM

viên bao có tác động kéo dài 5 mg : hộp 56 viên - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Alfuzosine chlorhydrate	5 mg

### DƯỢC LỰC

Alfuzosine là một dẫn xuất của quinazoline, có hoạt tính khi dùng đường uống.

Đây là chất đối kháng chọn lọc trên các thụ thể  $\alpha_1$ -adrénergique hậu sinap.

Kết quả các nghiên cứu dược lý in vitro đã khẳng định tính chuyên biệt của alfuzosine đối với các thụ thể tại tam giác bàng quang, niệu đạo và tuyến tiền liệt.

Các nghiên cứu in vivo ở động vật cho thấy rằng alfuzosine làm giảm áp lực ở niệu đạo và do đó giảm lực cản dòng nước tiểu.

Trên lâm sàng, trong tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, sự xuất hiện và mức độ trầm trọng của các biểu hiện chức năng đường niệu không chỉ liên quan đến thể tích của tuyến tiền liệt mà còn liên quan đến trương lực thần kinh giao cảm gây tăng trương lực của sợi cơ trơn ở đường tiểu dưới, nói chung, và ở mô chất đệm của tuyến tiền liệt, nói riêng, do kích thích các thụ thể  $\alpha_1$ -adrénergique hậu nối.

Trên tim mạch, alfuzosine có tác động chống cao huyết áp.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dạng tác động kéo dài (phóng thích chậm) :

- Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc khoảng 3 giờ.
- Thời gian bán hủy đào thải là 8 giờ.
- Sinh khả dụng giảm trung bình khoảng 15% so với viên Xatral 2,5 mg. Sự giảm này được bù bằng cách tăng liều hàng ngày của viên Xatral SR 5 mg (xem Liều lượng và Cách dùng).

Alfuzosine :

- Lượng alfuzosine gắn với protéine huyết tương là 90%. Chất này được chuyển hóa mạnh và bài tiết chủ yếu qua mật và phân.
- Không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào được tìm thấy ở người.
- Ở người già, sự hấp thu alfuzosine nhanh hơn và nồng độ tối đa cao hơn. Sinh khả dụng có thể tăng và một vài bệnh nhân có bị giảm thể tích phân phối đã được ghi nhận. Thời gian bán hủy đào thải không thay đổi.

- Ở bệnh nhân suy thận có làm thẩm phân hay không, thể tích phân phối và thanh thải alfuzosine tăng do tăng phân đoạn tự do.
- Suy thận mãn tính ngay cả khi suy thận nặng (thanh thải créatinine từ 15 đến 40 ml/phút) không bị alfuzosine làm trầm trọng hơn.
- Trường hợp suy tim mãn tính, các đặc tính dược động của alfuzosine không bị thay đổi.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị một vài biểu hiện chức năng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt khi cần phải trì hoãn phẫu thuật và trong các đợt tiến triển.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với thuốc ức chế  $\alpha_1$ .

Có tiền sử bị hạ huyết áp thể đứng.

Phối hợp với các thuốc ức chế  $\alpha_1$  khác (xem Tương tác thuốc).

### **CHÚ Ý DÙNG**

Ở một vài người, trong đó có các bệnh nhân cao huyết áp được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (chủ yếu là các thuốc đối kháng calci), chứng hạ huyết áp tư thế có thể xảy ra trong vài giờ sau khi uống thuốc, có thể phối hợp với một vài triệu chứng như cảm giác chóng mặt, mệt mỏi, vã mồ hôi.

Trong trường hợp này, bệnh nhân phải được đặt nằm cho đến khi mất hẳn các triệu chứng.

Hiện tượng này chỉ tạm thời và thường không cần phải ngưng thuốc.

Bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ hạ huyết áp tư thế.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Ở bệnh nhân bệnh mạch vành, tiếp tục điều trị đặc hiệu suy mạch vành. Trường hợp cơn đau thắt ngực tái xuất hiện hoặc nặng thêm thì ngưng điều trị bằng thuốc ức chế  $\alpha$ .

Ở người già, không nên dùng quá 10 mg/ngày.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Không nên phối hợp :

- Các thuốc chẹn alpha khác : tăng nguy cơ bị hạ huyết áp tư thế.
- Các thuốc ức chế dòng calci : tăng nguy cơ bị hạ huyết áp tư thế.

Nên lưu ý khi phối hợp :

- Các thuốc gây mê : có thể làm cho huyết áp không ổn định, cần thông báo cho chuyên viên gây mê về việc đang dùng thuốc.

Có thể phối hợp với : warfarine, digoxine, hydrochlorothiazide, atenolol (trên người khỏe mạnh đến nay chưa thấy xuất hiện một tác dụng phụ nào).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Buồn nôn, đau dạ dày, tiêu chảy.

Choáng váng, chóng mặt, khó chịu, nhức đầu.

Hiếm gặp : khô miệng, nhịp nhanh, đau ngực, suy nhược, buồn ngủ, nổi mẩn ngoài da, ngứa, đỏ

da.

Ở những người cao huyết áp : hồi hộp, hạ huyết áp tư thế, phù.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Uống thuốc không nhai.

Liều thông thường là 1 viên buổi sáng và 1 viên buổi tối, tương ứng 10 mg/ngày, bắt đầu điều trị nên uống vào buổi tối.

Người lớn tuổi và bệnh nhân cao huyết áp đang được điều trị :

- bắt đầu bằng viên Xatral 2,5 mg, 2 lần/ngày (tương ứng 5 mg/ngày) ;
- sau đó, tăng liều theo dung nạp và đáp ứng lâm sàng, tối đa không quá 1 viên Xatral SR 5 mg, 2 lần/ngày vào buổi sáng và tối (tương ứng 10 mg/ngày).

### **QUÁ LIỀU**

Cho bệnh nhân nhập viện.

Tiến hành điều trị kinh điển cho hiện tượng hạ huyết áp (bằng cách nâng mạch).

Chất đối kháng thích hợp nhất dường như là chất co mạch có tác dụng trực tiếp lên sợi cơ mạch. Khó tách mối liên kết alfuzosine với protéine.

## **568. ZANOCIN**

RANBAXY

viên nén để bẻ 200 mg : hộp 100 viên.

dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/100 ml : chai 100 ml.

thuốc nhỏ mắt 3 mg/ml : lọ 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Ofloxacin	200 mg

cho 1 chai	
Ofloxacin	200 mg

cho 1 ml thuốc nhỏ mắt	
Ofloxacin	3 mg



## **TÍNH CHẤT**

Ofloxacin là một Carboxyquinolone gắn Fluor tác dụng diệt khuẩn hoạt phổ rộng . Công thức hoá học của nó là (+)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic acid.

### **Cơ chế tác dụng :**

Fluoroquinolone tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế enzym Topoisomerase II (ADN gyrase) của vi khuẩn. Topoisomerase có vai trò tháo xoắn cho ADN. Đây là một phản ứng phụ thuộc ATP đòi hỏi cả 2 chuỗi của ADN bị cắt ra để cho phép đưa vào một đoạn ADN ở đoạn cắt, sau đó đoạn cắt này được hàn gắn lại. Fluoroquinolone làm giảm việc tháo xoắn cho ADN và làm ngừng nhanh chóng sự tổng hợp ADN do can thiệp vào sự nhân đôi ADN.

### **Hoạt tính kháng khuẩn :**

In vitro, Ofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm các vi khuẩn gram dương, vi khuẩn gram âm và vi khuẩn kỵ khí như là : Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, (kể cả những dòng kháng Methicillin), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Enterococcus faecalis, Enterobacter aerogenes, E. coli, H. influenza, Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Acinetobacter species, Aeromonas hydrophila, Campylobacter jejuni, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Haemophilus parainfluenza, Klebsiella oxytoca, Moraxella (Branhamella), Morganella morganii, Neisseria meningitidis, Plesiomonas shigelloides, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Salmonella species, Serratia marcescens, Shigella species, Vibrio cholerae, Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia, Yersinia enterocolitica, Bacteroides fragilis, Bacteroides intermedius, Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Peptostreptococcus species, Chlamydia pneumonia, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae và Ureaplasma urealyticum.

### **Dược động học :**

Ofloxacin được hấp thu tốt sau khi uống với độ khả dụng sinh học hầu như 100%. Trung bình nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 liều duy nhất 200mg Ofloxacin là 220 mg/ml và đạt được trong vòng 6 giờ sau khi uống. Thức ăn có thể làm chậm sự hấp thu thuốc nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hấp thu thuốc.

Khoảng 25% thuốc gắn kết với protein huyết tương. Ofloxacin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch của cơ thể như là phổi, da, mụn nước, cổ tử cung , buồng trứng, mô và dịch tiết tiền liệt tuyến, đàm.

Ofloxacin đào thải chủ yếu qua đường thận. Khoảng 75-80% liều uống được bài xuất qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa, dưới 5% được bài xuất dưới dạng chất chuyển hóa khử methyl hay N-oxid.

Thời gian bán hủy đào thải trong huyết tương thay đổi từ 5-8 giờ. Thời gian bán hủy có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nặng.

### **CHỈ ĐỊNH**

Zanocin được chỉ định điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn sau :

- Nhiễm trùng đường tiểu có biến chứng và không có biến chứng.
- Nhiễm trùng da và mô mềm.
- Viêm tuyến tiền liệt.
- Bệnh lây truyền qua đường sinh dục như là : nhiễm lậu cầu cấp niệu đạo và cổ tử cung không biến chứng, viêm niệu đạo và cổ tử cung không do lậu cầu.
- Viêm phổi do H. influenza hay Streptococcus pneumoniae.
- Viêm phế quản mạn tính đợt cấp.

Dạng thuốc nhỏ mắt :

Các nhiễm trùng ở phần ngoài mắt (viêm kết mạc, viêm giác mạc) hoặc những bộ phận phụ (viêm mi mắt, viêm túi lệ) do những chủng vi khuẩn nhạy cảm với ofloxacin.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định dùng Ofloxacin ở bệnh nhân nhạy cảm với Ofloxacin hay bất kỳ một dẫn xuất của Quinolone.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

#### **Tổng quát :**

Nên xem xét cẩn thận giữa lợi ích và yếu tố nguy cơ tiềm tàng khi sử dụng Ofloxacin trong những trường hợp có bệnh lý ở hệ thống thần kinh trung ương kể cả động kinh và xơ cứng động mạch não.

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được nhìn thấy ở một số bệnh nhân đang dùng fluoroquinolone. Nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm ánh sáng thì phải ngưng dùng thuốc. Bệnh nhân có chức năng thận suy giảm cần phải thay đổi chế độ điều trị.

#### **Khuyến cáo :**

Tính an toàn và hiệu quả của Ofloxacin ở trẻ em , trẻ đang lớn (trẻ dưới 18 tuổi), phụ nữ có thai và cho con bú thì chưa được biết rõ. Cũng như những Quinolone khác, Ofloxacin có thể kích thích thần kinh trung ương gây ra triệu chứng run rẩy, bồn chồn, cảm giác nhẹ lâng lâng, lú lẫn và ảo giác. Nếu những triệu chứng này xuất hiện, nên ngưng thuốc và tiến hành những biện pháp điều trị thích hợp.

Khi có dấu hiệu đau gân, cần ngưng dùng ngay tức khắc những kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolone.

#### **Tính nhạy cảm chéo :**

Những bệnh nhân có tình trạng miễn cảm với một Fluoroquinolone hay với những dẫn xuất của Quinolone có cấu trúc hóa học tương tự cũng có thể miễn cảm với Ofloxacin.

**Sử dụng thuốc cho trẻ em :**

Fluoroquinolone không được khuyến dùng ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

**Người già :**

Những công trình nghiên cứu đã được thực hiện cho thấy không có những biến chứng đặc hiệu riêng ở người già khiến cho phải hạn chế sự sử dụng fluoroquinolone ở nhóm người này. Tuy nhiên ở người già thường có tình trạng suy giảm chức năng thận theo tuổi tác nên cần phải điều chỉnh liều khi sử dụng fluoroquinolone.

**Tính đột biến-Tính sinh ung :**

Hiện nay những công trình nghiên cứu lâu dài về tính sinh ung của ofloxacin ở chuột thì chưa được thực hiện. Người ta không thấy ofloxacin sinh đột biến trong các test vi khuẩn Ames, trong các thử nghiệm sinh tế bào in vitro và in vivo, thử nghiệm trao đổi nhiễm sắc tử chị em, thử nghiệm phục hồi ADN hay thử nghiệm gây chết tính trội.

**Thận trọng khi sử dụng dạng thuốc nhỏ mắt :**

Không được dùng thuốc để điều trị dự phòng (do nguy cơ chọn lọc chủng đề kháng).

Trường hợp bệnh không được cải thiện nhanh, hoặc trong trị liệu lâu dài cần theo dõi kiểm tra vi trùng học về tính nhạy cảm của các chủng vi khuẩn, phát hiện chủng nào kháng thuốc để có biện pháp điều trị thích hợp.

Trường hợp trị liệu cùng với một thuốc nhỏ mắt chứa hoạt chất khác, phải dùng cách khoảng 15 phút.

Không được tiêm thuốc nhỏ mắt vào xung quanh hoặc trong mắt.

**LÚC CÓ THAI**

Ofloxacin qua được màng nhau. Cho đến nay chưa có một công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở người. Tuy nhiên người ta nhận thấy ofloxacin gây ra bệnh khớp trong các công trình nghiên cứu ở thú vật. Thuốc không được khuyến dùng ở phụ nữ có thai.

**LÚC NUÔI CON BÚ**

Ofloxacin hiện diện trong sữa mẹ. Vì ở thú vật fluoroquinolone có biểu hiện gây tổn thương vĩnh viễn sụn khớp ở những khớp chịu đựng sức nặng, nên nếu cần phải dùng fluoroquinolone không thể dùng kháng sinh khác thay thế người ta khuyến không nên cho con bú.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Theophylline : Việc sử dụng đồng thời ofloxacin và theophylline có thể dẫn đến tăng nồng độ theophylline trong máu. Nếu buộc phải sử dụng đồng thời 2 thuốc trên thì cần phải theo dõi nồng độ theophylline trong máu và điều chỉnh liều cho thích hợp.

Thuốc kháng acid chứa magnesium hydroxide hay aluminium hydroxide : Thuốc kháng acid làm giảm sự hấp thu ofloxacin, nên tránh dùng ofloxacin chung với những thuốc này.

Probenecid : Khi dùng phối hợp với probenecid, sự bài xuất ofloxacin qua đường tiểu sẽ giảm.

Thuốc giảm đau : Đã có báo cáo việc sử dụng thuốc kháng viêm non-steroid làm tăng tác dụng phụ của quinolone trên hệ thống thần kinh trung ương.

Sucralfate : Sucralfate giải phóng những ion aluminium trong dạ dày, do đó làm giảm sự hấp thu ofloxacin.

Warfarin : Sử dụng chung với ciprofloxacin hay norfloxacin sẽ làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin, do đó phải theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin ở bệnh nhân đang dùng fluoroquinolone

#### **Thay đổi giá trị các xét nghiệm cận lâm sàng :**

Giá trị phosphatase kiềm, SGOT, SGPT và lactate dehydrogenase trong máu có thể gia tăng trong thời gian dùng ofloxacin.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Đường tiêu hoá : buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, đau bụng.

Da : ngứa, phản ứng da nhạy cảm ánh sáng, viêm mạch máu, phát ban và mẩn đỏ da.

Hệ thống thần kinh trung ương : chóng mặt, cảm giác lâng lâng, hay quên, run rẩy, co giật, dị cảm, tăng kích thích.

Thận : suy thận cấp thứ phát sau viêm thận mô kẽ.

Cơ quan khác : nhìn mờ, tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, đau cơ, chứng vú to.

#### **Dạng thuốc nhỏ mắt :**

- Có thể gây kích thích tạm thời.
- Có thể gây phản ứng quá mẫn.
- Có thể gây chọn lọc các chủng vi khuẩn đề kháng.
- Có thể gây các phản ứng dị ứng chéo.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

##### **Dạng uống :**

##### **Người lớn :**

Nhiễm khuẩn đường tiểu :

Viêm bàng quang do E. coli hay K. pneumoniae : 200 mg mỗi 12 giờ trong 3 ngày.

Viêm bàng quang do nhiễm các loại vi khuẩn khác : 200 mg mỗi 12 giờ trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiểu có biến chứng : 200 mg mỗi 12 giờ trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm mức độ trung bình hoặc nhẹ : 400 mg mỗi 12 giờ trong 10 ngày.

Viêm phổi hay viêm phế quản mạn tính đợt cấp : 400 mg mỗi 12 giờ trong 10 ngày.

Bệnh lây truyền qua đường sinh dục :

Nhiễm lậu cầu không biến chứng : 400 mg một liều duy nhất.

Viêm niệu đạo hay viêm cổ tử cung do C. trachomatis : 300 mg mỗi 12 giờ trong 7 ngày.

Viêm tuyến tiền liệt : 300 mg mỗi 12 giờ trong 6 tuần.

**Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận :** Ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm có thể giảm liều như sau :

Độ thanh lọc creatinin (ml/phút)	Khoảng cách dùng thuốc (giờ)
> 50	Dùng liều thông thường
10-50	Liều thông thường dùng mỗi 24 giờ
< 10	Giảm 50% liều và dùng mỗi 24 giờ

Khi chỉ biết nồng độ creatinin trong huyết tương, ta có thể áp dụng công thức sau để ước lượng độ thanh lọc creatinin :

Nam :  $\text{Độ thanh lọc creatinin ml/phút} = \frac{\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{Tuổi})}{72} \times \text{Creatinin huyết tương (mg/dl)}$

Nữ :  $0,85 \times \text{Giá trị được tính cho nam}$

#### **Dạng tiêm :**

Tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

**Người lớn :** 400 mg/24 giờ, chia làm hai lần tiêm truyền. Trường hợp nặng : 400 mg mỗi 12 giờ.

**Người già/Người suy thận :**

Độ thanh lọc creatinin (ml/phút)	Liều lượng
20-50	200 mg/24 giờ
< 20	200 mg/48 giờ

**Dạng thuốc nhỏ mắt :** Liều lượng tùy thuộc vào mức độ nhiễm trùng và được bác sĩ chuyên khoa mắt quyết định.

#### **QUÁ LIỀU**

Bởi vì không có antidote đặc hiệu cho ofloxacin nên trong trường hợp dùng thuốc quá liều chỉ điều trị nâng đỡ và điều trị triệu chứng và bao gồm những bước sau :

1. Rửa dạ dày hoặc gây ói.
2. Bù nước đầy đủ.
3. Điều trị nâng đỡ.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, tránh ẩm ướt.

Tránh xa tầm tay với của trẻ em.

## **569. ZANTAC**

GLAXOWELLCOME

viên nén 150 mg : hộp 60 viên.

viên nén sỏi bột 150 mg : hộp 30 viên.

viên nén sỏi bột 300 mg : hộp 30 viên.

dung dịch tiêm 50 mg/2 ml : hộp 5 ống thuốc 2 ml.

#### THÀNH PHẦN

cho 1 viên nén 150 mg	
Ranitidine chlorhydrate tính theo dạng base	150 mg

cho 1 viên sỏi bột 150 mg	
Ranitidine chlorhydrate tính theo dạng base	150 mg

cho 1 viên sỏi bột 300 mg	
Ranitidine chlorhydrate tính theo dạng base	300 mg

cho 1 ống thuốc	
Ranitidine chlorhydrate tính theo dạng base	50 mg

#### DƯỢC LỰC

Viên nén/ống tiêm : ranitidine chlorhydrate là một chất đối kháng lên thụ thể histamine H<sub>2</sub>, có tác động nhanh và đặc hiệu. Thuốc ức chế sự tiết acide ở dạ dày của chất nền và do bị kích thích, làm giảm dung tích và acide cũng như pepsine trong chất tiết dạ dày.

Viên nén : thuốc có tác động tương đối kéo dài, do đó một liều duy nhất 150 mg làm giảm hữu hiệu sự tiết acide dạ dày trong vòng 12 giờ.

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ranitidine được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Nồng độ tối đa trong huyết tương thường đạt được trong vòng 2 giờ. Sự hấp thu không bị giảm đáng kể bởi thức ăn hay các thuốc kháng acide. Thời gian bán hủy trung bình của ranitidine vào khoảng 2 giờ. Ranitidine được đào thải qua thận chủ yếu dưới dạng tự do và một lượng nhỏ dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là N-oxyde và còn một phần nhỏ hơn là S-oxyde và deméthyl ranitidine. Sự thu hồi trong nước tiểu sau 24 giờ của ranitidine tự do và chất chuyển hóa chính của nó là vào khoảng 40% với dạng thuốc uống.

Ranitidine được hấp thu nhanh chóng sau khi tiêm. Nồng độ tối đa trong huyết tương thường đạt được trong vòng 15 phút sau. Ranitidine được đào thải qua thận chủ yếu dưới dạng tự do và một lượng nhỏ dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là N-oxyde và còn một phần nhỏ hơn là S-oxyde và deméthyl ranitidine. Sự thu hồi trong nước tiểu sau 24 giờ của ranitidine tự do và chất chuyển hóa chính của nó là vào khoảng 75% sau khi tiêm tĩnh mạch.

### **CHỈ ĐỊNH**

Loét tá tràng, loét dạ dày lành tính, loét sau phẫu thuật, viêm thực quản do hồi lưu, hội chứng Zollinger-Ellison và các chứng bệnh cần giảm sự tiết dịch vị và acide tiết ra như sau : dự phòng xuất huyết dạ dày từ sự loét do bị stress ở bệnh nhân bệnh nặng, dự phòng xuất huyết tái phát ở bệnh nhân có loét xuất huyết dạ dày và trước khi gây mê toàn thân ở bệnh nhân được xem như có nguy cơ hít acide trong hội chứng hồi lưu, đặc biệt bệnh nhân sản vào lúc sinh nở (hội chứng Mendelson). Bệnh nhân ghép thận.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn đã biết với ranitidine.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG**

Việc điều trị với chất đối kháng H<sub>2</sub> histamine có thể che giấu các triệu chứng đi kèm với carcinome dạ dày và do đó, có thể trì hoãn chẩn đoán bệnh này. Theo đó, khi nghi ngờ loét dạ dày nên loại trừ khả năng ác tính trước khi bắt đầu điều trị với Zantac.

Ranitidine được đào thải qua thận và khi có sự hiện diện của suy thận trầm trọng, nồng độ của ranitidine trong huyết tương gia tăng. Vì vậy, khuyến cáo dùng Zantac với liều 25 mg cho những bệnh nhân này.

