SỞ Y TẾ QUẢNG BÌNH

BỆNH VIỆN ĐK LỆ THUỶ

**THÔNG TIN THUỐC MỚI NĂM 2023**

**I. DANH MỤC THUỐC MỚI:**

1**. LIZETRIC 10mg**

1. Thành phần: Lisinopril 10mg

2**. Loại thuốc**

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

**3. Dạng thuốc và hàm lượng**: viên nén 10mg

4. **Dược lý và cơ chế tác dụng**:

 Lisinopril là thuốc ức chế cạnh tranh enzym chuyển angiotensin và là một dẫn chất lysin có cấu trúc tương tự enalapril với tác dụng kéo dài. Enzym chuyển angiotensin là enzym nội sinh có vai trò chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Angiotensin I tăng trong một số bệnh như suy tim và bệnh thận, do đáp ứng với tăng renin. Angiotensin II có tác dụng kích thích tăng trưởng cơ tim, gây tim to (phì đại cơ tim), và tác dụng co mạch, gây tăng huyết áp. Thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosteron do đó làm giảm ứ natri và nước, làm giãn mạch ngoại vi, giảm sức cản ngoại vi ở cả đại tuần hoàn và tuần hoàn phổi. Ngoài ra, thuốc còn ảnh hưởng tới hệ kallikrein – kinin, làm giảm sự phân hủy của bradykinin, dẫn đến tăng nồng độ bradykinin, đây chính là nguyên nhân gây một số tác dụng không mong muốn như phù mạch và ho kéo dài của các thuốc ức chế enzym chuyển.

*Trong tăng huyết áp*: Thuốc ức chế enzym chuyển thường làm giảm huyết áp trừ khi tăng huyết áp do cường aldosteron tiên phát. Khi mới điều trị, sự thay đổi huyết áp liên quan chặt chẽ với hoạt tính renin huyết tương và nồng độ angiotensin II trong huyết tương trước khi điều trị. Tuy nhiên sau vài tuần điều trị, phần lớn người bệnh thấy giảm huyết áp khá mạnh và tác dụng giảm huyết áp lúc đó ít hoặc không liên quan đến hoạt tính renin huyết tương trước khi điều trị. Các thuốc ức chế enzym chuyển là thuốc hạ huyết áp được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Lisinopril được dùng một mình hay phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác để điều trị tăng huyết áp.

*Trong suy tim*: Các thuốc ức chế enzym chuyển làm giảm hậu gánh và giảm căng thành mạch ở thì tâm thu, làm tăng cung lượng và chỉ số tim, làm tăng sức co bóp của tim và tăng thể tích tâm thu. Thuốc cũng làm giảm tiền gánh và giảm căng thành mạch tâm trương; cải thiện được huyết động tốt hơn do đó tăng khả năng gắng sức và ức chế hệ thần kinh giao cảm mạnh hơn. Lưu lượng máu ở não và mạch vành vẫn duy trì tốt ngay cả khi huyết áp bị hạ. Các thuốc ức chế enzym chuyển được chỉ định dùng cho người bệnh giảm chức năng tâm thu, nhằm ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển của suy tim, giảm tỉ lệ đột tử và nhồi máu cơ tim, giảm tỉ lệ nằm viện và cải thiện chất lượng cuộc sống. Trừ trường hợp chống chỉ định, các thuốc ức chế enzym chuyển đều được dùng cho mọi người bệnh suy chức năng thất trái, có hay không có những triệu chứng suy tim rõ. Lisinopril được dùng phối hợp với các glycosid trợ tim và thuốc lợi tiểu để điều trị các triệu chứng của suy tim xung huyết.

*Trong nhồi máu cơ tim:*Lisinopril cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển khác là thuốc chuẩn trong điều trị người bệnh nhồi máu cơ tim, được dùng trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu cơn nhồi máu. Ngoài ra, thuốc cũng có tác dụng dự phòng nhồi máu cơ tim. Lisinopril thường được phối hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu và/hoặc thuốc chẹn beta để làm tăng tỷ lệ sống ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

*Trong bệnh thận do đái tháo đường*: Bệnh đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp chắc chắn sẽ dẫn tới bệnh thận do đái tháo đường. Đây là nguyên nhân chính gây suy thận giai đoạn cuối. Lisinopril và các thuốc ức chế enzym chuyển đã chứng tỏ làm chậm suy thận trong bệnh thận do đái tháo đường. Thuốc ức chế enzym chuyển có thể làm chậm bệnh thận mạn tiến triển, như trong đái tháo đường. Do đó, trừ khi có chống chỉ định, người bị bệnh thận do đái tháo đường (dù huyết áp bình thường hay tăng) nên được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.