Có các báo cáo rằng sự sử dụng cao hơn liều khuyến cáo thuốc tiêm tĩnh mạch thuốc kháng histamine H<sub>2</sub> có thể gây tăng men gan khi kéo dài điều trị này trên 5 ngày.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Zantac đi qua nhau thai nhưng ở liều điều trị được dùng cho bệnh nhân có thai lúc sinh hay chịu phẫu thuật césar, không gây tác dụng ngoại ý trên sự sinh đẻ hay sự phát triển về sau của trẻ sơ sinh. Ở người, Zantac cũng đi qua sữa mẹ . Giống như những thuốc khác, chỉ nên dùng Zantac trong lúc có thai và khi cho con bú nếu xét thấy cần thiết.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Ranitidine không ức chế hệ thống men oxygénase có chức năng phối hợp liên kết với cytochrome P450 của gan. Vì vậy, ranitidine không làm tăng tác dụng của các thuốc bị oxy hóa hay làm bất hoạt bởi men này ; các thuốc này bao gồm diazépam, lignocaine, phénytoine, propranolol, théophylline và warfarine.

Thuốc tiêm Zantac tương thích với các dịch truyền tĩnh mạch sau : NaCl 0,9%, dextrose 5%, NaCl 0,18% và dextrose 4%, sodium bicarbonate 4,2% và dung dịch Hartmann. Mặc dù các nghiên cứu về tính tương hợp chỉ được thực hiện với các túi dung dịch tiêm truyền polyvinyl chlorure (trong bao bì thủy tinh cho sodium bicarbonate) và bộ dây tiêm truyền polyvinyl chlorure, nên

chú ý rằng tính tương hợp đầy đủ cũng có thể dùng để tham khảo khi sử dụng túi tiêm truyền polyéthylène. Tất cả hỗn hợp Zantac và dịch truyền không dùng đến nên được loại bỏ 24 giờ sau khi pha chế.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng ngoại ý sau được báo cáo như các tai biến trong các thử nghiệm lâm sàng hay trong việc kiểm soát thông thường các bệnh nhân được điều trị với ranitidine. Mối liên quan trong nhiều trường hợp với việc điều trị bằng ranitidine không được xác định. Các thay đổi thoáng qua và có hồi phục trên các xét nghiệm chức năng gan có thể xảy ra. Đôi khi có những báo cáo về chứng viêm gan có hồi phục (viêm tế bào gan, viêm đường mật trong gan hay phổi hợp cả hai) có hay không có vàng da.

Chứng giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu hiếm khi xảy ra và hồi phục trở lại khi ngưng thuốc.

Các trường hợp hiếm gây mất bạch cầu hạt, hay giảm toàn thể huyết cầu, đôi khi có bất sản tủy đã được báo cáo.

Các phản ứng quá mẫn (mày đay, phù mạch thần kinh, co thắt phế quản, hạ huyết áp) đã được quan sát thấy hiếm khi xuất hiện sau khi dùng ranitidine theo đường tiêm và đường uống. Các phản ứng này đôi khi cũng xảy ra với một liều duy nhất.

Tim chậm cũng được báo cáo xuất hiện rất hiếm.

Chứng nhức đầu, đôi khi trầm trọng và chóng mặt đã được báo cáo xảy ra ở một phần rất nhỏ bệnh nhân. Có một vài báo cáo về các triệu chứng trên vú (sưng và/hoặc khó chịu) ở người đàn ông dùng ranitidine ; một vài trường hợp đã được giải quyết khi tiếp tục dùng thuốc. Việc trị liệu có thể cần gián đoạn để xác định nguyên nhân gây bệnh.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Viên nén :**

**Người lớn :** Liều thông thường : một viên 150 mg hai lần mỗi ngày, uống vào buổi sáng và chiều. Một cách khác, bệnh nhân loét dạ dày hay tá tràng có thể được điều trị với một liều duy nhất 300 mg trước khi ngủ. Không cần thiết tính thời gian dùng thuốc liên quan đến bữa ăn. Trong hầu hết các trường hợp loét tá tràng, loét dạ dày lành tính và loét sau phẫu thuật, sự lành xảy ra trong 4 tuần. Thường việc lành vết loét xuất hiện sau 4 tuần điều trị cho bệnh nhân có vết loét không lành hoàn toàn sau lần trị liệu khởi đầu. Điều trị duy trì với liều được giảm thành một viên 150 mg trước khi ngủ được khuyến cáo cho bệnh nhân đáp ứng với điều trị ngắn hạn, đặc biệt người có tiền sử loét tái phát. Trong việc kiểm soát viêm thực quản hồi lưu, quá trình điều trị được khuyến cáo là một viên 150 mg hai lần mỗi ngày đến tối đa 8 tuần. Ở bệnh nhân mắc hội chứng Zollinger-Ellison, liều bắt đầu là 150 mg ba lần mỗi ngày và có thể tăng nếu cần thiết. Bệnh nhân bị hội chứng này đã được cho các liều gia tăng lên đến 6 g/ngày và được dung nạp rất tốt.

Trong việc dự phòng xuất huyết bởi loét do stress ở bệnh nhân mắc bệnh nặng hay dự phòng xuất huyết tái phát trên bệnh nhân bị chảy máu từ vết loét dạ dày, việc điều trị với viên nén



Zantac 150 mg hai lần mỗi ngày có thể thay thế cho thuốc tiêm Zantac khi bắt đầu cho ăn bằng miệng trên những bệnh nhân vẫn còn bị xem là còn trong nguy cơ do các bệnh này.

Trên các bệnh nhân được xem là có nguy cơ bị hội chứng hít acide trong hội chứng hồi lưu, có thể dùng một liều uống 150 mg 2 giờ trước khi gây mê toàn thân và tốt hơn nữa là thêm một viên 150 mg vào tối hôm trước. Một cách khác, cũng có thể dùng thuốc tiêm Zantac theo đường tĩnh mạch và tiêm bắp.

Ở những bệnh nhân sản lúc bắt đầu sinh, có thể dùng một liều uống 150 mg theo sau liều 150 mg mỗi 6 giờ. Khuyến cáo rằng do việc làm trống dạ dày và hấp thu thuốc bị trì hoãn lúc sinh, nên dùng thêm trên mọi bệnh nhân cần gây mê toàn thân cấp cứu một thuốc kháng acide không chuyên biệt (như sodium citrate) trước khi gây mê. Cần cẩn thận tránh chứng hít acide do hồi lưu.

**Trẻ em :** kinh nghiệm với viên nén Zantac ở trẻ em còn giới hạn và sự sử dụng này không được khảo sát đầy đủ trên các nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, thuốc đã được dùng thành công cho trẻ từ 8-18 tuổi với liều lên đến 150 mg hai lần mỗi ngày.

#### **Thuốc tiêm :**

**Người lớn :** có thể được dùng hoặc bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm dạng 50 mg (trong ít nhất 2 phút), sau khi pha loãng trong một thể tích 20 ml cho 50 mg, lặp lại với khoảng cách 6-8 giờ ; hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục với tốc độ 25 mg/giờ trong 2 giờ ; có thể lặp lại tiêm truyền cách khoảng 6-8 giờ ; hoặc tiêm bắp 50 mg (2 ml) mỗi 6-8 giờ.

Trong dự phòng xuất huyết bởi loét do stress ở bệnh nhân mắc bệnh trầm trọng hay dự phòng xuất huyết tái phát ở bệnh nhân chảy máu từ sự loét dạ dày, có thể tiếp tục tiêm thuốc cho đến khi bắt đầu cho ăn bằng đường miệng. Các bệnh nhân được xem như còn trong nguy cơ có thể được điều trị với viên nén Zantac 150 mg hai lần mỗi ngày.

Ở bệnh nhân được xem như còn trong nguy cơ phát triển hít acide trong hội chứng hồi lưu, có thể cho thuốc tiêm Zantac 50 mg tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch chậm 45-60 phút trước khi gây mê toàn thân.

**Trẻ em :** sự sử dụng thuốc tiêm Zantac ở trẻ em chưa được khảo sát.

#### **QUÁ LIỀU**

Zantac rất đặc hiệu trên tác động của nó và do đó, không có vấn đề gì đặc biệt trong việc quá liều. Nên áp dụng các trị liệu triệu chứng và hỗ trợ thích hợp. Nếu cần, có thể loại bỏ thuốc ra khỏi huyết thanh bằng lọc máu.

#### **BẢO QUẢN**

Viên nén : không cần thiết có biện pháp bảo quản đặc biệt.

Ống thuốc tiêm : bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C. Tránh ánh sáng. Không nên bỏ thuốc tiêm Zantac vào nồi hấp.

## 570. ZEFFIX

GLAXOWELLCOME

viên nén 100 mg : hộp 28 viên, 84 viên - Bảng A.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Lamivudine	100 mg

### TÍNH CHẤT

Zeffix là chất đồng đẳng nucleoside (-)-2,3-dideoxy-3-thiacytidine có hoạt tính kháng virus đặc hiệu trên virus viêm gan B (HBV). Thuốc làm giảm sự sao chép HBV một cách nhanh chóng và mạnh mẽ qua sự ức chế tổng hợp DNA virus.

### DƯỢC LỰC

Zeffix là một chất đồng đẳng deoxycytidine ở dạng (-)-enantiomere tinh khiết, nghĩa là nó hiện diện ở dạng cấu hình ngược lại với nucleoside tự nhiên. Các protein ở người tương tác với các nucleoside thường có tính chọn lọc cao đối với cấu hình (+) và do đó có thể không tương tác với Zeffix. Đây là đặc điểm quan trọng do nó làm giảm khả năng gây độc của Zeffix.

Cơ chế tác động : Cơ chế tác động chủ yếu của Zeffix bao gồm sự ức chế tổng hợp DNA virus. Tác động này xảy ra chủ yếu qua sự kết hợp vào HBV DNA vừa mới tổng hợp, gây kết thúc chuỗi tiến trình tổng hợp. Sự ức chế tương tranh trên DNA polymerase mã hóa DHBV cũng đã được chứng minh. Zeffix là một chất ức chế cạnh tranh yếu trên DNA polymerase của tế bào người bệnh và không làm kết thúc chuỗi tổng hợp DNA của tế bào người bệnh. Zeffix không ức chế trực tiếp sự tổng hợp protein của virus, tuy nhiên việc giảm tổng hợp protein virus là hậu quả của sự ức chế tổng hợp DNA virus. Nhất quán với cơ chế này, việc giảm HBeAg và HBsAg trong huyết thanh ở bệnh nhân xảy ra chậm hơn nhiều so với giảm virus trong máu.

Zeffix cần có sự phosphoryl hóa nội bào để thể hiện tác động kháng virus. Vì vậy, khả năng kháng virus của nó liên hệ chặt chẽ với hàm lượng Zeffix triphosphate sản sinh trong tế bào nhiễm HBV. Khi ở trong các lympho bào máu ngoại vi, Zeffix được phosphoryl hóa thành dẫn xuất 5'-triphosphate ở các tế bào 2.2.15.

Virus học : In vitro Zeffix có hoạt tính kháng virus mạnh trên HBV và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Zeffix không có hoạt tính trên các tác nhân gây bệnh khác ở người bao gồm các virus gây viêm gan khác, virus gây bệnh đường hô hấp, herpes virus, vi khuẩn và nấm. Tính chọn lọc này của Zeffix có thể do phương thức tác động chủ yếu của nó là tương tác với men DNA polymerase phụ thuộc RNA mã hóa virus (reverse transcriptase - men sao mã ngược).

Reverse transcriptase cần thiết cho sự nhân đôi của cả HBV và HIV nhưng không cần thiết cho các vi sinh vật gây nhiễm khác hay cho người.

Hoạt tính kháng HBV của Zeffix in vitro : Zeffix ức chế mạnh sự sao chép HBV in vitro, cho giá trị  $IC_{50}$  ( $IC_{50}$  là nồng độ thuốc làm giảm 50% sự nhân đôi) là 0,008 - 0,032 mM trong tế bào khối u ở gan bị HBV (tế bào 2.2.15). Trong các thí nghiệm này, lamivudine mạnh hơn nhiều so với các chất đồng đẳng nucleoside được tìm thấy trước đó như ara-AMP hay ganciclovir. Zeffix cũng có tính chọn lọc cao : Sự ức chế phân chia tế bào trong mẫu cấy mô đã chỉ được quan sát ở nồng độ cao hơn ít nhất 10 000 lần giá trị  $IC_{50}$  trên virus.

Hoạt tính kháng HBV của Zeffix in vivo : Ngoài loài người, HBV chỉ nhiễm trên tinh tinh và một vài loài linh trưởng cao cấp hơn. Do đó, tinh tinh được sử dụng như một phương tiện đánh giá hoạt tính kháng virus in vivo của Zeffix trên HBV người. Hiện nay người ta biết được rất ít biến thể của HBV trên thú, như virus viêm gan siêu vi B ở vượn (DHBV). Giống như HBV ở người, các virus này có tính đặc hiệu loài cao nhưng mặt khác lại tương tự về mặt sinh học với virus ở người. Hai nghiên cứu ở tinh tinh bị nhiễm virus mãn tính đã xác định rằng Zeffix có hoạt tính kháng virus mạnh trên HBV in vivo. Tương tự, các nghiên cứu đã cho thấy rằng Zeffix làm giảm DHBV ở vượn Bắc kinh bị nhiễm virus mãn tính. Tuy nhiên, trong tất cả các nghiên cứu này, hàm lượng HBV DNA huyết thanh đã trở về tình trạng như trước khi điều trị vài tuần sau khi chấm dứt trị liệu.

Điều trị kết hợp : Zeffix với IFN-a : Hai nghiên cứu lâm sàng ở pha III (B3010, AB3011) khảo sát hiệu quả của Zeffix dùng kết hợp với IFN-a trong điều trị viêm gan siêu vi B. Cơ sở hợp lý cho các nghiên cứu này dựa trên các phương thức tác động khác nhau của IFN-a và Zeffix và khả năng tương tác hiệp đồng của chúng. Các nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của việc cộng thêm Zeffix vào một đợt điều trị tiêu chuẩn với IFN-a.

Nghiên cứu B3010 so sánh đơn trị liệu Zeffix với đơn trị liệu IFN-a với trị liệu kết hợp Zeffix/IFN-a ở những bệnh nhân chưa được điều trị với interferon trước đó. Nghiên cứu AB3011 so sánh đơn trị liệu Zeffix và trị liệu kết hợp Zeffix/IFN-a với placebo ở bệnh nhân không có đáp ứng với IFN-a trước đó.

Đáp ứng kháng thể HbeAg trong huyết thanh : Điều trị Zeffix trong 1 năm dẫn đến việc biến mất HBeAg và tỷ lệ đáp ứng kháng thể HBeAg cũng tương tự như tỷ lệ thu được với điều trị tiêu chuẩn với IFN-a (B3010) và cao hơn so với tỷ lệ thu được từ điều trị placebo (AB3011). Tỷ lệ đáp ứng kháng thể trong huyết thanh cho điều trị kết hợp Zeffix/IFN-a cao hơn so với đơn trị liệu Zeffix hoặc IFN-a ở bệnh nhân chưa được điều trị trước đó (B3010). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê trong phân tích ban đầu. Điều trị kết hợp không có ích lợi gì hơn so với đơn trị liệu Zeffix ở những người không có đáp ứng với interferon (AB3011).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với Zeffix, đơn trị liệu với Zeffix hay IFN-a làm biến mất HBeAg và tỷ lệ đáp ứng kháng thể cũng tương tự như tỷ lệ được báo cáo trong phân tích meta thống kê từ các số liệu của 15 nghiên cứu độc lập với nhau về tác dụng của IFN-a trên viêm gan B.

Trong nghiên cứu A3010, HBeAg biến mất xảy ra với tỷ lệ 32% và 11% bệnh nhân được điều trị tương ứng với Zeffix hay placebo. Trong nghiên cứu B3010, HBeAg biến mất xảy ra với tỷ lệ 22% trong cả hai nhóm dùng Zeffix và IFN-a. Trong một phân tích meta, sự biến mất HBeAg xảy ra ở 33% bệnh nhân dùng IFN-a và 12% bệnh nhân không được điều trị.

Mô học của gan : Ở những người không đáp ứng với IFN-a (AB3011), bệnh nhân dùng Zeffix cho thấy có kết quả xét nghiệm mô học của gan có cải thiện nhiều hơn so với placebo ( $p=0,002$ ). Ở những bệnh nhân chưa được điều trị (B3010), có một tỷ lệ hơi cao hơn bệnh nhân sử dụng Zeffix cho cải thiện mô học của gan vào tuần thứ 52 so với bệnh nhân sử dụng IFN-a hay kết hợp Zeffix/IFN-a. Zeffix cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng về mô học cao hơn ở những bệnh nhân này so với điều trị kết hợp Zeffix/IFN-a ; tuy nhiên, các sai biệt sau cùng này không có ý nghĩa thống kê.

Trong xếp loại không phân biệt các mẫu sinh thiết gan trước và sau điều trị, chứng xơ hoá tiến triển nặng hơn xuất hiện ít hơn ở bệnh nhân dùng Zeffix so với bệnh nhân dùng IFN-a (B3010 :  $p=0,051$ ) hay điều trị kết hợp Zeffix/IFN-a (AB3011 :  $p=0,027$ ).

Bình thường hóa ALT : Sự bình thường hóa ALT trong huyết thanh kéo dài xảy ra ở bệnh nhân dùng Zeffix nhiều hơn đáng kể so với IFN-a, kết hợp Zeffix/IFN-a hay placebo.

Tái phát HBV sau khi ghép gan : Khi không điều trị, viêm gan siêu vi B ở những người được ghép gan có liên quan đến một tỷ lệ cao đào thải phần ghép và có khả năng đe dọa đến tính mạng. Việc sử dụng Zeffix để điều trị hay dự phòng tái phát sau khi ghép đã được khảo sát trong các nghiên cứu mở. Nhìn chung, những bệnh nhân này cho đáp ứng virus học tương tự như những đáp ứng quan sát được ở các bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hơn, và nói chung ổn định bệnh và thời gian sống có thể kéo dài hơn.

Đáp ứng với Zeffix đã được khảo sát ở những bệnh nhân tái phát HBV sau ghép gan. Phân tích 52 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã hoàn tất điều trị 52 tuần với Zeffix cho thấy rằng 60% có DNA HBV không thể phát hiện được qua sự lai giống phân tán (solution hybridisation), 31% bệnh nhân có xét nghiệm dương tính ban đầu đã không còn HBeAg và ALT huyết thanh trở về bình thường ở 29% bệnh nhân. Sau 6 tháng điều trị đầu tiên, 52% bệnh nhân được đánh giá là có hoạt tính hoại tử viêm của gan có cải thiện qua đánh giá xếp loại mù, và điểm số HAI cải thiện từ trị trung bình là 10 xuống đến 6,5 ( $p=0,003$ ).

Một nghiên cứu thứ nhì (A2006) khảo sát xem điều trị với Zeffix có ngăn ngừa được tái phát HBV sau khi cấy ghép hay không. Một phân tích trung gian xem xét các đáp ứng của 78 bệnh nhân có HBsAg dương tính đang chờ cấy ghép gan đã dùng Zeffix trước phẫu thuật với 38 người chuẩn bị ghép gan. 38 người được ghép đã dùng Zeffix 100 mg mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian trung bình là 32 ngày trước khi ghép và ít nhất 6 tháng sau khi ghép. Zeffix được dung nạp tốt với rất ít tác dụng ngoại ý được xem là có thể hay có khả năng liên quan đến thuốc nghiên cứu.

Sáu tháng sau phẫu thuật, tỷ lệ dương tính HBeAg giảm từ 49% đến 6% ; và tỷ lệ dương tính

HBV DNA (bằng cách lai giống phân tán) giảm từ 29% đến 0%. Yếu tố đánh dấu virus giảm trên hầu hết các bệnh nhân có số liệu trong 1 năm sau khi phẫu thuật. Thêm vào đó, bilirubin huyết thanh trung bình, có giá trị là 4,8 mg/dl vào lúc xét nghiệm, đã cải thiện đến 0,9 mg/dl 6 tháng sau khi cấy ghép và vẫn duy trì thấp trong một năm sau.

Zeffix dùng kết hợp với globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG) cũng cho thấy làm ngăn ngừa hay làm chậm tái phát HBV sau khi ghép gan trong một nghiên cứu trên 14 bệnh nhân được điều trị cả trước và sau khi ghép gan, HBV không được phát hiện bằng PCR ở 13 bệnh nhân còn sống sót (1 bệnh nhân đã chết do các nguyên nhân không có liên quan) trong khoảng thời gian trung bình là 346 ngày sau khi ghép. Trung bình 394 ngày sau khi ghép, các giá trị AST, ALT, bilirubin và alkaline phosphatase vẫn trong mức giới hạn bình thường cho 13 người sống sót.

Không phải tất cả bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển đều có lợi trong việc điều trị với Zeffix.

Trong một vài trường hợp bệnh tiến triển trước khi điều trị, bệnh gan tiến triển không hồi phục đến tình trạng cuối cùng hay các bệnh mắc đồng thời khác ngăn chặn không cho cải thiện trên lâm sàng.

Các nhiễm virus đồng thời : Điều trị lamivudine ở bệnh nhân ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm điều trị HIV. Các thử nghiệm này đã nghiên cứu ảnh hưởng của Eпивir (lamivudine 150 mg hai lần mỗi ngày cho điều trị HIV) hơn là của Zeffix (lamivudine 100 mg mỗi ngày một lần cho điều trị viêm gan B).

Một nhóm bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/HBV đã dùng Eпивir hai lần mỗi ngày (97 bệnh nhân) hay placebo (25 bệnh nhân) trong 52 tuần. Một vài bệnh nhân trong nhóm điều trị Eпивir cũng dùng loviride, một chất ức chế reverse transcriptase non-nucleotide ; tuy nhiên, các số liệu từ tất cả các bệnh nhân dùng Eпивir đều đã được tồn trữ để so sánh với placebo, do loviride không có hoạt tính trên HBV in vitro.

Vào cuối giai đoạn điều trị 52 tuần, các bệnh nhân được điều trị với Eпивir giảm 2,7 log trên nồng độ HBV DNA huyết thanh trung bình, so với không thay đổi gì ở nhóm dùng placebo. Nồng độ ALT huyết thanh trung bình có cải thiện từ 74,7 đến 54,7 đơn vị/l trong nhóm Eпивir, và có rất ít thay đổi trong nhóm placebo (68,2 - 74,9 đơn vị/l). Thêm vào đó, 22% bệnh nhân trong nhóm Eпивir và không có người nào trong nhóm dùng placebo không còn phát hiện được HBeAg.

Các kết quả này cũng tương tự như kết quả được báo cáo ở nơi khác và gợi ý rằng hoạt tính kháng HBV của lamivudine ở bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV cũng tương tự như ở bệnh nhân chỉ nhiễm HBV. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu sâu hơn để xác định xem việc giảm virus có dẫn đến sự cải thiện bệnh gan do HBV hay không.