*Dược động học*

Lisinopril hấp thu chậm và không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu của lisinopril rất khác nhau giữa các cá thể, có thể từ 6 – 60% liều dùng được hấp thu, nhưng trung bình khoảng 25%. Thức ăn không ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa. Bản thân lisinopril là một diacid có sẵn hoạt tính khi vào trong cơ thể không cần phải qua quá trình chuyển hóa mới có hoạt tính như một số thuốc ức chế enzym chuyển khác. Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 25%. Đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khoảng 7 giờ và duy trì tác dụng khoảng 24 giờ. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi. Nửa đời thải trừ sau khi uống nhiều liều ở người bệnh có chức năng thận bình thường là 12 giờ và tăng lên khi thận bị suy. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

5**. Chỉ định**

Điều trị tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc chẹn alpha hoặc chẹn kênh calci.

Điều trị suy tim: Dùng kết hợp lisinopril với các glycosid tim và các thuốc lợi tiểu để điều trị suy tim sung huyết cho người bệnh đã dùng glycosid tim hoặc thuốc lợi tiểu đơn thuần mà không đỡ. Nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định: Dùng phối hợp lisinopril với các thuốc làm tan huyết khối, aspirin, và/hoặc các thuốc chẹn beta để cải thiện thời gian sống ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp có huyết động ổn định. Nên dùng lisinopril ngay trong vòng 24 giờ sau cơn nhồi máu cơ tim xảy ra.

Điều trị bệnh thận do đái tháo đường.

6**. Chống chỉ định**

Không dùng lisinopril cho người bệnh bị hẹp van động mạch chủ, hoặc bệnh cơ tim thể tắc nghẽn, hẹp động mạch thận hai bên hoặc ở một thận đơn độc và người bệnh quá mẫn với các thuốc ức chế men chuyển. Suy thận khi creatinin máu ≥ 250 mmol/l hoặc kali huyết ≥ 5mmol/l.

Không dùng cho phụ nữ có thai.

7. **Thận trọng**

Người có bệnh thận từ trước hoặc dùng liều cao cần phải theo dõi protein niệu. Xét nghiệm đều đặn số lượng bạch cầu là cần thiết đối với người bị bệnh colagen mạch hoặc người dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Người bị suy tim hoặc người có nhiều khả năng mất muối và nước (thí dụ dùng thuốc cùng với thuốc lợi tiểu hoặc cùng với thẩm tách) có thể bị hạ huyết áp triệu chứng trong giai đoạn đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển. Có thể giảm thiểu triệu chứng này bằng cách cho liều khởi đầu thấp, và nên cho lúc đi ngủ.

Vì nồng độ kali huyết có thể tăng trong khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển, nên cần phải thận trọng khi dùng các thuốc lợi tiểu giữ kali, hoặc khi bổ sung thêm kali.

8**. Thời kỳ mang thai**

Các thuốc ức chế enzym chuyển có nguy cơ cao gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh nếu trong thời kỳ mang thai, nhất là trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, bà mẹ dùng thuốc này. Vì vậy không dùng lisinopril cho người mang thai, nếu đang dùng thuốc mà phát hiện có thai thì cũng phải ngừng thuốc ngay.

9**. Thời kỳ cho con bú**

Trên chuột, thuốc phân bố trong sữa, trên người hiện chưa xác định được thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không, không nên dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

10. **Tác dụng không mong muốn (ADR**)

*Thường gặp, ADR > 1/100*

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

Hô hấp: Ho khan và kéo dài.

*Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100*

Tiêu hóa: Buồn nôn, mất vị giác, ỉa chảy.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Da: Ban da, rát sần, mày đay có thể ngứa hoặc không.

Khác: Mệt mỏi, protein niệu, sốt hoặc đau khớp.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1 000*

Mạch: Phù mạch.

Chất điện giải: Tăng kali huyết.

Thần kinh: Lú lẫn, kích động, cảm giác tê bì hoặc như kim châm ở môi, tay và chân.