Chưa xác định được hiệu quả của Zeffix trong điều trị bệnh nhân viêm gan siêu vi B mãn tính nhiễm đồng thời HCV hay HDV.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Trong các tế bào 2.2.15, Zeffix triphosphate có thời gian bán hủy là 17 - 19 giờ, lâu hơn khoảng

3 giờ so với thời gian bán hủy trong huyết thanh của Zeffix tự do ở người. Sự hiện diện lâu trong tế bào này của Zeffix là do quá trình phosphoryl hóa ngăn chặn sự lan tỏa tự do của thuốc ra ngoài tế bào, và có thể có liên quan đến tác dụng kháng virus mạnh tương tự thấy được ở người sau liều mỗi ngày một lần so với mỗi ngày hai lần.

Zeffix được hấp thu tốt và có độ khả dụng sinh học tuyệt đối cho tất cả các dạng uống khoảng 80 - 85%. Điều chỉnh liều chỉ cần thiết cho bệnh nhi và những bệnh nhân bị suy thận trung bình đến nặng.

**Độc tính :** Zeffix được dung nạp tốt trong tất cả các nhóm bệnh nhân được nghiên cứu. Trong thử nghiệm lâm sàng pha II và III, không có sự gia tăng tỷ lệ hay thay đổi về bản chất các tác dụng ngoại ý do gia tăng liều lượng hay thời gian điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng, rất hiếm khi phải ngưng điều trị Zeffix do tác dụng ngoại ý.

**Tính an toàn tiền lâm sàng :** Số liệu tiền lâm sàng thu được từ một dãy các test in vitro và trên thú đã xác định tính an toàn tốt của Zeffix trước khi sử dụng trên người. Zeffix được dung nạp tốt trong các nghiên cứu độc tính cấp và độc tính với liều lặp lại ở loài gặm nhấm, chó và khỉ đuôi sóc, ở nồng độ trong huyết tương cao hơn đáng kể so với các liều được sử dụng sau đó trên lâm sàng. Trong các nghiên cứu ở thú vật này, các tác dụng có liên quan đến điều trị được giới hạn ở những thay đổi về huyết học (giảm số lượng hồng cầu và bạch cầu trung tính), hóa học lâm sàng và phân tích nước tiểu.

Zeffix không cho thấy bằng chứng kích ứng mắt và da, hay khả năng nhạy cảm do tiếp xúc trong các khảo sát về tính an toàn ở thú vật. Hơn nữa, với các liều cao hơn nhiều so với liều cần thiết cho hoạt tính kháng virus trên lâm sàng, Zeffix không ảnh hưởng đáng kể đến hệ thống thần kinh trung ương hay thần kinh tự động cũng như hệ tim mạch hay hô hấp ở chuột cống, mèo hoặc chó.

**Tính an toàn trên lâm sàng :** Trong các nghiên cứu pha I, tính an toàn và dung nạp cấp tính đã được khảo sát sau khi dùng thuốc theo đường uống và tiêm tĩnh mạch liều đơn Zeffix (đến 4 mg/kg) hay liều lặp lại (đến 8 mg/kg/ngày). Chỉ quan sát được các tác dụng ngoại ý nhẹ như nhức đầu và buồn nôn, và khó xác định được mối liên quan nhân quả đối với thuốc do không có số liệu trên placebo. Không có tác dụng huyết động học nào có ý nghĩa trên lâm sàng (huyết áp, nhịp tim), thay đổi trên điện tâm đồ (EKG), hay thay đổi trên các số liệu về tính an toàn trong phòng thí nghiệm. Các liều đơn Zeffix đã được dung nạp rất tốt ở những bệnh nhân suy gan hay suy thận.

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha III, tỷ lệ tác dụng ngoại ý trong quá trình điều trị cũng tương tự nhau cho các bệnh nhân dùng Zeffix và placebo, và hầu hết đều nhẹ và không được xem là có liên quan đến Zeffix. Phân tích các phân nhóm tác dụng ngoại ý được xem là có thể liên quan đến thuốc nghiên cứu hay do mối liên hệ không xác định được thấy rằng tần số xuất hiện các tác dụng này là tương tự như nhau ở bệnh nhân dùng Zeffix và placebo.

Tỷ lệ tác dụng ngoại ý trong quá trình điều trị ở các nghiên cứu pha III cao hơn đáng kể trên các

nhóm điều trị có dùng IFN-a. Tác dụng ngoại ý ở các bệnh nhân dùng IFN-a so với điều trị kết hợp Zeffix/IFN-a cũng tương tự nhau.

Các bất thường xét nghiệm : Bảng sau cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có các bất thường xét nghiệm đặc hiệu tương ứng với điểm độc tính 3 và 4, theo tiêu chuẩn bổ sung của Tổ Chức Y Tế Thế Giới. Trong quá trình điều trị, tỷ lệ bệnh nhân bị các tác dụng ngoại ý này là tương tự nhau cho cả hai nhóm Zeffix và placebo.

**Tác dụng ngoại ý trong các nghiên cứu lâm sàng Pha III của Zeffix : Các tác dụng có tỷ lệ  $\geq 10\%$  trong quá trình điều trị trong mọi nhóm điều trị\*.**

Tác dụng ngoại ý	Tỷ lệ tác dụng ngoại ý (% bệnh nhân)			
	Placebo (n=200)	Zeffix (n=416)	IFN-a (n=70)	Zeffix + IFN-a (n=139)
Khó ở và mệt mỏi	28	26	70	66
Nhức đầu	21	22	47	63
Nhiễm virus đường hô hấp	17	19	37	29
Buồn nôn và nôn mửa	17	16	34	35
Khó chịu và đau ở bụng	17	15	23	13
Nhiễm khuẩn tai mũi họng	12	14	3	5
Tiêu chảy	12	14	16	16
Nhiễm virus tai mũi họng	11	11	6	7
Đau họng và amidan	8	11	7	6
Ho	9	10	13	9
Đau cơ xương	10	8	11	17
Đau cơ	9	8	40	34

Sốt	9	7	43	54
Chóng mặt	7	7	19	9
Rối loạn giấc ngủ	6	7	6	11
Nồng độ enzyme bất thường	6	7	13	6
Bất thường xét nghiệm chức năng gan	6	6	14	9
Đau cơ và thấp khớp	5	6	23	14
Nổi ban da	5	5	10	6
Rối loạn trầm cảm	5	4	13	11
Có vấn đề về ăn uống	5	3	33	27
Rụng lông tóc	3	3	23	29
Có vấn đề về thể trọng	2	2	16	6
Giảm bạch cầu	< 1	1	26	17
Thiếu hụt lượng tiểu cầu	< 1	< 1	13	5

\* Số liệu của IFN-a và kết hợp IFN-a/Zeffix lấy từ nghiên cứu 24 tuần B3010 và AB3011 trong thời gian đó điều trị đã kết thúc cho các nhóm này. Số liệu của Zeffix và placebo lấy từ giai đoạn 52 đến 68 tuần điều trị Zeffix của nghiên cứu B3009, A3010, B3010 và AB3011.

Gia tăng ALT sau điều trị : Sự sao chép HBV và ALT trong huyết thanh thường trở về mức độ trước khi điều trị nếu ngưng dùng Zeffix trước khi có đáp ứng kháng thể HBeAg. Ít khi bệnh nhân ngưng Zeffix bị tăng ALT huyết thanh sau điều trị với mức độ vượt quá nồng độ trước khi điều trị.

Tỷ lệ gia tăng ALT sau khi điều trị  $\geq 2$  x giá trị bắt đầu cũng tương tự nhau trong số những bệnh nhân dùng Zeffix, IFN-a hay kết hợp IFN-a/Zeffix và chỉ hơi cao hơn so với ở những bệnh nhân dùng placebo. Điều này gợi ý rằng nhiều sự gia tăng nhẹ ALT sau điều trị thấy được trong các nghiên cứu này có thể liên quan đến tình trạng dao động bệnh tự nhiên hơn là do điều trị được nhận.

So với những bệnh nhân được điều trị placebo, những bệnh nhân dùng Zeffix có tỷ lệ hơi cao hơn về tăng ALT =3 x giá trị bắt đầu (tương ứng với 3 điểm độc tính) và các trường hợp tăng ALT



=2 x giá trị bắt đầu, gắn liền với giá trị ALT tuyệt đối > 500 IU/l. Tuy nhiên, có các tỷ lệ thấp hơn tương tự bệnh nhân đã dùng Zeffix hay placebo bị tăng ALT sau điều trị đi kèm với các tác dụng ngoại ý lâm sàng trầm trọng, tăng bilirubin hay các dấu hiệu khác của suy gan. Trong thực tế, việc kiểm soát ALT có thể giúp phát hiện dễ dàng hơn các phản ứng này nếu Zeffix được ngưng dùng trước khi có đáp ứng kháng thể HBeAg ; việc kiểm tra này có thể đặc biệt có giá trị đối với những bệnh nhân bị viêm gan tiến triển có dự trữ gan giảm.

Các dân số bệnh nhân đặc biệt : Tính an toàn của Zeffix đã được xem xét trên vài tiểu nhóm dân số bệnh nhân bị viêm gan siêu vi B mãn tính, bao gồm những bệnh nhi và những người bị xơ gan, bệnh gan mất bù và nhiễm HBV đột biến. Tỷ lệ toàn phần tác dụng ngoại ý có thể quy cho Zeffix cũng tương tự nhau cho tất cả các nhóm. Do đó, không có bằng chứng lo ngại về tính an toàn của Zeffix đặc hiệu cho các phân nhóm bệnh nhân này.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính ở bệnh nhân có bằng chứng sao chép HBV.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với thuốc.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Sau khi ngưng dùng lamivudine, bệnh nhân có thể bị tái phát viêm gan siêu vi B mãn tính, điều này có thể gây hậu quả nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù. Nên theo dõi định kỳ trên lâm sàng và đánh giá thử nghiệm chức năng gan trong huyết thanh (nồng độ ALT và bilirubin) trong tối thiểu 4 tháng để tìm bằng chứng viêm gan siêu vi tái phát. Nên duy trì liều lamivudine 150 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân nhiễm HIV đồng thời, đang dùng hay có kế hoạch dùng Epivir (lamivudine) hay Combivir (lamivudine/zidovudine). Nên thận trọng cho phụ nữ có thai và nuôi con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Zeffix được đào thải qua thận bởi sự tiết cation hữu cơ hoạt động. Các thuốc được đào thải qua đường này, đặc biệt là những trường hợp có chỉ số điều trị thấp, có thể bị tương tác thuốc với Zeffix.

Trimethoprim, một thành phần của cotrimoxazole làm tăng 40% nồng độ lamivudine huyết tương. Tuy nhiên, điều này được xem là không có ý nghĩa trên lâm sàng và không cần phải chỉnh liều trừ phi bệnh nhân đã có suy thận.

Không quan sát được tương tác dược động đáng kể nào với zidovudine hay IFN-a.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Khó ở, mệt mỏi, nhiễm trùng đường hô hấp, nhức đầu, khó chịu và đau ở bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Các trường hợp nhiễm acid lactic thường liên quan đến chứng gan to và thoái hóa mỡ tại gan được báo cáo là có liên quan đến việc dùng phối hợp điều trị nucleoside đồng đẳng ở bệnh nhân nhiễm HIV.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi :**

Liều khuyến cáo : 100 mg, mỗi ngày một lần. Nên ngưng dùng Zeffix ở bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bình thường khi xảy ra đáp ứng chuyển huyết thanh HBeAg và/hoặc HBsAg (seroconversion).

**Trẻ em dưới 12 tuổi :**

3 mg/kg, mỗi ngày một lần (tối đa 100 mg/ngày).

Bệnh nhân suy thận < 50 ml/phút : giảm liều.

**571. ZENTEL**

## SMITHKLINE BEECHAM

viên nén 200 mg : vỉ 2 viên, hộp 1 vỉ.

viên nén 400 mg : vỉ 1 viên, hộp 1 vỉ.

hỗn dịch uống 4% (w/v) : lọ 10 ml.

## THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Albendazole	200 mg

cho 1 viên	
Albendazole	400 mg

cho 100 ml	
Albendazole	4 g

**TÍNH CHẤT**

Zentel có tác động diệt giun, trứng và ấu trùng nhờ ức chế phản ứng trùng hợp tubulin. Tác động này phá vỡ sự chuyển hóa của giun, sán làm suy kiệt năng lượng, từ đó bất động và tiêu diệt các giun nhạy cảm.

**CHỈ ĐỊNH**

Zentel là một benzimidazole carbamate có hoạt tính diệt giun sán và động vật đơn bào tác động trên các ký sinh trùng tại mô và đường ruột :

Giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun móc (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn/giun chỉ (*Strongyloides stercoralis*), sán dãi (*Taenia spp* và *Hymenolepis nana*, chỉ trong trường hợp nhiễm ký sinh phối hợp), bệnh sán lá gan nhỏ (*Clonorchis sinensis*), bệnh sán *Opisthorchis gan* (*Opisthorchis viverrini*) và bệnh ấu trùng da di chuyển ; bệnh Giardia (*G. gamblii*, *G. duodenalis*, *G. intestinalis*, *Lamblii intestinalis*) ở trẻ em.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Không nên dùng trong thai kỳ hoặc ở phụ nữ nghi có thai.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc (albendazole hoặc các tá dược).

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Để tránh sử dụng Zentel trong lúc mới có thai, đối với phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nên bắt đầu dùng thuốc trong tuần lễ đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt hoặc sau khi xét nghiệm thai âm tính. Hiện nay việc albendazole hoặc các chất chuyển hóa của nó có tiết ra trong sữa mẹ ở người vẫn chưa được biết rõ. Do đó, không nên dùng Zentel lúc đang nuôi con bú trừ khi đã nhận định lợi ích điều trị nhiều hơn nguy cơ có thể gặp phải khi dùng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Praziquantel được ghi nhận làm tăng nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của albendazole.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Cũng như các benzimidazole khác, hiếm khi xảy ra các triệu chứng đường tiêu hóa trên (như đau thượng vị hoặc đau bụng, buồn nôn, nôn) và tiêu chảy khi dùng thuốc. Nhức đầu và chóng mặt cũng hiếm gặp. Các tác dụng này cũng xảy ra khi bị nhiễm giun, sán.

Các phản ứng dị ứng bao gồm phát ban, ngứa và nổi mề đay cũng được ghi nhận nhưng rất hiếm.

Không thấy các tác dụng bất lợi ảnh hưởng lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Liều lượng :**

Chỉ định	Tuổi	Liều dùng	Thời gian điều trị
- Giun đũa. - Giun kim*. - Giun móc.	Người lớn và trẻ em > 2 tuổi	400 mg (2 viên 200 mg hoặc 10 ml hỗn dịch 4%)	Liều duy nhất
	Trẻ em từ 1-2 tuổi	200 mg (1 viên 200 mg hoặc 5 ml hỗn dịch 4%)	Liều duy nhất

- Giun tóc		5 ml hỗn dịch 4%)	
- Bệnh giun lươn. - Bệnh sán dải Taenia. - Bệnh sán Hymenolepis**	Người lớn và trẻ em > 2 tuổi	400 mg (như trên)	1 liều/ngày x 3 ngày
- Bệnh sán lá gan nhỏ do Clonorchis. - Bệnh sán Opisthorchis gan	Người lớn và trẻ em 2 tuổi	400 mg (như trên)	2 liều/ ngày x 3 ngày
- Bệnh Giardia	Chỉ ở trẻ 2-12 tuổi	400 mg (như trên)	1 liều/ ngày x 5 ngày

\* Để khỏi bệnh hoàn toàn trong trường hợp nhiễm giun kim, cần thực hiện những biện pháp giữ vệ sinh triệt để và đồng thời cũng phải điều trị cho thân nhân và những người sống chung nhà.

\*\* Trường hợp xác định nhiễm bệnh sán Hymenolepis, cần tái điều trị sau 10- 21 ngày.

#### **Cách dùng :**

Nếu bệnh nhân không khỏi bệnh sau 3 tuần, chỉ định liều điều trị thứ hai.

Không cần áp dụng những biện pháp đặc biệt như nhịn đói hoặc dùng thuốc xổ khi dùng thuốc.

Viên nén : có thể được nhai hoặc uống với nước.

Hỗn dịch : lắc kỹ chai trước khi dùng.

#### **QUÁ LIỀU**

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng (rửa dạ dày) và các biện pháp nâng đỡ tổng trạng.

#### **BẢO QUẢN**

Viên nén : bảo quản < 30°C.

Hỗn dịch : bảo quản < 30°C và tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp.

Dùng trước hạn sử dụng được nêu rõ trên nhãn thuốc

## **572. ZEROCID**

SUN PHARMA

Viên nang 20 mg : vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Oméprazole	20 mg
Tá dược : Hạt omeprazol IH.	

### DƯỢC LỰC

Omeprazole thuộc nhóm mới những hợp chất chống sự tiết dịch - những dẫn xuất benzimidazoly - không biểu hiện tính kháng tiết acetylcholine và kháng H<sub>2</sub> Histamine, nhưng ngăn chặn sự tiết Acid ở dạ dày bằng tính chất ức chế đặc thù của hệ Enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase ở bề mặt tiết dịch của những tế bào thành dạ dày. Hệ enzym này được xem như một bơm acid (proton) trong màng nhầy dạ dày, nên Omeprazole là chất ức chế bơm acid, mà ở dạ dày nó ngăn chặn bước cuối cùng trong quá trình sản xuất Acid, tác dụng này liên quan đến liều lượng và dẫn đến ức chế cả sự tiết Acid cơ bản lẫn kích thích mà không quan tâm đến tác nhân kích thích.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu chỉ ra Omeprazole đào thải nhanh khỏi huyết tương và có thể tìm thấy trong màng nhầy ở dạ dày trong vòng 1 ngày thậm chí hơn.

Sau khi uống thuốc, Omeprazole bắt đầu có tác dụng chống tiết dịch trong vòng một giờ và tác dụng tối đa đạt được trong khoảng hai giờ. Sau 24 giờ, tác dụng ức chế tiết dịch còn khoảng 50% mức tối đa và thời ức chế có thể kéo dài hơn mong đợi trong khi thời gian bán hủy ở huyết tương rất ngắn (chưa đến một giờ), rõ ràng gây bởi thời gian liên kết lâu dài giữa Enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPASE với vách dạ dày. Khi ngừng thuốc, hoạt tính tiết dịch trở lại bình thường sau 3 đến 5 ngày. Tác dụng ức chế tiết acid của Omeprazole tăng dần khi bắt đầu uống liều đơn mỗi ngày, đạt mức ổn định sau 4 ngày. Viên nén Omeprazole được bọc nang và hấp thụ nhanh, mức cao điểm trong huyết tương tăng trong vòng từ 0.5 đến 3.5 giờ. Nồng độ cao điểm trong huyết tương là diện tích dưới đường cong xấp xỉ tỷ lệ với liều lượng cho tới 40mg, nhưng do tác dụng vòng chuyển thứ nhất (first pass) bão hòa nên nồng độ cao điểm ở huyết tương và AUC cao hơn đáp ứng tuyến tính trong vùng liều lượng từ 20 - 40 mg phần lớn gây bởi chuyển hóa tiền hệ thống. Ở những cơ thể khỏe mạnh, thời gian bán hủy huyết tương từ 0,5-1 giờ, thanh thải trên toàn cơ thể là 500 - 600 ml/phút. Liên kết protein xấp xỉ 95%. Khả dụng sinh học của Omeprazole tăng nhẹ khi liều lượng tăng nhanh. Phần lớn liều lượng (khoảng 77%) bài tiết qua nước tiểu. Omeprazole có ít nhất 6 dạng chuyển hóa. Hai dạng được biết là hydroxy-

omeprazole và acid carboxylic tương ứng. Phần còn lại của liều thuốc có thể thu hồi từ phần. Như vậy có sự thải mật đáng kể của các chuyển hóa trong huyết tương- dẫn chất Sulphide, Sulphone của Omeprazole và Hydroxy-omeprazole. Những dạng chuyển hóa này không có hoặc hoạt tính rất thấp.

Ở những bệnh nhân gan mãn tính, khả dụng sinh học có thể tăng tới 100% phản ánh suy giảm tác dụng vòng chuyển thứ nhất (first pass) và thời gian bán hủy ở huyết tương tăng tới gần 3 giờ so với người bình thường chỉ từ 0,5-1giờ. Tốc độ thanh thải huyết tương trung bình 70 ml/phút trong khi ở người bình thường là 500-600 ml/phút. Với bệnh nhân suy năng thận mãn tính mà thanh thải Creatinine từ 10-62 ml/phút /1,73m<sup>2</sup>. Omeprazole có khuynh hướng tương tự như những người tình nguyện khỏe mạnh tuy nhiên khả dụng sinh học có tăng chút ít. Do bài tiết qua nước tiểu là con đường đào thải cơ bản các chuyển hóa của Omeprazole nên sự đào thải Omeprazole tỷ lệ với tốc độ thanh thải creatinine. Đối với người già, tốc độ đào thải Omeprazole giảm chút ít trong khi tác dụng sinh học tăng.

### **ĐỘC TÍNH**

#### **Các trường hợp gây ung thư, biến đổi gen di truyền và suy giảm khả năng sinh sản :**

Trong 2 thí nghiệm 24 tháng về khả năng gây ung thư trên chuột, liều lượng Omeprazole uống hàng ngày là 1.7, 3.4, 12.8, 44.0 và 140.8 mg/kg/ngày sinh ra những tế bào Calciroid ECL ở dạ dày phụ thuộc vào liều lượng ở cả chuột đực lẫn chuột cái, tỷ lệ mắc phải là cao hơn đáng kể ở chuột cái, là giới có mức trong máu cao hơn Calciroid ECL dạ dày hiếm khi xảy ra ở chuột không điều trị Omeprazole xảy ra sự tăng sản lượng tế bào ECL ở tất cả các nhóm điều trị của 2 giới tính.

Omeprazole không gây đột biến ở thí nghiệm Ames Salmoella Typhimurium trong ống nghiệm, thí nghiệm tế bào u lympho trong ống nghiệm, thí nghiệm sai lạc nhiễm sắc thể tủy xương trên cơ thể sống. Kết quả nghiên cứu vi nhân ở mức 2000 lần liều lượng cho người với những lần lấy mẫu khác nhau (trong điều kiện tốt nhất) vẫn cho kết quả âm tính.

Ở thí nghiệm về khả năng và quá trình sinh sản ở chuột, Omeprazole trong vùng liều lượng từ 13,8-138 mg/kg/ngày là không độc và không có hại đến quá trình sinh sản của bố mẹ.

### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị ngắn hạn với loét tá tràng hoạt động.

Viên nang Omeprazole được chỉ định điều trị ngắn hạn cho loét tá tràng hoạt động. Đa số các bệnh nhân điều trị trong 4 tuần. Một số bệnh nhân đòi hỏi điều trị thêm khoảng 4 tuần.

Không nên sử dụng Omeprazole như một trị liệu thường xuyên để điều trị bệnh nhân loét tá tràng.

Bệnh viêm thực quản dạ dày trào ngược (GERD) và viêm loét thực quản nặng.

Viên nang Omeprazole chỉ định điều trị ngắn hạn (từ 4 -8 tuần). Bệnh viêm thực quản dạ dày trào ngược hiện tượng (GERD) mà những điều trị y tế thông thường kém hiệu quả thường gồm 1 quá trình tích hợp điều trị kháng histamine thụ cảm H<sub>2</sub>.

Chưa xác định tính hiệu quả của việc điều trị Omeprazole lâu hơn 8 tuần ở những bệnh nhân này, trong số ít trường hợp mà sau 8 tuần điều trị bệnh nhân không đáp ứng thuốc thì có thể điều trị thêm 4 tuần. Nếu lại xảy ra hiện tượng GERD hoặc nặng mà điều trị y tế thông thường kém hiệu quả thì nên cân nhắc điều trị phụ thêm từ 4 -8 tuần. Thuốc này không được sử dụng như một điều trị thường xuyên tình trạng tăng tiết bệnh lý. Viên nang Omeprazole được chỉ định cho điều trị dài hạn tình trạng tăng tiết bệnh học (hội chứng Zollinger - Ellison, u tuyến đa nội tiết và u tế bào bó hệ thống (Systemic Mastocytosis).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định Omeprazole cho những bệnh nhân được biết và quá nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của công thức này.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Trong nghiên cứu dài hạn (2 năm) trên chuột chỉ ra liều lượng Omeprazole sử dụng làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Với những đáng giá nội soi có thể và kiểm tra mô ở những mẫu sinh thiết từ dạ dày người thì không thấy sự nguy hiểm nào khi tiếp xúc ngắn hạn với Omeprazole. Cần thêm những số liệu về con người liên quan đến tác dụng giảm acid hydrochloric dịch vị và tăng tiết dịch vị để loại bỏ khả năng tăng nguy cơ ung thư ở người điều trị dài hạn với Omeprazole.

**Đối với trẻ em :** Chưa xác lập được tính an toàn và hiệu quả của Omeprazole đối với trẻ em.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

#### **Lúc có thai :**

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ có thai. Chỉ sử dụng Omeprazole trong thời kỳ mang thai khi mà tác dụng của việc điều trị lớn hơn những nguy hiểm tiềm tàng cho thai nhi.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Chưa có kết luận Omeprazole được thải qua sữa mẹ hay không. Song do nhiều loại thuốc được thải qua sữa mẹ và do khả năng gây ung thư qua thí nghiệm của Omeprazole trên chuột, nên phải quyết định hoặc là uống thuốc hoặc là cho con bú. Có quan tâm đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Omeprazole kéo dài quá trình đào thải Diazepam Warfarin và Phenytoin là những thuốc chuyển hóa bằng con đường oxy hóa ở gan. Thông thường không thấy có tương tác với Theophylline hay Propranolol, nhưng cũng có một số báo cáo về tương tác với những thuốc mà chuyển hóa thông qua hệ sắc tố tế bào P-450 (Cyclosporin, Disulfiram). Nên theo dõi bệnh nhân để xác định có cần thiết phải điều chỉnh liều lượng của những loại thuốc này khi uống cùng với Omeprazole. Do tính chất ức chế sâu và kéo dài sự tiết acid ở dạ dày nên Omeprazole có thể gây nhiễu cho sự hấp thụ những thuốc mà pH dạ dày là một thông số quan trọng trong khả dụng sinh học của chúng (ví dụ như Ketoconazole, Ampicillin Ester và những muối sắt).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nói chung, Omeprazole được dung nạp tốt. Có xảy ra những tác dụng ngoại ý sau ở khoảng 1% bệnh nhân điều trị với Omeprazole : nhức đầu, tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, chóng mặt, ói mửa, nổi ban, bón uất, ho, suy nhược, đau lưng, đầy hơi.

Một số tác dụng phụ khác :

Một số tác dụng phụ khác xảy ra đối với 1% bệnh nhân và đối tượng dùng thuốc trong và ngoài nước, hoặc xảy ra từ khi thuốc được đem ra thị trường, được trình bày dưới đây theo từng hệ. Trong nhiều trường hợp, mối liên hệ với Omeprazole là không rõ ràng.

Toàn thân : Sốt, đau nhức, mệt mỏi, khó chịu, trướng bụng.

Tim mạch : Đau ngực hoặc đau thắt, tăng giảm nhịp tim, đánh trống ngực, tăng huyết áp, phù ngoại biên.

Tiêu hóa : Những bệnh về gan bao gồm viêm gan, suy gan (hiếm gặp), tăng ALT (SGPT), tăng lượng AST (SGOT), tăng lượng các chất như g-Glutamyl Transpeptidase, Alkaline Phosphate, chứng vàng da, biếng ăn, kích thích đại tràng (ruột kết), đầy hơi, biến màu phân, bệnh nấm Candidia thực quản, teo màng nhầy lưỡi, khô miệng.

Chuyển hóa chất / dinh dưỡng : Hạ đường huyết, tăng trọng.

Cơ bắp: Chuột rút, đau cơ đau khớp, đau chân.

Hệ thần kinh : Rối loạn tâm lý bao gồm trầm uất, nóng nảy, ảo giác, lẩn thẩn, mất ngủ, bồn chồn, run rẩy, mơ màng, lo lắng, mộng mị bất thường, dị cảm, loạn cảm.

Hô hấp : chảy máu cam, đau họng.

Da : Viêm da, nổi ban, phù mạch mề đai, ngứa ngáy, rụng lông tóc, da khô, loạn tăng tiết mồ hôi.

Những cảm giác khác : ù tai, lạ miệng.

Tiết niệu - sinh dục : nhiễm đường tiết niệu, mủ niệu vi mô, tiểu thường xuyên, huyết thanh Creatinine tăng, Protein niệu, tiểu đường, đau tinh hoàn, vú to nơi bệnh nhân nam.

Huyết học : Quan sát thấy chứng giảm bạch cầu hạt ở nam bệnh nhân trên 65 tuổi bị bệnh tiểu đường dùng nhiều thứ thuốc cùng Omeprazole. Mối quan hệ giữa Omeprazole và chứng mất bạch cầu hạt là chưa rõ ràng. Giảm toàn thể huyết cầu, giảm lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, chứng tăng bạch cầu, thiếu máu do tan máu.

Tỷ lệ mắc hiện tượng y tế ngoại ý ở bệnh nhân trên 60 tuổi là tương tự như ở bệnh nhân 65 tuổi và ít hơn.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dùng uống

Điều trị ngắn hạn với loét tá tràng hoạt động: Uống 20 mg một lần mỗi ngày. Hầu hết các bệnh nhân lành bệnh sau 4 tuần. Một số bệnh nhân có thể cần thêm 4 tuần trị liệu.

Điều trị viêm thực quản dạ dày trào ngược (GERD) và viêm loét thực quản nặng: Uống hàng ngày từ 4-8 tuần, 20 mg / ngày.

Tình trạng tăng tiết bệnh học : Liều lượng Omeprazole cho những bệnh nhân tăng tiết bệnh học



thay đổi theo từng người. Liều khởi đầu đề nghị là 60 mg một lần một ngày. Điều chỉnh liều lượng theo nhu cầu của từng bệnh nhân và nên tiếp tục như chỉ định y tế. Liều tới 120 mg 3 lần /ngày đã được kê. Với những liều hơn 80 mg một ngày nên chia ra để uống. Đã điều trị Omeprazole với một số bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison liên tục hơn 5 năm. Không cần thiết điều chỉnh liều dùng với bệnh nhân suy thận, suy gan hoặc người lớn tuổi.

Omeprazole nên uống trước khi ăn.

### QUÁ LIỀU

Cho tới nay, chưa xảy ra quá liều do cố ý. Liều lượng đến 360 mg / ngày vẫn chấp nhận được. Chưa có thuốc giải độc đặc trị. Omeprazole liên kết với Protein một cách phổ biến do đó không thể thẩm lọc. Trường hợp dùng quá liều, nên sử dụng những điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

### BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng

## 573. ZINACEF

GLAXOWELLCOME

bột pha tiêm bắp, tính mạch 750 mg : hộp 1 lọ bột.

bột pha tiêm bắp, tính mạch 1,5 g : hộp 1 lọ bột.

THÀNH PHẦN

cho 1 lọ	
Céfuroxime sodique tính theo céfuroxime	750 mg
(Na)	(38,62 mg)

cho 1 lọ	
Céfuroxime sodique tính theo céfuroxime	1,5 g
(Na)	(77,25 mg)

### DƯỢC LỰC

Céfuroxime sodique là một kháng sinh céphalosporine có tác động diệt khuẩn đề kháng với hầu hết các b-lactamase và có hoạt tính chống lại nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm. Thuốc được chỉ định cho việc điều trị các nhiễm trùng trước khi nhận diện được vi khuẩn gây nhiễm

hay các nhiễm trùng do các vi khuẩn nhạy cảm. Thêm vào đó, đây là một thuốc dự phòng hữu hiệu chống lại các nhiễm trùng hậu phẫu trong nhiều loại phẫu thuật. Thường cefuroxime hữu hiệu khi dùng riêng rẽ, nhưng khi thích hợp, thuốc được dùng kết hợp với một kháng sinh aminoglycoside hay liên kết với métronidazole (dạng uống hay tủa được hay thuốc tiêm), đặc biệt dự phòng trong phẫu thuật kết tràng (xem Chú ý đề phòng).

Vi sinh học : cefuroxime sodique có hoạt tính cao với *Staphylococcus aureus*, bao gồm các chủng đề kháng với pécicilline (nhưng không gồm các chủng đề kháng méticilline hiếm gặp), *S. epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis* (nhóm viridans), *Clostridium* sp, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Salmonella typhi*, *S. typhimurium* và các *Salmonella* sp khác, *Shigella* sp, *Neisseria* sp (bao gồm các chủng *N. gonorrhoeae* sản xuất b-lactamase) và *Bordetella pertussis*. Thuốc cũng có hoạt tính trung bình lên các chủng *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii* và *Bacteroides fragilis*.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Nồng độ tối đa của cefuroxime đạt được trong vòng 30-45 phút sau khi tiêm bắp. Thời gian bán hủy trong huyết thanh sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch là vào khoảng 70 phút. Sự dùng thuốc đồng thời với probénécide làm kéo dài sự đào thải của kháng sinh này và tạo nên một nồng độ tối đa gia tăng trong huyết thanh. Cefuroxime được thu hồi gần như hoàn toàn dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi dùng, phần lớn được đào thải trong 6 giờ đầu. Khoảng 50% được đào thải qua ống thận và khoảng 50% qua sự lọc cầu thận. Nồng độ cefuroxime vượt quá mức độ ức chế tối thiểu đối với các tác nhân gây bệnh thông thường có thể đạt được ở xương, hoạt dịch và thủy dịch. Cefuroxime đi qua hàng rào máu não khi màng não bị viêm.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm trùng đường hô hấp : viêm phế quản cấp và mãn, dẫn phế quản bội nhiễm, viêm phổi do vi trùng, abscess phổi và nhiễm trùng phổi hậu phẫu.

Nhiễm trùng tai mũi họng : viêm xoang, viêm amygdale và viêm họng.

Nhiễm trùng đường tiểu : viêm thận-bể thận cấp và mãn, viêm bàng quang và nhiễm trùng niệu không có triệu chứng.

Nhiễm trùng mô mềm như viêm tế bào, viêm quầng, viêm phúc mạc và nhiễm trùng vết thương.

Nhiễm trùng xương và khớp : viêm cơ xương và viêm khớp nhiễm khuẩn.

Nhiễm trùng sản phụ khoa : các bệnh viêm vùng chậu.

Bệnh lậu, đặc biệt khi pécicilline không thích hợp.

Các nhiễm trùng khác bao gồm nhiễm trùng huyết và viêm màng não.

Dự phòng nhiễm trùng trong phẫu thuật bụng, vùng chậu, chỉnh hình, tim, phổi, thực quản và mạch máu khi có nguy cơ tăng nhiễm trùng.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với nhóm céphalosporine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Nói chung các kháng sinh céphalosporine có thể dùng một cách an toàn cho bệnh nhân quá mẫn với pénicilline, mặc dù các phản ứng chéo đã được báo cáo. Nên thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân đã bị phản ứng phản vệ với pénicilline.

Nên cẩn thận khi sử dụng các kháng sinh céphalosporine với liều cao cho bệnh nhân đang dùng đồng thời thuốc lợi tiểu mạnh như furosemide, do sự kết hợp này bị nghi ngờ là gây ảnh hưởng có hại lên chức năng thận. Kinh nghiệm lâm sàng với Zinacef cho thấy rằng hầu như không có vấn đề gì khi dùng thuốc ở các liều khuyến cáo. Zinacef không can thiệp vào các test dựa trên men để tìm glucose niệu. Có thể quan sát được một sự can thiệp nhẹ trong các phương pháp khử đồng (test dùng dung dịch Benedict, Fehling, Clinitest). Tuy nhiên, điều này có thể không dẫn đến kết quả dương tính giả tạo như có thể gặp ở một vài céphalosporine khác.

Phương pháp glucose oxydase hoặc hexokinase được khuyến cáo để xác định nồng độ glucose trong máu/huyết tương trên bệnh nhân dùng Zinacef. Kháng sinh này không can thiệp vào thử nghiệm picrate kiểm tìm créatinine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có bằng chứng thực nghiệm về độc tính trên thai hay khả năng gây quái thai được quy cho Zinacef, tuy nhiên, giống như mọi thuốc khác, nên dùng thuốc cẩn thận trong những tháng đầu tiên của thai kỳ.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

In vitro, tác động của céfuroxime sodique và các kháng sinh aminoglycoside dùng kết hợp cho thấy ít nhất cũng có tác động hỗ trợ với một vài bằng chứng thỉnh thoảng xảy ra của sự hiệp đồng.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Tác dụng ngoại ý của Zinacef xảy ra tương đối không thường xuyên và nói chung có tính chất thoáng qua và nhẹ.

Các phản ứng dị ứng đã được báo cáo bao gồm nổi ban da (dát sần và mày đay); sốt do thuốc và rất hiếm khi phản ứng phản vệ. Giống như những kháng sinh khác, sự sử dụng kéo dài có thể đưa đến tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm như Candida. Có thể xảy ra rối loạn đường tiêu hóa bao gồm những trường hợp rất hiếm các triệu chứng viêm kết tràng giả mạc xảy ra trong hay sau khi điều trị. Các thay đổi chủ yếu trên những thông số huyết học quan sát trên một vài bệnh nhân bao gồm giảm nồng độ hémoglobine và tăng bạch cầu ưa éosine, giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu. Kết quả dương tính trong test Coombs đã được tìm thấy trên một vài bệnh nhân được điều trị với céfuroxime ; hiện tượng này có thể can thiệp vào sự đánh dấu chéo của máu. Mặc dù đôi khi có sự gia tăng men gan trong huyết thanh hay bilirubine huyết thanh thoáng qua, đặc biệt ở bệnh nhân đã có sẵn bệnh gan từ trước, nhưng không có bằng chứng nào về ảnh hưởng lên gan.

Có thể có một vài thay đổi trong kết quả xét nghiệm sinh hóa của chức năng thận, nhưng các thay đổi này không cho thấy có tầm quan trọng về mặt lâm sàng. Do cẩn thận, nên kiểm tra chức năng thận nếu đã có suy thận.

Có thể bị đau thoáng qua tại nơi tiêm bắp. Điều này chỉ xảy ra khi dùng các liều cao. Tuy nhiên, đây không phải là một lý do để ngưng điều trị.

Đôi khi chứng viêm tĩnh mạch huyết khối có thể đi kèm với tiêm tĩnh mạch.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều khuyến cáo tổng quát :**

**Người lớn :** nhiều nhiễm trùng đáp ứng với liều tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp 750 mg ba lần một ngày. Đối với những nhiễm trùng nặng hơn, nên gia tăng liều đến 1,5 g tiêm tĩnh mạch ba lần một ngày. Khoảng cách thời gian tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp có thể gia tăng thành mỗi 6 giờ nếu cần thiết, cho tổng liều là 3-6 g mỗi ngày.

**Trẻ em và trẻ còn rất nhỏ :** 30-100 mg/kg/ngày, chia làm 3 hay 4 lần. Đối với hầu hết các trường hợp, liều 60 mg/kg/ngày là thích hợp.

**Trẻ sơ sinh :** 30-100 mg/kg/ngày, chia làm 2 hay 3 lần. Trong tuần tuổi đầu tiên, thời gian bán hủy trong huyết thanh của cefuroxime có thể dài hơn 3-5 lần so với người lớn.

**Lậu :** nên dùng liều duy nhất 1,5 g. Có thể chia làm hai mũi tiêm 750 mg vào các vị trí khác nhau, ví dụ vào hai mông.

**Viêm màng não :** Zinacef thích hợp cho việc dùng đơn độc để điều trị viêm màng não nhiễm khuẩn do các chủng nhạy cảm. Các liều lượng sau được khuyến cáo dùng :

**Trẻ em và trẻ còn rất nhỏ :** tiêm tĩnh mạch 200-240 mg/kg/ngày, chia làm 3 hay 4 lần. Có thể giảm liều xuống tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg/ngày sau 3 ngày hay khi có cải thiện.

**Trẻ sơ sinh :** liều khởi đầu nên dùng tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg/ngày. Có thể giảm xuống thành tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg/ngày khi có chỉ định lâm sàng.

**Người lớn :** tiêm tĩnh mạch 3 g mỗi 8 giờ. Chưa có đầy đủ số liệu để khuyến cáo liều lượng cho việc tiêm vào ống sống.

**Dự phòng :** liều thông thường là tiêm tĩnh mạch 1,5 g khi gây mê cho phẫu thuật bụng, vùng chậu và chỉnh hình, nhưng có thể bổ sung thêm hai liều tiêm bắp thật 750 mg, vào lúc 8 và 16 giờ sau. Trong phẫu thuật tim, phổi, thực quản và mạch máu, liều thông thường là tiêm tĩnh mạch 1,5 g cùng với gây mê sau đó tiếp tục với tiêm bắp 750 mg ba lần một ngày cho 24-48 giờ sau.

Trong thay khớp toàn bộ, có thể trộn 1,5 g bột cefuroxime với mỗi gói polymer xi măng methyl méthacrylate trước khi thêm monomer lỏng.

**Liều lượng dùng trong trường hợp suy thận :** cefuroxime được đào thải qua thận. Do đó, giống như những kháng sinh tương tự, khuyến cáo nên giảm liều Zinacef trên những bệnh nhân suy thận để bù vào sự đào thải chậm của nó. Tuy nhiên, không cần thiết phải giảm liều khi thanh thải créatinine cao hơn 20 ml/phút. Ở người lớn bị suy thận đáng kể (thanh thải créatinine là

10-20 ml/phút), khuyến cáo dùng liều 750 mg hai lần mỗi ngày ; với suy thận nặng (thanh thải créatinine dưới 10 ml/phút) 750 mg một lần mỗi ngày là vừa đủ. Bệnh nhân đang làm thẩm phân, nên dùng thêm 750 mg sau khi thẩm phân. Khi dùng thẩm phân phúc mạc liên tục, liều thích hợp thường là 750 mg hai lần mỗi ngày.

#### **Cách dùng :**

Tiêm bắp : thêm 3 ml nước cất pha tiêm vào 750 mg Zinacef. Lắc nhẹ sẽ cho ra huyền dịch trắng đục.

Tiêm tĩnh mạch : hòa tan Zinacef trong nước cất pha tiêm ít nhất 6 ml cho 750 mg. Lắc nhẹ sẽ cho ra dung dịch màu vàng nhạt. Những sự thay đổi về độ đậm của màu sắc không có ảnh hưởng đến hiệu quả và tính an toàn của thuốc. Đối với truyền tĩnh mạch ngắn (như tối đa 30 phút), có thể hòa tan 1,5 g trong 50 ml nước cất pha tiêm. Các dung dịch này có thể tiêm thẳng vào tĩnh mạch hay qua ống của bộ dây tiêm truyền nếu bệnh nhân đang được truyền dịch. Zinacef tương hợp với các định tiêm truyền thường dùng.

**Chú ý khi sử dụng :** không nên trộn lẫn Zinacef trong bơm tiêm với các kháng sinh aminoglycoside.

#### **QUÁ LIỀU**

Nồng độ céfuroxime trong huyết thanh có thể được làm giảm bằng thẩm phân.

#### **BẢO QUẢN**

Tránh ánh sáng.

Huyền dịch Zinacef dùng tiêm bắp và dung dịch để tiêm tĩnh mạch trực tiếp bảo tồn dược tính trong 5 giờ nếu được giữ ở nhiệt độ dưới 25°C và trong 48 giờ nếu để trong tủ lạnh. Các dung dịch hòa loãng hơn, nghĩa là 1,5 g thêm 50 ml nước cất pha tiêm nước cất pha tiêm, vẫn bảo tồn hoạt tính thỏa đáng trong 24 giờ nếu được giữ dưới 25°C và trong 72 giờ nếu được giữ trong tủ lạnh.

Dung dịch và hỗn dịch được pha có thể bị sậm màu trong quá trình bảo quản.

1,5 g Zinacef được pha với 15 ml nước cất pha tiêm có thể cộng thêm vào thuốc tiêm métronidazole (500 mg/100 ml) và cả hai thuốc bảo tồn hoạt tính của nó cho đến 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. 1,5 g Zinacef tương hợp với azlocilline 1 g (trong 15 ml) hay 5 g (trong 50 ml) cho đến 24 giờ ở nhiệt độ 4°C hay 6 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. Zinacef (5 mg/ml) trong thuốc tiêm xylitol 5% hay 10% trọng lượng/thể tích có thể được tồn trữ đến 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. Zinacef tương hợp với các dịch truyền thường dùng.

Thuốc bảo toàn dược tính đến 24 giờ ở nhiệt độ phòng trong dung dịch thuốc tiêm NaCl 0,9% trọng lượng/thể tích, thuốc tiêm 5% dextrose, 0,18% NaCl trọng lượng/thể tích và 4% dextrose, và hợp chất sodium lactate (dung dịch Hartmann). Độ pH của dung dịch thuốc tiêm sodium bicarbonate 2,74% trọng lượng/thể tích ảnh hưởng đáng kể đến màu của dung dịch và do đó không khuyến cáo dùng dung dịch này để pha Zinacef. Tuy nhiên, nếu cần thiết, có thể cho Zinacef qua ống của bộ tiêm truyền ở bệnh nhân đang được tiêm truyền sodium bicarbonate.

Tính ổn định của Zinacef trong thuốc tiêm NaCl 0,9% trọng lượng/thể tích và trong 5% dextrose không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của hydrocortisone sodium phosphate. Zinacef cũng tương hợp với dung dịch nước chứa 1% lignocaine chlorhydrate.

## 574. ZINNAT

GLAXOWELLCOME

viên nén 125 mg : hộp 10 viên.

viên nén 250 mg : hộp 10 viên.

viên nén 500 mg : hộp 10 viên.

bột pha hỗn dịch uống 125 mg/5 ml : chai 50 ml.

bột pha hỗn dịch uống dạng gói 125 mg : hộp 10 gói.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Céfuroxime axetil tính theo céfuroxime	125 mg

cho 1 viên	
Céfuroxime axetil tính theo céfuroxime	250 mg

cho 1 viên	
Céfuroxime axetil tính theo céfuroxime	500 mg

cho 1 muỗng lường 5 ml	
Céfuroxime axetil tính theo céfuroxime	125 mg

cho 1 gói	
-----------	--

Céfuroxime axetil tính theo céfuroxime	125 mg
--	--------

## PHỔ KHÁNG KHUẨN

Céfuroxime axetil là tiền chất của một kháng sinh diệt khuẩn nhóm céphalosporine là céfuroxime, đề kháng với hầu hết các b-lactamase và có hoạt tính trên phần lớn vi khuẩn gram dương và gram âm.

Céfuroxime axetil có hoạt tính diệt khuẩn in vivo giống hợp chất gốc của nó là céfuroxime.

Thuốc có nhiều đặc tính ích lợi và hữu hiệu với tác động diệt khuẩn chống lại nhiều tác nhân gây bệnh thông thường, bao gồm các chủng sản xuất được b-lactamase.

Céfuroxime rất ổn định với các b-lactamase của vi khuẩn, và do đó có tác động lên nhiều chủng đề kháng ampicilline hay amoxicilline. Tác động diệt khuẩn này đạt được là do ức chế sự tổng hợp màng tế bào bằng cách gắn kết vào các protéine đích thiết yếu.

- In vitro, céfuroxime thường có hoạt tính với những vi khuẩn sau :

Hiếu khí gram âm : *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus mirabilis*, *Providencia* sp, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae* (bao gồm các chủng đề kháng ampicilline), *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (gồm các chủng có sản xuất pécicillinase và không sản xuất pécicillinase)

Hiếu khí Gram dương : *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis* (bao gồm các chủng sản xuất pécicillinase trừ các chủng kháng methicilline) *Streptococcus pyogenes* (và những streptococci tán huyết beta), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* nhóm B (*Streptococcus agalactiae*).

Kỵ khí : cầu khuẩn gram dương và gram âm (gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp). Trực khuẩn gram dương (bao gồm *Clostridium* sp) và trực khuẩn gram âm (bao gồm *Bacteroides* và *Fusobacterium* spp), *Propionibacterium* sp.

- Những vi khuẩn sau không nhạy cảm với céfuroxime : *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* sp, *Campylobacter* sp, *Acinetobacter calcoaceticus*, các chủng đề kháng methicilline của *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis*.

- Một vài chủng sau thường không nhạy cảm với céfuroxime : *Streptococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp, *Serratia* sp, *Bacteroides fragilis*.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống thuốc, céfuroxime axetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để phóng thích céfuroxime vào hệ tuần hoàn.

Thuốc hấp thu tốt nhất khi được uống trong bữa ăn.

Nồng độ tối đa trong huyết thanh (2-3 mg/l cho liều 125 mg, 4-6 mg/l cho liều 250 mg, 5-8 mg/l cho liều 500 mg và 9-14 mg/l cho liều 1 g) đạt được vào khoảng 2-3 giờ sau khi uống trong bữa ăn. Thời gian bán hủy trong huyết thanh từ 1 đến 1,5 giờ. Mức độ gắn kết với protéine thể hiện

khác nhau từ 33-50% tùy theo phương pháp được dùng.

Céfuroxime không bị chuyển hóa và được đào thải bởi quá trình lọc ở cầu thận và sự thải ở ống thận.

Dùng probénécide đồng thời sẽ làm tăng diện tích dưới đường cong đến 50%.

Nồng độ trong huyết thanh của céfuroxime bị giảm bằng thẩm phân.

### **CHỈ ĐỊNH**

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như viêm phổi và viêm phế quản cấp.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên như nhiễm khuẩn ở tai, mũi, họng ví dụ như viêm tai giữa, viêm xoang, viêm amygdale và viêm họng.

Nhiễm khuẩn niệu-sinh dục như viêm bể thận, viêm bàng quang, viêm niệu đạo.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm như bệnh nhọt, mụn da, chốc lở.

Bệnh lậu, như viêm bể thận và viêm cổ tử cung cấp không biến chứng do lậu cầu.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Mẫn cảm đã biết với các kháng sinh céphalosporine.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Thông thường, các kháng sinh nhóm céphalosporine có thể được dùng một cách an toàn cho bệnh nhân mẫn cảm với penicilline, mặc dù cũng đã có một số báo cáo về phản ứng chéo. Cần chú ý đặc biệt khi dùng cho bệnh nhân đã bị sốc phản vệ với các penicilline.

Giống như những kháng sinh khác, dùng céfuroxime axetil dài ngày có thể đưa đến tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm (Candida, Enterococci, Clostridium difficile), trường hợp này có thể phải ngưng thuốc.

Chứng viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi dùng kháng sinh phổ rộng ; do đó, điều quan trọng là cần phải cân nhắc khi chẩn đoán bệnh ở bệnh nhân bị tiêu chảy trầm trọng trong hoặc sau quá trình sử dụng kháng sinh.

Các phương pháp glucose oxidase hay hexokinase được khuyến cáo dùng để xác định nồng độ glucose trong máu hay trong huyết tương cho bệnh nhân dùng céfuroxime axetil. Kháng sinh này không ảnh hưởng đến xét nghiệm picrate kiểm tra creatinine.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Không có bằng chứng thử nghiệm nào cho thấy céfuroxime axetil có tác dụng gây bệnh phôi hay sinh quái thai. Tuy nhiên, cũng như với tất cả các thuốc khác, nên cẩn thận khi dùng trong những tháng đầu của thai kỳ. Céfuroxime được bài tiết qua sữa mẹ và do đó cần cẩn trọng khi dùng céfuroxime axetil cho người mẹ cho con bú.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Nhìn chung, các tác dụng ngoại ý do céfuroxime axetil thường nhẹ và chỉ kéo dài trong một thời gian ngắn. Một số ít bệnh nhân dùng céfuroxime axetil đã bị rối loạn tiêu hóa, bao gồm tiêu chảy, buồn nôn và nôn mửa. Cũng như với các kháng sinh phổ rộng, cũng có một vài báo cáo (rất hiếm) về viêm đại tràng giả mạc. Nhức đầu cũng đã được báo cáo.



Tăng bạch cầu ưa éosine và sự gia tăng thoáng qua của các enzyme ở gan [ALT(SGPT) và AST (SGOT)] đã được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng Zinnat. Một phản ứng Coombs dương tính đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng céphalosporine ; hiện tượng này có thể can thiệp vào thử nghiệm chéo của máu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

**Người lớn :** trong bệnh viêm phế quản và viêm phổi, nên dùng 500 mg hai lần mỗi ngày. Đa số các nhiễm trùng ở vị trí khác sẽ đáp ứng với liều 250 mg hai lần mỗi ngày. Trong nhiễm trùng đường niệu, dùng 125 mg hai lần mỗi ngày. Liều duy nhất 1 g được khuyến cáo dùng cho điều trị bệnh lậu không biến chứng.

**Trẻ em :** liều thông thường là 125 mg hai lần mỗi ngày hay 10 mg/kg hai lần mỗi ngày tới tối đa 250 mg/ngày. Ở trẻ em 2 tuổi hay lớn hơn mắc bệnh viêm tai giữa, có thể dùng 250 mg hai lần mỗi ngày hay 15 mg/kg hai lần mỗi ngày tới tối đa 500 mg/ngày. Do céfuroxime axetil có vị đắng, không nên nghiền nát và do đó, dạng viên không thích hợp cho bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc như ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi.

### **QUÁ LIỀU**

Quá liều céphalosporine có thể gây kích thích não dẫn đến co giật.

Nồng độ céfuroxime có thể được giảm bằng cách thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 25°C. Khi để ở nhiệt độ thấp hơn 30°C trong vòng tối đa hai tháng cũng không ảnh hưởng có hại đến thuốc.

## **575. ZITHROMAX**

PFIZER

c/o ZUELLIG

viên nén bao phim 500 mg : hộp 3 viên.

bột pha hỗn dịch uống 200 mg/5 ml : lọ 15 ml, tương đương 600 mg.

gói bột pha hỗn dịch uống 100 mg : hộp 6 gói.

### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Azithromycine dihydrate	524,01 mg
ứng với : Azithromycine base	500 mg

cho 5 ml hỗn dịch	
Azithromycine dihydrate	209,64 mg
ứng với : Azithromycine base	200 mg

cho 1 gói	
Azithromycine dihydrate	104,82 mg
ứng với : Azithromycine base	100 mg

### **DƯỢC LỰC**

Azithromycin là kháng sinh đầu tiên nhóm azalide. Về mặt hóa học, hợp chất là dẫn xuất do thêm một nguyên tử nitrogen vào vòng lactone của erythromycine A. Tên hóa học của azithromycin là 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycine A. Trọng lượng phân tử là 749,0.

Cơ chế tác dụng của azithromycin là ức chế tổng hợp protein vi khuẩn bằng cách gắn vào tiểu đơn vị ribosome 50s và ngăn chặn sự chuyển vị của các peptide.

In vitro, azithromycin cho thấy có hoạt tính chống lại các vi khuẩn sau :

Vi khuẩn Gram dương hiếu khí : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (streptococcus huyết giải beta nhóm A), *Streptococcus pneumoniae*, các *Streptococcus* huyết giải alpha (nhóm viridans) và các *Streptococcus* khác, và *Corynebacterium diphtheriae*. Azithromycin cho thấy có kháng chéo với các chủng Gram dương đề kháng với erythromycine bao gồm *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*) và hầu hết các chủng *Staphylococcus* đề kháng methicilline.

Vi khuẩn Gram âm hiếu khí : *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* spp., *Yersinia* spp., *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* spp., *Pasteurella* spp., *Vibrio cholera* và *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*.

Tác động của azithromycin chống lại *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* spp., *Aeromonas hydrophila* và *Klebsiella* spp. thay đổi nên cần phải thực hiện kháng sinh đồ. *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* thường đề kháng với thuốc.

Vi khuẩn kỵ khí : *Bacteroides fragilis* và *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp., và *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum* và *Propionibacterium acnes*.

Các vi khuẩn lây nhiễm qua đường sinh dục : Azithromycin có tác động trên *Chlamydia trachomatis* và cũng cho thấy tác động tốt trên *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoea* và

Haemophilus ducreyi.

Các vi khuẩn khác : Borrelia burgdorferi (gây bệnh Lyme), Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracellulare, Campylobacter spp. và Listeria monocytogenes.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Ở người, sau khi uống, azithromycin được phân phối rộng rãi trong cơ thể với sinh khả dụng khoảng 37%. Nếu dùng thuốc dạng viên nang, thức ăn có thể làm giảm sinh khả dụng đến tối thiểu là 50%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2-3 giờ. Thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương phản ánh gần đúng với thời gian bán hủy trong mô là khoảng 2 đến 4 ngày. Ở người tình nguyện lớn tuổi (> 65 tuổi) sau khi dùng thuốc trong 5 ngày, phần diện tích dưới đường cong (AUC) hơi cao hơn so với ở những người trẻ (< 40 tuổi), nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng và do đó không cần thiết phải chỉnh liều.

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (thanh thải creatinine > 40 ml/phút), không có bằng chứng thay đổi đáng kể trên dược động học trong huyết thanh của azithromycin khi so sánh với người có chức năng thận bình thường. Không có số liệu dược động học về sự sử dụng azithromycin ở bệnh nhân có mức độ suy thận nặng hơn.

Trên những bệnh nhân suy gan nhẹ (nhóm A) đến trung bình (nhóm B), không có bằng chứng thay đổi đáng kể về dược động học huyết thanh của azithromycin khi so sánh với người có chức năng gan bình thường. Ở những người này, mức độ tìm thấy azithromycin trong nước tiểu hơi cao hơn, có lẽ là do bù trừ lại với sự giảm thanh thải ở gan.

Các nghiên cứu dược động học đã chứng minh được nồng độ azithromycin cao hơn đáng kể trong mô so với trong huyết tương (gấp 50 lần nồng độ tối đa quan sát được trong huyết tương), cho thấy thuốc có ái lực cao với các mô. Sau liều duy nhất 500 mg, nồng độ azithromycin trong các mô đích như phổi, amidan và tiền liệt tuyến vượt quá MIC<sub>90</sub> cho hầu hết các vi khuẩn gây bệnh.

Khoảng 12% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải trong nước tiểu trong vòng 3 ngày dưới dạng không đổi ban đầu, phần lớn được tìm thấy trong 24 giờ đầu tiên. Nồng độ rất cao thuốc dưới dạng không đổi được tìm thấy ở mật cùng với 10 chất chuyển hóa hình thành do sự N- và O-demethyl hóa, hydroxyl hóa desosamine và vòng aglycone, và bởi sự phân chia liên hợp cladinose. So sánh kết quả sắc ký lỏng cao áp và vi sinh học ở các mô cho thấy các chất chuyển hóa không có vai trò gì trong hoạt tính vi sinh của azithromycin.

Trong các nghiên cứu thực hiện trên thú vật, nồng độ cao azithromycin được tìm thấy trong các thực bào. Trong các mẫu thực nghiệm, nồng độ cao azithromycin cũng được phóng thích khi có thực bào chủ động nhiều hơn so với thực bào không được kích thích. Trong các mẫu thú vật thí nghiệm, các kết quả này cho thấy nồng độ azithromycin cao tại vị trí nhiễm khuẩn.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Trong các nghiên cứu liều cao trên thú vật, khi dùng liều cao với nồng độ gấp 40 lần so với thực nghiệm lâm sàng, azithromycin đã được ghi nhận gây chứng nhiễm phospholipide có hồi phục, nói chung không có di chứng độc tính. Không có bằng chứng nào cho thấy điều này liên quan với việc sử dụng azithromycin liều bình thường ở người.

### **CHỈ ĐỊNH**

Zithromax được chỉ định cho các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm; nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản và viêm phổi, nhiễm khuẩn da và mô mềm, viêm tai giữa và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm viêm xoang và viêm họng/viêm amidan (Penicillin thường là thuốc được lựa chọn trong điều trị viêm họng do *Streptococcus pyogenes*, bao gồm cả dự phòng sốt thấp khớp). Azithromycin nói chung có hiệu lực làm sạch vi khuẩn *Streptococcus* ở hầu họng, tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có số liệu xác định hiệu lực của azithromycin trong ngăn ngừa sốt thấp).

Đối với các bệnh lây truyền qua đường sinh dục ở nam và nữ, Zithromax được chỉ định trong : Nhiễm khuẩn sinh dục không biến chứng do *Chlamydia trachomatis*.

Nhiễm khuẩn sinh dục không biến chứng do *Neisseria gonorrhoea* không đa kháng thuốc (sau khi loại trừ nhiễm đồng thời *Treponema pallidum*).

Hạ cam mềm do *Haemophilus ducreyi*.

Dự phòng nhiễm *Mycobacterium avium - intracellulare* (MAC) ở bệnh nhân nhiễm HIV dùng đơn độc hay phối hợp với rifabutin.

Zithromax được chỉ định trong viêm kết mạc do *Chlamydia trachomatis* (bệnh mắt hột).

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định sử dụng Zithromax ở những bệnh nhân có tiền sử bị quá mẫn với azithromycin hoặc mọi kháng sinh macrolide khác.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Giống như erythromycin và các macrolide khác, đã có báo cáo về các phản ứng dị ứng trầm trọng hiếm khi xảy ra, bao gồm phù mạch và phản vệ (hiếm khi gây tử vong). Một vài phản ứng với azithromycin này gây ra tình trạng tái phát nên cần phải theo dõi và điều trị trong thời gian dài hơn.

Không có số liệu về sự sử dụng azithromycin ở bệnh nhân suy thận với độ thanh thải creatinine > 40 ml/phút., do đó nên cẩn thận khi kê đơn Zithromax cho những bệnh nhân này.

Do gan là đường đào thải chính của azithromycin, nên dùng thuốc cẩn thận cho bệnh nhân suy gan nặng.

Ở bệnh nhân dùng các dẫn xuất nấm cựa gà, khả năng ngộ độc nấm cựa gà gia tăng khi dùng chung với một vài kháng sinh nhóm macrolide. Không có số liệu về khả năng tương tác giữa nấm cựa gà và azithromycin. Tuy nhiên, do khả năng ngộ độc nấm cựa gà trên lý thuyết, không nên dùng đồng thời hai thuốc này.

Giống như các kháng sinh khác, nên quan sát để phát hiện kịp thời các dấu hiệu bội nhiễm do

các vi khuẩn không nhạy cảm kể cả nấm.

### **Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc :**

Không có bằng chứng rằng Zithromax có tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các nghiên cứu về sinh sản ở động vật cho thấy azithromycin qua được nhau thai nhưng không có bằng chứng tác dụng gây hại cho thai nhi. Không có số liệu về sự bài tiết qua sữa mẹ. Tính an toàn khi sử dụng trong lúc mang thai và nuôi con bú ở người chưa được xác định. Do đó, chỉ nên sử dụng Zithromax cho phụ nữ có thai hay đang nuôi con bú khi không có thuốc khác thích hợp hơn.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

- Các thuốc kháng acid : Nghiên cứu dược động học về hiệu lực của thuốc kháng acid dùng đồng thời với azithromycin không cho thấy ảnh hưởng lên sinh khả dụng toàn phần mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết thanh giảm đến 30%. Ở bệnh nhân cần dùng cả Zithromax và thuốc kháng acid, không nên dùng hai thuốc này đồng thời.
- Carbamazepine : Trong nghiên cứu tương tác dược động ở người tình nguyện khỏe mạnh, không quan sát thấy tác dụng đáng kể nào trên nồng độ trong huyết thanh của carbamazepine và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở bệnh nhân dùng đồng thời với Zithromax.
- Cimetidine : Trong nghiên cứu dược động về tác dụng của liều đơn cimetidine sử dụng 2 giờ trước khi dùng azithromycin cho thấy không có thay đổi gì trên dược động học của azithromycin.
- Cyclosporin : Không có số liệu về co giật từ các nghiên cứu lâm sàng hay dược động học về khả năng tương tác thuốc giữa azithromycin và cyclosporin, nên cần thận trọng khi dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu cần phải phối hợp hai thuốc, nên kiểm tra nồng độ cyclosporin và điều chỉnh liều cho thích hợp.
- Digoxin : Một vài kháng sinh macrolide được báo cáo là làm giảm chuyển hóa vi sinh của digoxin trong ruột của một vài bệnh nhân. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời Zithromax, một kháng sinh azalide, và digoxin nên lưu ý đến khả năng tăng cao nồng độ digoxin.
- Nấm cựa gà : Khả năng ngộ độc nấm cựa gà trên lý thuyết đặt ra vấn đề chống chỉ định sử dụng đồng thời Zithromax với các dẫn xuất nấm cựa gà (xem Thận trọng lúc dùng)
- Methylprednisolone : Trong nghiên cứu tương tác dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh, Zithromax không ảnh hưởng lên dược động học của methylprednisolone.
- Theophylline : Không có bằng chứng về tương tác dược động học giữa Zithromax và theophylline khi sử dụng đồng thời ở người tình nguyện khỏe mạnh.
- Thuốc chống đông loại coumarin : Trong các nghiên cứu tương tác dược động học, azithromycin không làm thay đổi tác dụng kháng đông của warfarin khi dùng liều duy nhất 15 mg warfarin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Sử dụng đồng thời Zithromax và thuốc

chống đông loại coumarin gây tăng hiện tượng chống đông đã được báo cáo, do đó cần kiểm tra thường xuyên thời gian prothrombine.

- Zidovudine : Liều duy nhất 1000 mg và đa liều 1200 mg hay 600 mg azithromycin không ảnh hưởng được động học huyết tương hay sự bài tiết qua đường tiểu của zidovudine hoặc chất chuyển hóa glucuronide của nó. Tuy nhiên, dùng azithromycin làm gia tăng nồng độ zidovudine phosphoryl hóa, chất chuyển hóa hoạt động trên lâm sàng, trong các tế bào đơn nhân máu ngoại biên. Ý nghĩa lâm sàng của điều này không rõ ràng, nhưng có thể có lợi cho bệnh nhân.

- Didanosin : Cho 6 người dùng liều 1200 mg azithromycin mỗi ngày cùng với didanosin không thấy ảnh hưởng được động học của didanosin khi so sánh với giả dược.

- Rifabutin : Dùng chung azithromycin với rifabutin không ảnh hưởng nồng độ huyết thanh của các thuốc.

Giảm bạch cầu trung tính đã được nhận thấy trên bệnh nhân được điều trị phối hợp azithromycin và rifabutin. Mặc dù giảm bạch cầu hạt đi kèm với việc sử dụng rifabutin, nhưng mối liên hệ nhân quả với việc phối hợp cùng azithromycin vẫn chưa được xác định (xem phần Tác dụng ngoại ý).

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Zithromax được dung nạp tốt, tác dụng ngoại ý có tần suất thấp.

Tác dụng ngoại ý chủ yếu xảy ra ở đường tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, ói mửa/tiêu chảy (hiếm khi dẫn đến sự mất nước), tiêu phân lỏng, khó tiêu, khó chịu ở bụng (đau/co thắt), táo bón và đầy bụng thỉnh thoảng xảy ra.

Giảm thính lực đã được báo cáo xuất hiện với các kháng sinh macrolide, bao gồm nghe khó, điếc hay ù tai ở một vài bệnh nhân dùng azithromycin. Nhiều trường hợp trong những bệnh nhân này suy giảm thính lực là do sử dụng thuốc kéo dài với liều cao trong các nghiên cứu.

Trong các trường hợp này, thường thấy các tác dụng ngoại ý được hồi phục sau đó.

Có những báo cáo các trường hợp hiếm về rối loạn vị giác.

Các trường hợp bất thường chức năng gan bao gồm viêm gan và vàng da ứ mật đã được báo cáo. Hiếm có hoại tử và suy gan gây tử vong nhưng mối liên quan nhân quả vẫn chưa được xác định.

Choáng váng/chóng mặt, co giật (như đã quan sát được với các macrolide khác), nhức đầu và buồn ngủ đã được báo cáo.

Cơ giảm bạch cầu trung tính nhẹ, thoáng qua đôi khi xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng mặc dù chưa xác định được mối liên quan nhân quả với Zithromax.

Các phản ứng dị ứng bao gồm nổi ban, nhạy cảm với ánh sáng, đau khớp, phù nề, mày đay, phù mạch và phản vệ (hiếm khi gây tử vong) (xem Thận trọng lúc dùng).

Hiếm khi có phản ứng da trầm trọng bao gồm ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Đánh trống ngực và rối loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất (đã thấy với các macrolide khác)

đã được báo cáo mặc dù chưa xác định được mối liên quan nhân quả với azithromycin.  
Chứng suy nhược đã được báo cáo mặc dù chưa xác định được mối liên quan nhân quả.  
Viêm thận mô kẽ và suy thận cấp. Đau khớp. Kích động, lo âu. Viêm âm đạo.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **Liều lượng :**

Zithromax nên dùng liều duy nhất trong ngày. Thời gian dùng tùy thuộc vào nhiễm khuẩn như hướng dẫn dưới đây. Viên nén, bột pha hỗn dịch uống Zithromax có thể sử dụng cùng với thức ăn.

### **Người lớn :**

Đối với bệnh lây truyền qua đường sinh dục do Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi hay Neisseria gonorrhoea nhạy cảm, dùng 1 g liều duy nhất.

Điều trị mắt hột do Chlamydia trachomatis :

Người lớn : 1 g liều duy nhất.

Trẻ em : 20 mg/kg/liều duy nhất.

Các chỉ định khác, tổng liều 1,5 g được cho 500 mg/ngày, trong 3 ngày.

### **Người già :**

Sử dụng liều giống như liều dành cho người lớn.

### **Bệnh nhân suy thận :**

Có thể dùng liều dành cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường ở người suy thận nhẹ (thanh thải creatinine > 40 ml/phút). Không có số liệu về sự sử dụng azithromycin trên bệnh nhân có mức độ suy thận nặng hơn (xem Thận trọng lúc dùng).

### **Bệnh nhân suy gan :**

Có thể dùng liều dành cho bệnh nhân có chức năng gan bình thường ở người suy gan (xem Thận trọng lúc dùng).

### **Trẻ em :**

Tổng liều ở trẻ em là 30 mg/kg, được cho liều duy nhất mỗi ngày là 10 mg/kg/ngày trong 3 ngày.

Đối với trẻ em cân nặng dưới 15 kg, nên dùng hỗn dịch uống Zithromax với liều lượng được tính thật kỹ bằng cách dùng ống bơm lường có sẵn trong hộp. Đối với trẻ cân nặng 15 kg hay hơn, có thể dùng hỗn dịch uống Zithromax (sử dụng muỗng lường có sẵn) hay dạng gói bột uống cho trẻ em Zithromax theo hướng dẫn như sau :

Dạng hỗn dịch uống Zithromax :

Trọng lượng (kg)	Phác đồ trong 3 ngày	
	Lọ bột 600 mg	Gói 100 mg

< 15	10 mg/kg/một lần mỗi ngày x 3 ngày	10 mg/kg/một lần mỗi ngày x 3 ngày
15-25	200 mg (5 ml)/một lần mỗi ngày x 3 ngày	2 gói/một lần mỗi ngày x 3 ngày
26-35	300 mg (7,5 ml)/một lần mỗi ngày x 3 ngày	3 gói/một lần mỗi ngày x 3 ngày
36-45	400 mg (10 ml)/một lần mỗi ngày x 3 ngày	4 gói/một lần mỗi ngày x 3 ngày
> 45	Dùng liều như người lớn	

Chỉ nên dùng viên nén Zithromax cho trẻ em cân nặng hơn 45 kg.

#### **Cách dùng :**

Bột pha hỗn dịch uống : Mở nắp lọ bột ra. Đối với lọ 600 mg, thêm 9 ml nước ; lọ 900 mg, thêm 12 ml nước ; lọ 1200 mg, thêm 15 ml nước. Lắc kỹ. Lắc trước khi sử dụng.

Đối với trẻ em có cân nặng trên 15 kg, hỗn dịch Zithromax nên được đo lường cẩn thận bằng ống lường liều uống và đối với trẻ em có cân nặng bằng hay hơn 15 kg, hỗn dịch Zithromax nên được đo bằng cách dùng muỗng thích hợp.

Gói bột pha hỗn dịch uống : Hòa tan bột thuốc trong một ly vừa nước, khuấy đều rồi uống.

Viên nén : Nên nuốt trọn viên nén Zithromax.

#### **QUÁ LIỀU**

Tác dụng ngoại ý khi dùng liều cao tương tự như khi dùng liều bình thường. Trong trường hợp quá liều, áp dụng các biện pháp hỗ trợ tổng quát và điều trị triệu chứng.

#### **BẢO QUẢN**

Hạn dùng :

- Bột pha hỗn dịch uống : 2 năm với bột khô và 5 ngày với bột đã pha.
- Viên nén : 2 năm

Thận trọng đặc biệt khi bảo quản :

- Bột pha hỗn dịch uống : Bảo quản bột và hỗn dịch sau khi hòa tan dưới 30°C.
- Viên nén : Bảo quản dưới 30°C.

## **576. ZOVIRAX**



GLAXOWELLCOME

viên nén 200 mg : hộp 25 viên - Bảng B.

viên nén 800 mg : hộp 35 viên - Bảng B.

hỗn dịch uống 200 mg/5 ml : chai 125 ml - Bảng B.

bột pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 250 mg : hộp 5 lọ - Bảng B.

kem 5% : ống 2 g.

thuốc mỡ tra mắt 3% : ống 4,5 g - Bảng B.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Acyclovir	200 mg

cho 1 viên	
Acyclovir	800 mg

cho 5 ml hỗn dịch	
Acyclovir	200 mg

cho 1 lọ	
Acyclovir	250 mg

cho 100 g kem	
Acyclovir	5 g

cho 100 g thuốc mỡ	
Acyclovir	3 g

## **DƯỢC LỰC**

Acyclovir là một đồng đẳng purine nucleoside tổng hợp với các tác động ức chế in vitro và in vivo chống lại virus gây bệnh herpes ở người, bao gồm virus Herpes simplex (HSV) loại 1 và 2, Varicella zoster (VZV), Epstein Barr (EBV), và Cytomegalovirus (CMV). Trong mẫu cấy tế bào, acyclovir có tác động kháng virus mạnh nhất với HSV-1, sau đó là HSV-2, VZV, EBV và CMV (theo thứ tự giảm dần về hiệu năng tác động).

Tác động ức chế của acyclovir đối với HSV-1, HSV-2, VZV, EBV và CMV là tác động ức chế có tính chọn lọc cao. Men thymidine kinase (TK) của các tế bào bình thường, không bị nhiễm virus không dùng acyclovir một cách hữu hiệu như một chất cơ sở, do đó độc tính ảnh hưởng lên tế bào ký chủ là động vật có vú thấp; tuy nhiên, TK mã hóa bởi HSV, VZV và EBV chuyển đổi acyclovir thành acyclovir monophosphate, một đồng đẳng nucleoside, chất này sau đó chuyển thành dạng diphosphate và cuối cùng thành triphosphate dưới tác dụng của các men tế bào.

Acyclovir triphosphate tương tác với men AND polymerase của virus và ức chế sự sao chép ADN virus và kết thúc chuỗi phản ứng tổng hợp sau khi gắn kết vào ADN của virus.

Điều trị kéo dài hay lặp đi lặp lại với acyclovir ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch trầm trọng có thể dẫn đến sự lựa chọn các dòng virus giảm tính nhạy cảm, có thể không đáp ứng với điều trị bằng acyclovir. Hầu hết các virus cô lập được trên lâm sàng có tính nhạy cảm giảm bớt đều tương đối thiếu TK virus; tuy nhiên, các dòng có TK virus hay AND polymerase thay đổi cũng đã được báo cáo xuất hiện. In vitro, sự xử lý các virus HSV cô lập bằng acyclovir cũng có thể đưa đến sự xuất hiện các dòng kém nhạy cảm. Mối liên quan giữa tính nhạy cảm được xác định in vitro của HSV cô lập và đáp ứng lâm sàng với acyclovir không rõ ràng.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần ở ruột. Nồng độ tối đa trong huyết tương lúc ở trạng thái ổn định trung bình (C<sub>max</sub>) sau các liều 200 mg dùng mỗi 4 giờ là 3,1 mmol (0,7 mg/ml) và nồng độ tối thiểu (C<sub>min</sub>) là 1,8 mmol (0,4 mg/ml). Các nồng độ C<sub>max</sub> tương ứng sau các liều 400 mg và 800 mg dùng mỗi 4 giờ là 5,3 mmol (1,2 mg/ml) và 8 mmol (1,8 mg/ml), và C<sub>min</sub> tương ứng là 2,7 mmol (0,6 mg/ml) và 4 mmol (0,9 mg/ml).

Ở người lớn, thời gian bán hủy cuối cùng trong huyết tương của acyclovir sau khi tiêm tĩnh mạch ở vào khoảng 2,9 giờ. Phần lớn thuốc được đào thải ở thận dưới dạng không đổi. Sự thanh thải ở thận lớn hơn nhiều so với thanh thải créatinine, điều này cho thấy rằng sự tiết ra ở ống thận cùng với quá trình lọc ở cầu thận đã góp phần vào việc đào thải thuốc ở thận. 9-carboxyméthylguanin là chất chuyển hóa duy nhất có tác dụng của acyclovir và chiếm khoảng 10-15% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Khi acyclovir được chỉ định dùng 1 giờ sau khi uống 1 g probénécide, thời gian bán hủy cuối cùng và diện tích dưới đường cong tăng thêm các giá trị tương ứng là 18% và 40%.

Ở người lớn, nồng độ C<sub>max</sub> sau khi tiêm truyền trong vòng 1 giờ các liều 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, và 10 mg/kg tương ứng là 22,7 mmol (5,1 mg/ml), 43,6 mmol (9,8 mg/ml) và 92 mmol (20,7

mg/ml). Các nồng độ tương ứng C<sub>min</sub> sau 7 giờ là 2,2 mmol (0,5 mg/ml), 3,1 mmol (0,7 mg/ml) và 10,2 mmol (2,3 mg/ml). Ở trẻ trên 1 tuổi, các nồng độ trung bình C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> cũng được tìm thấy khi cho liều 250 mg/m<sup>2</sup> được dùng thay vì cho 5 mg/kg và liều 500 mg/m<sup>2</sup> được dùng thế cho 10 mg/kg. Ở trẻ sơ sinh dưới 3 tháng tuổi được điều trị với các liều 10 mg/kg qua đường tiêm truyền trong vòng 1 giờ mỗi 8 giờ, C<sub>max</sub> tìm thấy là 61,2 mmol (13,8 mg/ml) và C<sub>min</sub> là 10,1 mmol (2,3 mg/ml). Thời gian bán hủy cuối cùng trên những bệnh nhân này là 3,9 giờ. Ở người già, độ thanh thải toàn phần của cơ thể giảm xuống theo tuổi tác đi kèm với giảm thanh thải creatinine mặc dù có rất ít thay đổi trong thời gian bán hủy cuối cùng trong huyết tương. Ở bệnh nhân suy thận mãn tính, thời gian bán hủy cuối cùng trung bình trong huyết tương là 19,5 giờ. Thời gian bán hủy trong thẩm phân máu của acyclovir là 5,7 giờ. Các nồng độ acyclovir trong huyết tương giảm xuống khoảng 60% trong quá trình thẩm phân. Nồng độ trong dịch não tủy đạt được vào khoảng 50% nồng độ tương ứng trong huyết tương. Liên kết của thuốc với protéine huyết tương tương đối thấp (9- 33%) và tương tác thuốc liên quan đến sự đổi chỗ tại vị trí gắn không được dự đoán trước.

Acyclovir dưới dạng thuốc mỡ tra mắt nhanh chóng được hấp thu qua biểu mô giác mạc và các mô bề mặt của mắt cho hệ quả là nồng độ gây độc đối với virus đạt được trong thủy dịch.

Người ta không thể tìm thấy acyclovir trong máu bằng những phương pháp hiện hành sau khi dùng tại chỗ thuốc mỡ tra mắt Zovirax, tuy nhiên các dấu vết định lượng của thuốc đã có thể tìm thấy trong nước tiểu. Tuy nhiên, những nồng độ trên không có ý nghĩa về mặt trị liệu.

Tính gây quái thai : dùng acyclovir đường toàn thân trong những xét nghiệm theo tiêu chuẩn được quốc tế chấp nhận không gây ra độc tính trên thai nhi và không gây quái thai ở thỏ, chuột lớn và chuột nhắt.

Tác động trên khả năng sinh sản : các tác động ngoại ý có hồi phục rộng rãi trên sự sinh tinh bào liên kết với độc tính toàn phần ở chuột và chó đã được báo cáo xuất hiện chỉ khi dùng các lượng acyclovir vượt quá rất nhiều những liều lượng dùng để điều trị.

Các nghiên cứu trên hai thế hệ ở chuột không cho thấy ảnh hưởng nào của acyclovir dùng đường uống lên khả năng sinh sản.

Ở loài người, chưa thấy ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản của Zovirax lên phụ nữ. Viên nén Zovirax cho thấy không có tác dụng xác định nào lên số lượng, hình thái và sự vận động của tinh trùng ở người.

## **CHỈ ĐỊNH**

**Viên nén/Hỗn dịch** : Nhiễm virus herpes simplex da và niêm mạc, bao gồm herpes sinh dục khởi phát và tái phát. Ngăn chặn việc tái nhiễm herpes simplex trên người có miễn dịch bình thường. Dự phòng herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Bệnh zona (herpes zoster). Các nghiên cứu cho thấy việc điều trị zona với Zovirax trong giai đoạn sớm có ảnh hưởng có lợi trên cảm giác đau và có thể làm giảm tần suất đau dây thần kinh sau zona (đau liên quan đến zona).

**Tiêm truyền tĩnh mạch** : Nhiễm herpes simplex virus, varicella zoster virus, dự phòng nhiễm

herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, nhiễm herpes simplex ở trẻ sơ sinh.

**Dạng kem** : Nhiễm virus herpes simplex da bao gồm herpes môi và herpes sinh dục, khởi phát và tái phát.

**Thuốc mỡ tra mắt** : viêm giác mạc do herpes simplex.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân được biết là có quá mẫn với acyclovir.

Dạng kem : Quá mẫn với propylenglycol.

### **THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Liều lượng của thuốc tiêm truyền tĩnh mạch Zovirax phải được điều chỉnh cho bệnh nhân suy thận để tránh sự tích tụ của acyclovir trong cơ thể (xem phần liều lượng dùng trong suy thận trong phần Liều lượng và Cách dùng). Ở bệnh nhân dùng Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch với liều cao hơn (ví dụ như cho trường hợp viêm não do herpes), nên áp dụng các biện pháp săn sóc đặc biệt, nhất là trong khi bệnh nhân bị mất nước hay suy thận.

Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha có pH vào khoảng 11 và không nên dùng uống.

Kem Zovirax không được khuyến cáo dùng cho niêm mạc, như dùng bên trong miệng, mắt, hay âm đạo. Nên đặc biệt cẩn trọng tránh trường hợp vô tình đưa thuốc vào trong mắt.

Thuốc mỡ tra mắt Zovirax : bệnh nhân nên được thông báo rằng có thể bị xót nhẹ thoáng qua ngay sau khi tra vào mắt.

**Tính gây đột biến gen** : các kết quả của nhiều phương pháp nghiên cứu khả năng gây đột biến gen in vitro và in vivo cho thấy rằng acyclovir không gây ra nguy cơ về di truyền cho người.

**Tính gây ung thư** : Acyclovir không được tìm thấy có gây ung thư trong những nghiên cứu lâu dài trên chuột lớn và chuột nhắt.

### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

Các số liệu hiện có về sự sử dụng acyclovir trên phụ nữ có thai vẫn còn hạn chế. Do đó nên cẩn trọng cân nhắc giữa lợi ích điều trị và các ngẫu nhiên có thể xảy ra cho thai nhi.

Sau khi uống 200 mg Zovirax 5 lần mỗi ngày, acyclovir được tìm thấy trong sữa ở các nồng độ từ 0,6-4,1 lần nồng độ tương ứng trong huyết tương. Nồng độ này có thể đưa vào cho trẻ bú sữa mẹ các liều có thể lên đến 0,3 mg/kg/ngày. Do đó nên cẩn trọng khi phải dùng Zovirax cho phụ nữ cho con bú.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Probénécide làm gia tăng thời gian bán hủy trung bình và diện tích dưới đường cong của acyclovir dùng toàn thân. Các thuốc gây ảnh hưởng đến sinh lý học của thận có khả năng làm xáo động dược động học của acyclovir. Tuy nhiên, các kinh nghiệm lâm sàng vẫn chưa cho thấy thêm những tương tác thuốc khác với acyclovir.

### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Viên nén/Hỗn dịch : nổi ban da đã được báo cáo xuất hiện trên một vài bệnh nhân sử dụng viên nén và tự khỏi khi ngưng thuốc. Các tác dụng trên đường tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa, tiêu

chảy và đau bụng đã được báo cáo xuất hiện ở bệnh nhân dùng thuốc viên nén. Trong những thử nghiệm mù đôi dùng giả dược được kiểm soát, tần suất các biểu hiện rối loạn trên đường tiêu hóa tìm thấy không khác biệt nhau lắm giữa nhóm dùng giả dược và nhóm dùng acyclovir. Các phản ứng thần kinh có hồi phục, đáng chú ý là chóng mặt, tình trạng lẫn lộn, ảo giác và buồn ngủ đã được báo cáo xuất hiện đôi lúc, thường là với bệnh nhân suy thận hay có những yếu tố tạo khuynh hướng mắc bệnh.

Một vài báo cáo về chứng gia tăng rụng tóc lan tỏa. Do loại chứng bệnh này thường liên kết với nhiều loại thuốc và các tiến triển bệnh khác nhau, mối liên hệ giữa biểu hiện này với liệu pháp acyclovir không được chắc chắn.

Còn có những trường hợp rất hiếm được báo cáo xảy ra với người uống Zovirax bao gồm việc tăng nhẹ và thoáng qua bilirubine và các men gan, tăng nhẹ urea và creatinine máu, giảm nhẹ các chỉ số huyết học, nhức đầu, có những phản ứng thần kinh nhẹ có hồi phục và mệt mỏi.

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch : đôi khi có tăng nhanh urea và creatinine máu ở bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch Zovirax. Sự kiện này được cho rằng là có liên quan đến nồng độ tối đa trong huyết tương và tình trạng thiếu nước của bệnh nhân. Để tránh điều này, thuốc không nên tiêm tĩnh mạch trực tiếp mà phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm hơn một giờ. Nên giữ cân bằng nước cho bệnh nhân. Chứng suy thận tăng trong quá trình trị liệu với Zovirax thường đáp ứng nhanh chóng với sự bù nước và/hoặc giảm liều hay ngưng thuốc.

Tuy nhiên, tiến triển dẫn đến suy thận cấp có thể xảy ra trong một vài trường hợp ngoại lệ.

Phản ứng viêm tại chỗ trầm trọng, đôi khi dẫn đến sự hủy hoại da, đã xảy ra khi Zovirax tiêm tĩnh mạch bị tiêm truyền một cách thiếu thận trọng vào mô ngoài tĩnh mạch.

Các phản ứng thần kinh có hồi phục, ví dụ như lẫn lộn, ảo giác, kích động, run rẩy, buồn ngủ, loạn tâm thần, co giật và hôn mê liên quan với việc sử dụng Zovirax thuốc tiêm tĩnh mạch dùng tiêm truyền, thường xảy ra trong những trường hợp phức tạp về mặt y học.

Buồn nôn và nôn mửa đã được báo cáo ở bệnh nhân được trị liệu bằng Zovirax tiêm tĩnh mạch. Các tác dụng ngoại ý khác được báo cáo bao gồm tăng men gan, giảm các chỉ số huyết học (thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu).

Dạng kem : cảm giác rát bỏng và xót có thể xảy ra với một số bệnh nhân khi bôi thuốc. Nổi ban hay ngứa cũng đã được báo cáo xảy ra trong một số ít bệnh nhân.

Thuốc mỡ tra mắt : ở một số nhỏ bệnh nhân có thể xuất hiện cảm giác xót nhẹ thoáng qua ngay sau khi tra thuốc vào mắt. Bệnh giác mạc đốm nhỏ nông cũng đã được báo cáo. Dấu hiệu này không cần thiết phải ngưng thuốc sớm và sẽ lành không có biến chứng rõ rệt.

Kích ứng và viêm tại chỗ, như viêm mi mắt và viêm giác mạc đã được báo cáo xảy ra ở bệnh nhân dùng thuốc mỡ tra mắt Zovirax.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

### **1. Viên nén/Hỗn dịch :**

Điều trị herpes simplex ở người lớn : để điều trị nhiễm herpes simplex, nên dùng 200 mg

Zovirax 5 lần mỗi ngày cách khoảng 4 giờ để khởi phát uống vào ban đêm. Có thể điều trị trong vòng 5 ngày, nhưng có thể phải kéo dài hơn cho những nhiễm virus khởi phát trầm trọng.

Trên những bệnh nhân suy giảm miễn dịch trầm trọng (như sau khi ghép tủy) hay những bệnh nhân bị giảm hấp thu ở ruột, liều lượng có thể tăng gấp đôi thành 400 mg hay có thể thay đổi bằng cách xem xét dùng đường tĩnh mạch.

Nên bắt đầu trị liệu càng sớm càng tốt ngay khi nhiễm bệnh ; cho những giai đoạn tái phát, trị liệu nên áp dụng trong giai đoạn tiền triệu hay ngay lúc bắt đầu xuất hiện sang thương.

Ngăn chặn herpes simplex ở người lớn : để ngăn chặn nhiễm herpes simplex ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch bình thường, nên dùng 200 mg Zovirax 4 lần mỗi ngày, cách khoảng 6 giờ.

Nhiều bệnh nhân thấy tiện lợi khi dùng liều 400 mg 2 lần mỗi ngày cách khoảng 12 giờ.

Giảm liều xuống còn 200 mg 3 lần mỗi ngày cách khoảng 8 giờ hay thậm chí 2 lần mỗi ngày cách khoảng 12 giờ cũng có thể cho kết quả hữu hiệu.

Một vài bệnh nhân có thể bị nhiễm đợt phát với liều tổng cộng hàng ngày là 800 mg.

Điều trị nên dừng lại sau mỗi 6-12 tháng để quan sát những thay đổi có thể xảy ra trong tiến trình tự nhiên của bệnh.

Phòng ngừa herpes simplex ở người lớn : để phòng ngừa herpes simplex ở những bệnh nhân bị tổn hại về miễn dịch, nên dùng 200 mg Zovirax 4 lần mỗi ngày cách khoảng 6 giờ.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (như sau khi ghép tủy) hay bị giảm hấp thu thuốc ở ruột, có thể gấp đôi liều lên 400 mg hay có thể xem xét thay đổi bằng phương pháp tiêm tĩnh mạch.

Thời gian dùng thuốc phòng ngừa tùy thuộc vào thời kỳ có nguy cơ dài hay ngắn.

Điều trị bệnh zona (herpes zoster) ở người lớn : để điều trị bệnh zona (herpes zoster), nên dùng 800 mg Zovirax 5 lần mỗi ngày cách khoảng 4 giờ, khởi phát uống vào ban đêm. Nên điều trị trong vòng 7 ngày.

Đối với những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (như sau khi ghép tủy) hay bị giảm hấp thu ở ruột, nên xem xét phương pháp dùng tiêm tĩnh mạch.

Nên bắt đầu càng sớm càng tốt ngay sau khi nhiễm bệnh ; điều trị có kết quả càng tốt nếu bắt đầu ngay khi khởi phát nổi ban.

Liều lượng dành cho trẻ em : đối với việc điều trị herpes simplex ở trường hợp bị suy giảm miễn dịch, trẻ em trên 2 tuổi nên dùng với liều dùng cho người lớn và trẻ dưới 2 tuổi nên dùng liều bằng một nửa liều cho người lớn. Chưa có số liệu đặc hiệu về ngăn chặn nhiễm herpes simplex hay điều trị bệnh zona (herpes zoster) ở trẻ em có khả năng miễn dịch.

Người già : ở người già, độ thanh thải toàn phần acyclovir của cơ thể sút giảm song song với thanh thải creatinine. Nên duy trì bổ sung nước cho bệnh nhân dùng Zovirax với liều cao. Nên đặc biệt chú ý giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy thận : trong việc kiểm soát nhiễm herpes simplex ở bệnh nhân suy thận, liều khuyến cáo dùng uống không đưa đến sự tích tụ acyclovir trên mức được xác định là an toàn khi tiêm tĩnh

mạch. Tuy nhiên, ở những người suy thận trầm trọng (độ thanh thải créatinine dưới 10 ml/phút) nên điều chỉnh liều thành 200 mg 2 lần mỗi ngày, cách khoảng 12 giờ. Trong điều trị bệnh zona (herpes zoster), nên dùng 800 mg 2 lần mỗi ngày, cách khoảng 12 giờ đối với bệnh nhân suy thận trầm trọng (thanh thải créatinine dưới 10 ml/phút) và 800 mg 3 lần mỗi ngày, cách khoảng 8 giờ cho bệnh nhân suy thận trung bình (thanh thải créatinine trong khoảng 10-25 ml/phút).

## 2. Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch :

Liều lượng dành cho người lớn : bệnh nhân nhiễm herpes simplex virus (ngoại trừ viêm não herpes) hay Varicella zoster virus (gây bệnh thủy đậu, zona) nên được cho thuốc tiêm tĩnh mạch Zovirax dùng tiêm truyền với liều 5 mg/kg thể trọng mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị nhiễm Varicella zoster virus hay bệnh nhân viêm não herpes nên tiêm truyền tĩnh mạch Zovirax với liều 10 mg/kg thể trọng mỗi 8 giờ nếu không bị suy yếu chức năng thận.

Liều lượng dành cho trẻ em : liều Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch cho trẻ từ 3 tháng tuổi đến 12 tuổi được tính toán dựa trên cơ sở diện tích bề mặt cơ thể.

Trẻ em nhiễm herpes simplex virus (trừ viêm não herpes) hay varicella zoster virus (gây bệnh thủy đậu, zona) nên được tiêm truyền tĩnh mạch Zovirax với liều 250 mg/m<sup>2</sup> cơ thể mỗi 8 giờ. Ở trẻ suy giảm miễn dịch bị nhiễm Varicella zoster virus hay trẻ em bị viêm não herpes, nên tiêm truyền tĩnh mạch với liều 500 mg/m<sup>2</sup> cơ thể mỗi 8 giờ, nếu chức năng thận không bị suy giảm.

Trẻ em bị suy thận cần được dùng liều có điều chỉnh thích hợp tùy theo mức độ suy thận.

Liều lượng cho trẻ sơ sinh : liều Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh được tính toán dựa trên cơ sở trọng lượng cơ thể. Trẻ sơ sinh nhiễm herpes simplex nên được tiêm truyền tĩnh mạch với liều 10 mg/kg thể trọng mỗi 8 giờ.

Liều lượng dành cho người già : ở người già, thanh thải acyclovir toàn phần của cơ thể giảm song song với thanh thải créatinine. Nên đặc biệt chú ý giảm liều ở bệnh nhân lớn tuổi có suy giảm thanh thải créatinine.

Liều lượng dành cho trường hợp suy thận : nên cẩn thận khi tiêm truyền tĩnh mạch Zovirax cho bệnh nhân suy thận. Các điều chỉnh sau được đề nghị áp dụng trong trường hợp suy thận :

Bảng 1

Thanh thải créatinine (ml/phút)	Liều lượng
20-50	Liều khuyến cáo như trên (5 hay 10 mg/kg thể trọng), dùng cách mỗi 12

	giờ.
10-25	Liều khuyến cáo như trên (5 hay 10 mg/kg thể trọng) dùng mỗi 24 giờ.
6 (vô niệu)- 10	Ở bệnh nhân bị thủng phân phúc mạc liên tục (CAPD), liều khuyến cáo như trên (5 hay 10 mg/kg thể trọng) nên chia phân nửa và dùng cách khoảng 24 giờ. Ở bệnh nhân có thủng phân máu liều khuyến cáo như trên (5 hay 10 mg/kg thể trọng) nên chia phân nửa và dùng mỗi 24 giờ và sau khi thủng phân.

Thời gian điều trị với phương pháp tiêm truyền tĩnh mạch thường kéo dài trong 5 ngày, nhưng thời gian này có thể được điều chỉnh tùy theo tình trạng và đáp ứng của bệnh nhân với trị liệu. Điều trị viêm não herpes và herpes simplex ở trẻ sơ sinh thường kéo dài 10 ngày.

Thời gian dùng Zovirax tiêm truyền tĩnh mạch trong phòng ngừa được xác định bởi thời kỳ có nguy cơ dài hay ngắn.

Pha chế : Thuốc tiêm tĩnh mạch Zovirax dùng tiêm truyền nên được pha chế với nước pha tiêm theo tiêu chuẩn dược điển Anh BP hay thuốc tiêm tĩnh mạch NaCl BP (0,9 % khối lượng/thể tích) với những thể tích sau để cho một dung dịch chứa 25 mg acyclovir/ml :

Bảng 2

Trình bày	Thể tích dịch dùng để pha
lọ 250 mg	10 ml

Từ liều lượng được tính toán, xác định số lượng và cỡ lọ thuốc thích hợp phải dùng. Để pha mỗi lọ, thêm thể tích dung dịch tiêm truyền vào và lắc nhẹ cho đến khi hòa tan hoàn toàn.

**Cách dùng :** Liều lượng cần thiết Zovirax tiêm tĩnh mạch dùng tiêm truyền nên được tiêm tĩnh mạch chậm trên 1 giờ.

Sau khi pha xong, thuốc tiêm Zovirax dùng tiêm truyền có thể được dùng bằng một bơm tiêm truyền có thể kiểm tra tốc độ.

Một cách khác, dung dịch pha xong có thể pha loãng hơn để đạt được nồng độ acyclovir không vượt quá 5 mg/ml (0,5% khối lượng/thể tích) để dùng tiêm truyền.

Thêm thể tích dung dịch đã pha cần thiết vào dung dịch tiêm truyền đã chọn, theo như khuyến cáo dưới đây, và lắc kỹ để bảo đảm phân tán hoàn toàn.

Đối với trẻ em và trẻ sơ sinh, cho các trường hợp này nên giữ thể tích dịch truyền ở mức tối thiểu có thể, khuyến cáo dùng dịch pha loãng trên cơ sở 4 ml dung dịch pha (100 mg acyclovir) được thêm vào 20 ml dịch truyền.

Đối với người lớn, nên dùng túi dịch truyền 100 ml, ngay cả khi điều này có thể cho nồng độ acyclovir thấp hơn đáng kể so với nồng độ 0,5% khối lượng/thể tích. Do đó một túi dịch truyền



100 ml có thể dùng cho bất kỳ liều lượng nào trong khoảng 250 và 500 mg acyclovir (10 và 20 ml dung dịch pha), tuy nhiên phải dùng thêm túi dịch truyền thứ hai cho các liều trong khoảng 500 mg và 1000 mg.

Khi hòa tan dựa theo các cách khuyến cáo trên, thuốc tiêm Zovirax dùng tiêm truyền được biết có tương hợp với những dung dịch tiêm truyền sau và ổn định đến 12 giờ ở nhiệt độ phòng :  
Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch NaCl BP (4,5% và 0,9 % khối lượng/thể tích) ; dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch NaCl (0,18% khối lượng/thể tích) và glucose (4 % khối lượng/thể tích) BP ;  
dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch NaCl (0,45% khối lượng/thể tích) và glucose (2,5% khối lượng/thể tích) BP ;  
dung dịch tiêm truyền kép Natri lactate BP (dung dịch Hartmann).

Thuốc tiêm tĩnh mạch Zovirax dùng tiêm truyền khi pha loãng với phương cách đã nêu trên sẽ cho một nồng độ acyclovir không vượt quá 0,5 % khối lượng/thể tích.

Do không có chất bảo quản kháng lại vi khuẩn, sự pha và hòa loãng thuốc phải được thực hiện trong môi trường hoàn toàn vô khuẩn, ngay trước khi dùng, và nên loại bỏ mọi dung dịch không dùng đến. Nếu dung dịch bị đục hay xuất hiện tinh thể trước hay trong khi tiêm truyền, nên loại bỏ chế phẩm này.

### **3. Zovirax kem :**

Cho người lớn và trẻ em, nên bôi 5 lần mỗi ngày cách khoảng 4 giờ, khởi dùng vào ban đêm.

Kem Zovirax nên bôi vào sang thương hay nơi sang thương sắp xảy ra càng sớm càng tốt ngay sau khi nhiễm. Việc điều trị các giai đoạn tái phát đặc biệt quan trọng cần bắt đầu ngay trong giai đoạn tiền triệu hay ngay khi sang thương bắt đầu xuất hiện.

Nên liên tục điều trị trong vòng 5 ngày. Nếu chưa lành, có thể kéo dài trị liệu thêm đến 10 ngày.

### **4. Thuốc mỡ tra mắt Zovirax :**

Cho người lớn và trẻ em, tra vào túi cùng kết mạc một lượng thuốc bóp ra khoảng 10 mm, 5 lần mỗi ngày cách khoảng 4 giờ. Nên tiếp tục điều trị ít nhất 3 ngày sau khi lành.

## **QUÁ LIỀU**

### **- Viên nén /Hỗn dịch :**

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần qua đường tiêu hóa. Hầu như rất ít khi tác dụng gây độc trầm trọng xảy ra khi dùng một liều lên đến 5 g trong một lần dùng.

Chưa có số liệu về hậu quả xảy ra sau khi uống các liều cao hơn.

Cần theo dõi kỹ càng bệnh nhân trong trường hợp uống vượt quá 5 g acyclovir.

### **- Thuốc tiêm tĩnh mạch :**

Đã có trường hợp các liều tiêm tĩnh mạch lên đến 80 mg/kg thể trọng được dùng một cách bất cẩn không gây tác dụng ngoại ý. Acyclovir có thể thẩm phân được.

### **- Kem :**

Không có tác động bất lợi nào được thấy khi một ống thuốc 10 g chứa 500 mg acyclovir được ăn hết. Các liều 800 mg mỗi ngày (4 g/ngày) đã được dùng trong 7 ngày mà không gây tác dụng ngoại ý.

## BẢO QUẢN

Viên nén : Bảo quản dưới 25°C và giữ khô.

Hỗn dịch : Bảo quản dưới 25°C.

Kem : Bảo quản dưới 25°C.

Thuốc mỡ tra mắt : Bảo quản dưới 25°C.

Hỗn dịch Zovirax 200 mg/5 ml nên được pha loãng trong một thể tích tương đương xirô hay dung dịch sorbitol 70% (không tinh thể hóa). Sản phẩm hòa tan ổn định trong 4 tuần ở 25°C, nhưng khuyến cáo nên dùng các dung dịch vừa mới pha.

Thuốc tiêm Zovirax dùng tiêm truyền tĩnh mạch không chứa chất bảo quản chống vi khuẩn. Do đó, sự pha và hòa loãng thuốc nên thực hiện trong các điều kiện hoàn toàn vô trùng hay ngay trước khi dùng và phải loại bỏ mọi dung dịch không dùng đến.

Các dung dịch pha hay đã hòa loãng nên để trong tủ lạnh.

Kem Zovirax chứa một chất kiềm được bào chế đặc biệt và không nên hòa loãng hay dùng như một chất nền để phối hợp với các thuốc khác.

Ống thuốc mỡ tra mắt Zovirax đã bị mở quá 1 tháng nên bỏ đi.

## 577. ZYMOPLEX

LAPHAL

c/o HYPHENS

Viên nang : hộp 30 viên, 90 viên.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Phối hợp các enzyme tiêu hóa*	186,5 mg
Dimethicone 500 cSt	255,5 mg

\* Thành phần của phối hợp các enzyme tiêu hóa :

- Amylase tuyến tụy nguồn gốc heo.
- Enzyme có nguồn gốc vi nấm (cellulase, amylase, protease từ *Aspergillus*).
- Lipase có nguồn gốc vi nấm (từ *Rhizopus*).
- Glycine.

Bao gồm các tác động :

- Tiêu giải tinh bột : 30,80 mckatal (1850 U FIP).
- Tiêu giải tế bào : 0,86 mckatal (1120 U cellulasic).
- Tiêu giải lipid : 21,70 mckatal (1300 U FIP).
- Tiêu giải protid : 2,80 mckatal (170 U FIP).

Viên nang không tan ở dạ dày do tác động của dung dịch aceton formaldehyd.

#### **DƯỢC LỰC**

Dimethicone : màng bảo vệ chống đầy hơi. Phối hợp các enzyme tiêu hóa có nguồn gốc vi nấm và tụy tạng.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các rối loạn khó tiêu.

#### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

4-6 viên/ngày, chia làm 2-3 lần, uống trước bữa ăn.

Viên nang phải được uống, không nhai, với nước hay thức uống.

## **578. ZYPREXA**

ELI LILLY

Viên nén 5 mg : vỉ 7 viên, hộp 4 vỉ.

Viên nén 10 mg : vỉ 7 viên, hộp 4 vỉ.

#### **THÀNH PHẦN**

cho 1 viên	
Olanzapine	5 mg
Tá dược : sáp carnauba, hợp chất màu trắng (titanium dioxide E171, macrogol, polysorbate 80), crospovidone, mực xanh ăn được (có chứa màu indigo carmine E132), hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, methylhydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose.	

cho 1 viên	
------------	--

Olanzapine	10 mg
Tá dược : sáp carnauba, hợp chất màu trắng (titanium dioxide E171, macrogol, polysorbate 80), crospovidone, mực xanh ăn được (có chứa màu indigo carmine E132), hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, methylhydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose.	

### DƯỢC LỰC

Olanzapine là thuốc chống loạn thần có hoạt tính dược lý học rộng trên một số hệ receptor. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực ( $K_i$  ; < 100 nM) với các receptor của serotonin 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub> ; dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> ; muscarinic M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> ; adrenergic  $\alpha_1$ ; và histamine H<sub>1</sub>. Các nghiên cứu về hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với 5HT, với dopamine, và kháng cholinergic, phù hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapine có ái lực mạnh hơn với receptor của serotonin 5HT<sub>2</sub> in vitro so với D<sub>2</sub> và hoạt tính 5HT<sub>2</sub> in vivo mạnh hơn so với hoạt tính D<sub>2</sub>. Các nghiên cứu điện sinh lý đã chứng minh olanzapine gây giảm một cách chọn lọc sự kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic ở mesolimbic (A10), nhưng ít có tác dụng đến thể vân (A9) trong chức năng vận động. Olanzapine làm giảm đáp ứng né tránh có điều kiện, là một thử nghiệm xác định tác dụng chống loạn thần khi dùng liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên thể, là một tác dụng phụ trên chức năng vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine gây tăng đáp ứng trong một thử nghiệm "làm giảm lo âu".

Trong một nghiên cứu liều uống duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp rơngem cắt lớp phát positron (Positron Emission Tomography, PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine chiếm giữ receptor 5HT<sub>2A</sub> nhiều hơn so với receptor dopamin D<sub>2</sub>. Hơn nữa, một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp rơngem cắt lớp phát photon đơn điện toán (Single Photon Emission Computerised Tomography, SPECT) ở những người bệnh tâm thần phân liệt cho thấy những người bệnh đáp ứng với olanzapine chiếm giữ D<sub>2</sub> của thể vân ít hơn so với những những người bệnh đáp ứng với risperidone và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những những người bệnh đáp ứng với clozapine.

Cả hai trong hai thử nghiệm có kiểm chứng bằng placebo và hai trong ba thử nghiệm có kiểm chứng bằng chất so sánh trên 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả hai triệu chứng dương tính và âm tính, thấy olanzapine đã cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng

dương tính cũng như âm tính.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Olanzapine hấp thu tốt khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 5 đến 8 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu. Chưa xác định sinh khả dụng tuyệt đối đường uống so với đường dùng tĩnh mạch. Nồng độ olanzapine trong huyết tương là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong các thử nghiệm nghiên cứu có liều dùng từ 1 đến 20 mg.

Olanzapine được chuyển hóa tại gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu thông chính là 10-N-glucuronide, và không qua được hàng rào máu não. Các cytochrom P450-CYP1A2 và P450-CYP2D6 tham gia vào việc tạo ra các chất chuyển hóa N-desmethyl và 2-hydroxymethyl. Cả hai chất chuyển hóa này đều có hoạt tính dược lý học in vivo thấp hơn nhiều so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý chủ yếu là do chất olanzapine mẹ. Sau khi dùng đường uống, thời gian bán thải trung bình ở người khỏe mạnh thay đổi phụ thuộc vào tuổi và giới tính. Sau khi dùng đường uống ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình là 33 giờ (21 đến 54 giờ cho bách phân vị thứ 5 đến 95) và độ thanh thải huyết tương trung bình của olanzapine là 26 L/giờ (12 đến 47 L/giờ cho bách phân vị thứ 5 đến 95).

Ở những người cao tuổi (65 và cao hơn) khỏe mạnh so với những người trẻ tuổi, thời gian bán thải trung bình là kéo dài (51,8 so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm đi (17,5 so với 18,2 L/giờ). Các thay đổi dược động học ở người cao tuổi vẫn nằm trong phạm vi thay đổi của người trẻ tuổi. Ở 44 người bệnh tâm thần phân liệt (65 tuổi), liều dùng từ 5 đến 20 mg/ngày không có sự khác biệt nào về các tác dụng phụ.

Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình là kéo dài (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 so với 27,3 L/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapine (5-20 mg) tương đương nhau ở những bệnh nhân nữ (n=467) và nam (n=869).

Không có sự khác nhau đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 so với 32,4) hoặc độ thanh thải (21,2 so với 25,0 L/giờ) của olanzapine giữa người suy thận (độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút) với người khỏe mạnh. Khoảng 57% olanzapine được đánh dấu bằng chất phóng xạ được thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Ở người bệnh hút thuốc mà có rối loạn nhẹ chức năng gan, thời gian bán thải trung bình (39,3 giờ) là kéo dài và độ thanh thải (18,0 L/giờ) giảm tương tự như đối với những người khỏe mạnh không hút thuốc (tương ứng là 48,8 giờ và 14,1 L/giờ).

Ở những người không hút thuốc so với hút thuốc (nam giới và nữ giới), thời gian bán thải trung bình là kéo dài (38,6 so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm (18,6 so với 27,7 L/giờ).

Độ thanh thải huyết tương của olanzapine thấp hơn ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi, ở nữ giới so với nam giới, và ở người không hút thuốc so với người hút thuốc. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của tuổi tác, giới tính, hoặc hút thuốc đến độ thanh thải và thời gian bán thải của olanzapine là nhỏ khi so sánh với sự khác nhau chung giữa các cá thể.

Trong một nghiên cứu ở người Caucasian, Nhật Bản và Trung Quốc, không có sự khác nhau về các thông số dược động học giữa ba nhóm người này.

Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ từ 7 đến 1000 ng/mL.

Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và  $\alpha_1$ -acid-glycoprotein.

### **AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

**Độc tính cấp (Liều duy nhất) :**

Những dấu hiệu độc tính đường uống ở những động vật gặm nhấm là đặc điểm của những hợp chất chống loạn thần mạnh : giảm hoạt động, hôn mê, run rẩy, co giật rung, chảy nước bọt, và giảm tăng trọng lượng. Liều gây tử vong 50% là khoảng 175 mg/kg ở chuột cống và 210 mg/kg ở chuột nhắt. Chó dung nạp được liều uống duy nhất đến 100 mg/kg mà không có tử vong.

Những dấu hiệu lâm sàng bao gồm an thần, mất điều hòa cơ, run rẩy, tăng nhịp tim, thở khó khăn, co đồng tử, và biếng ăn. Ở khi, những liều uống duy nhất đến 100 mg/kg gây mệt mỏi, và ở liều cao hơn làm mất một phần ý thức.

**Độc tính của liều lặp lại :**

Trong những nghiên cứu thời gian đến 3 tháng ở chuột nhắt và đến 1 năm ở chuột cống và chó, những tác dụng chủ yếu là ức chế hệ thần kinh trung ương, những tác dụng kháng cholinergic, và những rối loạn máu ngoại biên. Có xuất hiện dung nạp đối với tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Những thông số phát triển bị giảm xuống khi dùng liều cao. Những ảnh hưởng có hồi phục, phù hợp với sự tăng prolactin ở chuột cống, bao gồm giảm khối lượng buồng trứng và tử cung và những thay đổi hình thái ở biểu mô âm đạo và ở tuyến vú.

**Độc tính trên hệ huyết học :**

Những tác dụng trên những thông số huyết học có ở mỗi loài, bao gồm giảm bạch cầu phụ thuộc vào liều dùng olanzapine ở chuột nhắt, giảm bạch cầu không đặc hiệu ở chuột cống ; tuy nhiên, không có bằng chứng về độc tính trên tế bào tủy xương. Có giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, hoặc thiếu máu có hồi phục ở một số chó dùng liều 8 hoặc 10 mg/kg/ngày (liều tác dụng tổng cộng của olanzapine [AUC] gấp 12 đến 15 lần ở người dùng liều 12 mg). Ở những con chó có giảm tế bào máu, không có những tác dụng ngoại ý trên những tế bào gốc và những tế bào đang tăng sinh ở tủy xương.

**Độc tính trên hệ sinh sản :**

Olanzapine không gây quái thai. Tác dụng an thần làm ảnh hưởng đến kết quả giao phối của chuột cống đực. Chu kỳ động dục bị ảnh hưởng với liều 1,1 mg/kg (gấp 3 lần liều tối đa ở người) và các thông số sinh sản ở chuột cống bị ảnh hưởng khi dùng liều 3 mg/kg (gấp 9 lần liều tối đa ở người). Ở thể hệ sau của chuột cống dùng olanzapine, có ghi nhận bào thai chậm phát triển và giảm thoát qua mức hoạt động.

**Khả năng gây đột biến :**

Olanzapine không gây đột biến hoặc phá vỡ các nhiễm sắc thể khi thử nghiệm hàng loạt các xét nghiệm tiêu chuẩn, bao gồm các xét nghiệm đột biến vi khuẩn và các xét nghiệm in vitro, in vivo

ở động vật có vú.

Khả năng gây ung thư :

Dựa trên các kết quả nghiên cứu ở chuột nhắt và chuột cống, có thể kết luận là olanzapine không gây ung thư.

### **CHỈ ĐỊNH**

Olanzapine dùng để điều trị tấn công và điều trị duy trì bệnh tâm thần phân liệt, cũng như các bệnh loạn thần khác mà có những biểu hiện rõ rệt của các triệu chứng dương tính (ví dụ như hoang tưởng, ảo giác, rối loạn suy nghĩ, thù địch và nghi ngờ) và/hoặc các triệu chứng âm tính (ví dụ như cảm xúc phẳng lặng, lãnh đạm, thu mình lại, ngôn ngữ nghèo nàn). Olanzapine cũng có hiệu quả đối với các triệu chứng của cảm xúc thứ phát thường đi kèm với bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tương tự. Olanzapine có hiệu quả để duy trì tình trạng lâm sàng cải thiện khi tiếp tục điều trị bằng olanzapine ở những người bệnh đã có đáp ứng với lần điều trị đầu tiên.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định dùng olanzapine ở người bệnh đã có tiền sử mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Olanzapine cũng chống chỉ định ở người bệnh đã có nguy cơ bệnh glôcôm góc hẹp.

### **CHÚ Ý ĐỀ PHÒNG và THẬN TRỌNG LÚC DÙNG**

Những bệnh kèm theo : Olanzapine có hoạt tính kháng cholinergic in vitro, nhưng trong các thử nghiệm lâm sàng, các triệu chứng liên quan xuất hiện với tỷ lệ thấp. Do kinh nghiệm lâm sàng dùng olanzapine ở những người bệnh có các bệnh kèm theo còn ít, nên cẩn thận khi kê toa olanzapine cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, tắc ruột liệt, hoặc các tình trạng liên quan.

Lactose : Viên olanzapine có chứa lactose.

Các enzym gan transaminase, ALT, AST đôi khi tăng thoáng qua, không có biểu hiện triệu chứng, đặc biệt ở giai đoạn đầu của đợt điều trị. Cần cẩn thận theo dõi các bệnh nhân có tăng ALT hoặc/và AST, bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng suy gan, bệnh nhân đã có sẵn các tình trạng chức năng gan hạn chế và bệnh nhân đang dùng các thuốc có độc tính trên gan. Trong trường hợp tăng ALT và/hoặc AST khi đang điều trị, cần theo dõi và cân nhắc giảm liều.

Cũng như với các thuốc chống loạn thần khác, cần cẩn thận khi dùng olanzapine ở những người bệnh có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp do bất cứ nguyên nhân nào, người bệnh có tiền sử ức chế/ngộ độc tủy xương do thuốc, người bệnh có ức chế tủy xương do bệnh kèm theo, xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu, và người bệnh có các tình trạng tăng bạch cầu ưa eosin hoặc bệnh tăng sinh tủy xương. 32 bệnh nhân có tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc giảm bạch cầu trung tính do clozapine, nhưng không có giảm số lượng bạch cầu trung tính sau khi dùng olanzapine.

Hội chứng an thần kinh ác tính (Neuroleptic Malignant Syndrome) : Hội chứng an thần kinh ác tính là tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng người bệnh, liên quan đến điều trị bằng thuốc

chống loạn thần. Hiếm có báo cáo về trường hợp hội chứng an thần kinh ác tính liên quan đến olanzapine. Những biểu hiện lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tâm thần thay đổi, và có biểu hiện không ổn định của hệ thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, loạn nhịp tim). Những dấu hiệu khác gồm tăng creatinine phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân), và suy thận cấp. Cần ngừng ngay tất cả các loại thuốc chống loạn thần, kể cả olanzapine, khi bệnh nhân có các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính hoặc khi có sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính.

Cần cẩn thận khi dùng olanzapine ở người bệnh có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố làm giảm ngưỡng động kinh. Động kinh hiếm khi xảy ra ở những người bệnh khi điều trị bằng olanzapine. Phần lớn những người bệnh này có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ của bệnh động kinh.

Loạn vận động muộn : Trong các nghiên cứu so sánh trong thời gian 1 năm hoặc ít hơn, tỷ lệ tai biến chứng loạn vận động ở bệnh nhân khi điều trị olanzapine thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nguy cơ loạn vận động muộn tăng lên khi dùng thuốc chống loạn thần trong thời gian dài, nên cần giảm liều hoặc ngừng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu hoặc các triệu chứng này. Những triệu chứng loạn vận động muộn có thể nặng lên theo thời gian hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Vì olanzapine có tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương, nên phải cẩn thận khi dùng kết hợp với các thuốc khác cũng tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và rượu. Vì olanzapine thể hiện tính đối kháng với dopamine in vitro, nên olanzapine có thể đối kháng với tác dụng của các chất chủ vận dopamine gián tiếp và trực tiếp.

Hạ huyết áp tư thế ít khi xảy ra ở những người lớn tuổi trong những thử nghiệm lâm sàng olanzapine. Cũng như đối với những thuốc chống loạn thần khác, nên đo huyết áp định kỳ ở những người bệnh trên 65 tuổi.

Trong những thử nghiệm lâm sàng, olanzapine không liên quan đến tăng kéo dài khoảng QT tuyệt đối. Chỉ có 8 trong số 1685 đối tượng có tăng khoảng QT trong nhiều trường hợp. Tuy nhiên, cũng như đối với những thuốc chống loạn thần khác, nên cẩn thận khi cho toa olanzapine cùng với những thuốc đã biết là làm tăng khoảng QT, đặc biệt ở người cao tuổi.

#### **Lái xe và vận hành máy móc :**

Người bệnh nên dùng cẩn thận thuốc này khi lái xe hoặc đang điều khiển máy móc nguy hiểm vì olanzapine có thể gây ngủ.

#### **LÚC CÓ THAI và LÚC NUÔI CON BÚ**

##### **Lúc có thai :**

Không có các nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ và đầy đủ ở người mang thai. Phụ nữ được khuyên nên báo cho thầy thuốc nếu họ có thai hoặc có ý định mang thai khi đang dùng olanzapine. Do kinh nghiệm còn hạn chế ở người, chỉ nên dùng thuốc này ở người mang thai khi lợi ích đem lại



hơn hẳn mối nguy hại cho bào thai.

#### **Lúc nuôi con bú :**

Ở chuột cống cho con bú, olanzapine có tiết vào sữa. Chưa rõ olanzapine có được tiết vào sữa mẹ hoặc không. Người bệnh không nên cho con bú trong thời kỳ đang dùng olanzapine.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Khả năng những thuốc khác ảnh hưởng đến Olanzapine : Thuốc kháng acid (magnesi, nhôm) hoặc cimetidine liều duy nhất không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của olanzapine dùng đường uống. Tuy nhiên, dùng đồng thời than hoạt sẽ làm giảm sinh khả dụng của olanzapine đường uống từ 50 đến 60%. Chuyển hóa của olanzapine có thể bị cảm ứng do hút thuốc (độ thanh thải của olanzapine thấp hơn 33% và thời gian bán thải dài hơn 21% ở những người không hút thuốc so với những người hút thuốc) hoặc điều trị bằng carbamazepin (độ thanh thải tăng 44% và thời gian bán thải giảm 20% khi điều trị bằng carbamazepin). Hút thuốc và điều trị bằng carbamazepin gây cảm ứng hoạt tính P450-1A2. Dược động học của theophylline, một thuốc chuyển hóa nhờ P450-1A2, không thay đổi khi dùng olanzapine. Chưa có nghiên cứu về tác dụng của những chất ức chế mạnh hoạt tính P450-1A2 trên dược động học của olanzapine. Khả năng olanzapine ảnh hưởng đến những thuốc khác : Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng liều duy nhất olanzapine, không có sự ức chế chuyển hóa của imipramine/desipramine (P450-2D6 hoặc P450-P3A/1A2), warfarin (P450-2C9), theophylline (P450-1A2), hoặc diazepam (P450-3A4, và P450-2C19). Olanzapine cũng không có tương tác khi dùng chung với lithium hoặc biperiden. Đã nghiên cứu khả năng của olanzapine làm ức chế chuyển hóa thông qua 5 cytochrom chủ yếu in vitro. Những nghiên cứu này cho thấy hằng số ức chế đối với 3A4 (491 mM), 2C9 (751 mM), 1A2 (36 mM), 2C19 (920 mM), 2D6 (89 mM), mà khi so sánh với nồng độ huyết tương olanzapine là 0,2 mM, có nghĩa là sự ức chế tối đa của những hệ thống P450 do olanzapine thấp hơn 0,7%. Chưa rõ sự liên quan đến lâm sàng của những kết quả này. Nồng độ olanzapine lúc ổn định không có ảnh hưởng đến dược động học của ethanol. Tuy nhiên, tác dụng hiệp đồng về dược lý học như gây tăng an thần có thể xảy ra khi dùng ethanol cùng với olanzapine.

#### **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các tác dụng không mong muốn thường gặp (> 10%) :

Những tác dụng không mong muốn thường gặp liên quan đến dùng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng chỉ là buồn ngủ và tăng trọng. Tăng trọng khi có giảm chỉ số trọng lượng cơ thể (Body Mass Index) trước khi điều trị và với liều khởi đầu là 15 mg hoặc cao hơn.

Các tác dụng không mong muốn ít gặp (1-10%) :

Những tác dụng không mong muốn ít gặp liên quan đến dùng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm chóng mặt, tăng cảm giác ngon miệng, phù ngoại biên, hạ huyết áp tư thế đứng, và những tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua gồm khô miệng và táo bón.

Đôi khi có tăng bạch cầu ưa eosin không triệu chứng.

Đôi khi có tăng thoáng qua và không triệu chứng các enzym transaminase gan, ALT và AST, đặc biệt ở giai đoạn đầu của đợt điều trị (xem thêm phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng). Trong những nghiên cứu có kiểm tra bằng hoạt chất, những người bệnh khi điều trị bằng olanzapine có tỷ lệ xuất hiện bệnh Parkinson, chứng đứng ngồi không yên và loạn trương lực cơ thấp hơn so với những liều haloperidol đã chuẩn độ. Vì không có thông tin chi tiết về tiền sử của những rối loạn vận động ngoại tháp cấp tính và muộn, nên hiện nay không thể kết luận là olanzapine gây ra ít hơn chứng loạn vận động muộn và/hoặc những triệu chứng ngoại tháp muộn khác.

Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp (< 1%) :

Hiếm có báo cáo về phản ứng nhạy cảm với ánh sáng và nổi ban. Cũng hiếm có báo cáo về viêm gan.

Động kinh hiếm khi xảy ra ở những người bệnh điều trị bằng olanzapine. Phần lớn những người bệnh này có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ của bệnh động kinh.

Các tác dụng khác :

Đôi khi có tăng nồng độ prolactin huyết tương, nhưng các biểu hiện lâm sàng liên quan (ví dụ như to vú ở nam giới, chảy sữa, to vú ở nữ giới) hiếm khi có. Ở phần lớn bệnh nhân, nồng độ prolactin trở về phạm vi bình thường mà không cần ngừng điều trị.

Hiếm có báo cáo về trường hợp hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) liên quan đến olanzapine (xem thêm phần Chú ý đề phòng và Thận trọng lúc dùng).

Hiếm khi có những trường hợp nồng độ creatinin phosphokinase cao.

Đôi khi có những thay đổi trong huyết học như giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu.

### **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Liều khuyến dùng khởi đầu của olanzapine là 10 mg, dùng một lần trong 24 giờ mà không cần chú ý đến bữa ăn. Sau này có thể điều chỉnh liều hằng ngày tùy theo tình trạng lâm sàng, thay đổi từ 5 mg đến 20 mg trong 24 giờ. Chỉ được tăng liều cao hơn liều thông thường 10 mg trong 24 giờ, nghĩa là dùng liều 15 mg trong 24 giờ hoặc cao hơn, sau khi đã có đánh giá lâm sàng thích hợp.

Trẻ em : Olanzapine chưa được nghiên cứu ở người dưới 18 tuổi.

Người bệnh cao tuổi : Không nên dùng thường quy liều khởi đầu thấp là 5 mg, nhưng nên cân nhắc đối với người bệnh hơn 65 tuổi khi có kèm các yếu tố lâm sàng không thuận lợi.

Người bệnh suy thận và/hoặc suy gan : Nên cân nhắc để dùng liều khởi đầu thấp là 5 mg ở những người bệnh này. Trong trường hợp suy gan trung bình (xơ gan, loại A hoặc B Child-Pugh), nên dùng liều khởi đầu 5 mg và cẩn thận khi tăng liều.

Người bệnh nữ so với người bệnh nam : Không có khác nhau về liều khởi đầu và phạm vi liều thông thường ở người bệnh nam và người bệnh nữ.

Người bệnh không hút thuốc so với người bệnh có hút thuốc : Không có khác nhau về liều khởi đầu và phạm vi liều thông thường ở người bệnh không hút thuốc và người bệnh có hút thuốc.

Khi có nhiều hơn một yếu tố làm chậm quá trình chuyển hóa của olanzapine (nữ giới, tuổi già, không hút thuốc), nên cân nhắc để dùng liều khởi đầu thấp. Nên cẩn thận khi có chỉ định tăng liều ở những người bệnh này (xem thêm phần Tương tác và Dược động học).

### **QUÁ LIỀU**

Kinh nghiệm khi dùng quá liều olanzapine còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng, có 67 bệnh nhân dùng quá liều olanzapine cấp tính do vô ý hoặc cố tình. Ở bệnh nhân dùng liều cao nhất được phát hiện là 300 mg, có triệu chứng chóng mặt và nói nhịu. Với số lượng bệnh nhân hạn chế được đánh giá tại bệnh viện, kể cả bệnh nhân dùng 300 mg, không thấy có các dấu hiệu có hại ở các chất được xét nghiệm và điện tâm đồ. Các dấu hiệu sinh tồn vẫn trong mức giới hạn bình thường ở những bệnh nhân dùng quá liều.

Dựa vào các dữ liệu trên động vật, các triệu chứng quá liều là những triệu chứng của sự tăng quá mức những tác dụng dược lý đã biết của thuốc. Các triệu chứng này bao gồm buồn ngủ, giãn đồng tử, mắt mờ, ức chế hô hấp, hạ huyết áp, và có thể có các rối loạn ngoại tháp.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapine. Vì vậy, cần bắt đầu với các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp. Cần xem xét khả năng quá liều của nhiều loại thuốc khác nhau.

Trong trường hợp ngộ độc cấp tính, cần thiết lập và giữ thông đường hô hấp, đảm bảo quá trình oxy hóa và thông khí đầy đủ. Nên xem xét dùng than hoạt, vì than hoạt làm giảm sinh khả dụng của olanzapine dùng đường uống từ 50 đến 60%. Nếu cần, nên rửa dạ dày (sau khi đặt ống thông vào khí quản, nếu bệnh nhân hôn mê). Thẩm phân lọc máu không tách bỏ được nhiều olanzapine.

Hạ huyết áp và trụy mạch nên điều trị bằng các biện pháp thích hợp như truyền dịch và/hoặc thuốc kích thích giao cảm như norepinephrine (không dùng epinephrine, dopamine, hoặc các thuốc kích thích giao cảm khác có hoạt tính chủ vận beta, vì kích thích beta có thể làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp trong hoàn cảnh receptor alpha bị phong bế do olanzapine). Cần theo dõi tim mạch để phát hiện những chứng loạn nhịp tim. Tiếp tục theo dõi kỹ, cho đến khi người bệnh hồi phục.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ 15-30°C. Thuốc nhạy cảm với ánh sáng. Bảo quản các viên trong bao bì gốc và ở nơi khô ráo.

UCB PHARMA

Viên nén dễ bẻ 10 mg : hộp 10 viên, hộp 15 viên.

Dung dịch uống 1 mg/1 ml : lọ 75 ml.

Dung dịch uống 10 mg/1 ml : lọ 10 ml.

THÀNH PHẦN

cho 1 viên	
Cétirizine dichlorhydrate	10 mg

cho 1 ml	
Cétirizine dichlorhydrate	1 mg

cho 1 ml	
Cétirizine dichlorhydrate	10 mg

### DƯỢC LỰC

Zyrtec có tác động đối kháng mạnh, kéo dài, và đặc biệt chọn lọc trên các thụ thể H<sub>1</sub>.

Zyrtec làm giảm đáng kể đáp ứng hen suyễn đối với histamine. Zyrtec ức chế sự di chuyển ở mô của các tế bào viêm ái éosine trong một vài chứng nổi mề đay.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tác dụng của Zyrtec trên hệ thần kinh trung ương không khác so với placebo. Điều này cũng được ghi nhận trong các khảo sát điện não đồ, các test tâm thần và các test trên sự tập trung.

Mặt khác, Zyrtec không gây tác động kháng cholinergique cũng như tác động kháng sérotoninergique.

Thuốc không gây buồn ngủ và không bị hỏng hoạt tính gây bởi rượu.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Sau khi uống với liều 10 mg Zyrtec, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 1 giờ.

- Thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 11 giờ.

- Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận.

- Zyrtec gắn kết mạnh với protéine huyết tương.

## **CHỈ ĐỊNH**

Điều trị triệu chứng các biểu hiện dị ứng :

Trên đường hô hấp :

- viêm mũi dị ứng không theo mùa, sổ mũi cơn không theo mùa,
- viêm mũi theo mùa và bệnh phấn hoa, sổ mũi mùa ;

Ngoài da :

- các bệnh da gây ngứa do dị ứng,
- nổi mề đay mãn tính,
- bệnh da vẩy nổi do lạnh ;

Mắt :

- viêm kết mạc dị ứng,
- viêm mũi-kết mạc với ngứa mắt ;
- phù Quincke (sau khi đã điều trị sốc).

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với thuốc.

Suy thận.

## **LÚC CÓ THAI**

Ở động vật : không có tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận.

Ở phụ nữ : các số liệu trên động vật cho thấy thuốc không gây dị dạng, tuy nhiên, do thận trọng, không nên dùng thuốc trong thời gian mang thai.

## **LÚC NUÔI CON BÚ**

Cétirizine được bài tiết qua sữa mẹ dưới dạng vết.

Không nên dùng thuốc trong thời gian cho con bú.

## **TÁC DỤNG NGOẠI Ý**

Các rối loạn nhẹ đường tiêu hóa, khô miệng, chóng mặt, buồn ngủ chỉ xảy ra trong những trường hợp ngoại lệ với mức độ tương đương với các tác dụng được ghi nhận ở nhóm dùng giả dược.

## **LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG**

Dạng viên 10 mg : dùng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Trong đa số trường hợp, liều hàng ngày được đề nghị là 10 mg, uống một lần duy nhất.

Dạng dung dịch uống : dùng cho trẻ 12 tuổi trở xuống.

< 6 tuổi : 5 mg mỗi ngày.

6-12 tuổi : 10 mg mỗi ngày.

## **QUÁ LIỀU**

Nếu bệnh nhân không tự nôn được, cần áp dụng các biện pháp gây nôn, cũng có thể tiến hành rửa ruột. Điều trị triệu chứng trong môi trường chuyên khoa. Không có thuốc giải độc chuyên biệt. Cũng cần nghĩ đến khả năng bị ngộ độc nhiều loại thuốc.

## 580. ZYTEE RB

RAPTAKOS BRETT

Gel rơ miệng : tuýp 10 g.

THÀNH PHẦN

Choline salicylate	9% tl/tt
Benzalkonium chloride	0,02% tl/tt

### DƯỢC LỰC

Choline salicylate là một thuốc giảm đau mạnh và có tác dụng nhanh dùng để bôi tại chỗ. Thuốc làm giảm đau trong vòng 3-4 phút và tác dụng kéo dài trong 3-4 giờ.

Benzalkonium chloride được dùng rộng rãi như là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng để tẩy uế, khử trùng và bảo quản dược phẩm. Benzalkonium chloride phát huy tác dụng kháng khuẩn thông qua việc tác động không đặc hiệu tại màng bào tương của vi khuẩn. Tác động này làm gia tăng tính thấm thấu của màng đối với các chất trong bào tương như các acid amin và nucleotid cuối cùng làm tiêu tế bào vi khuẩn.

### CHỈ ĐỊNH

Dùng làm giảm đau răng. Viêm lưỡi, viêm miệng, loét miệng và các tổn thương viêm khác ở miệng.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Tăng cảm với benzalkonium chloride hay choline salicylate.

### THẬN TRỌNG LÚC DÙNG

Không nuốt số lượng lớn.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Không có báo cáo.

### LIỀU LƯỢNG và CÁCH DÙNG

Nhỏ một hay hai giọt keo thuốc lên đầu ngón tay trở và chấm xoa nhẹ lên vùng bị tổn thương. Có thể lặp lại mỗi 3-4 giờ một lần nếu cần, hay theo chỉ dẫn của thầy thuốc.