Hô hấp: Thở ngắn, khó thở, đau ngực, viêm đường hô hấp trên.

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

Gan: Độc với gan, vàng da, ứ mật, hoại tử gan và tổn thương tế bào gan.

Tụy: Viêm tụy.

11. **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Ho (chiếm tỉ lệ 5 – 20% người bệnh): Thường gặp trong tuần đầu điều trị, kéo dài suốt thời gian điều trị, đôi khi phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn này có thể do thuốc gián tiếp gây tích lũy bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin ở phổi; sẽ mất trong vòng vài ngày sau khi ngừng lisinopril.

Phù mạch (chiếm tỉ lệ 0,1 – 0,2% người bệnh): Biểu hiện là người bệnh nhanh chóng bị sưng phồng mũi, miệng, họng, môi, thanh quản, thanh môn và phù lưỡi; tác dụng không mong muốn này thường không liên quan tới liều dùng và gần như luôn luôn xảy ra trong tuần đầu điều trị, thường là trong vài giờ đầu sau khi bắt đầu dùng thuốc. Phù mạch có thể dẫn tới tắc nghẽn đường hô hấp, suy hô hấp, thậm chí gây tử vong. Mặc dù cơ chế tác dụng chưa biết rõ nhưng có thể do tích luỹ bradykinin, chất P và/hoặc prostaglandin, do cảm ứng tự kháng thể đặc hiệu của mô hoặc do ức chế yếu tố bất hoạt bổ thể 1- esterase. Khi thấy các triệu chứng phù mạch xảy ra phải ngừng lisinopril ngay lập tức, tác dụng không mong muốn này sẽ mất dần sau vài giờ. Trường hợp cấp cứu phải dùng adrenalin, thuốc kháng histamin, và/hoặc corticoid để điều trị.

Đau ngực thường kèm với hạ huyết áp nặng.

Hạ huyết áp: Thường xảy ra khi dùng liều đầu tiên ở người bệnh có tăng hoạt tính renin huyết tương. Cần phải thận trọng về tác dụng này ở người bệnh ăn ít muối, người bệnh đang điều trị phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp và người bệnh bị suy tim sung huyết. Ở những người bệnh này nên khởi đầu điều trị với liều rất thấp hoặc tăng ăn muối và ngừng thuốc lợi tiểu 2 – 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị.

Tăng kali huyết: Lisinopril gây tăng kali huyết ở người bệnh suy thận, người bệnh dùng thuốc lợi tiểu giữ kali, dùng các chất bổ sung kali, dùng thuốc chẹn beta hoặc dùng các thuốc chống viêm không steroid.

Protein niệu thường xảy ra với người bệnh suy thận.

Ban da (rát sần, mày đay): Thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc trường hợp nặng thì nên dùng một thuốc kháng histamin.

Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt thường gặp ở người bệnh suy thận hoặc bệnh colagen mạch. Giảm bạch cầu trung tính dường như liên quan đến liều dùng và có thể bắt đầu xuất hiện trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

12. **Liều lượng và cách dùng**

Lisinopril là thuốc ức chế enzym chuyển có tác dụng kéo dài, vì vậy thuốc được dùng đường uống và ngày dùng 1 lần.

*Người lớn:*

*Điều trị tăng huyết áp:*

Liều khởi đầu: 5 – 10 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Liều duy trì: 20 – 40 mg/ngày.

*Làm thuốc giãn mạch, điều trị suy tim sung huyết:*

Liều khởi đầu: 2,5 – 5 mg/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Liều duy trì: 10 – 20 mg/ngày.

*Nhồi máu cơ tim:*Dùng cùng với thuốc tan huyết khối, aspirin liều thấp và thuốc chẹn beta.

Liều khởi đầu: Dùng 5 mg trong vòng 24 giờ sau khi các triệu chứng của nhồi máu cơ tim xảy ra, tiếp theo sau 24 và 48 giờ dùng liều tương ứng 5 mg và 10 mg.

Liều duy trì 10 mg/ngày, điều trị liên tục trong 6 tuần; nếu có suy cơ tim thì đợt điều trị kéo dài trên 6 tuần.

*Điều trị tăng huyết áp ở người đái tháo đường typ 2:*10 mg/ngày, nếu cần thiết tăng đến 20 mg/ngày để đạt tới huyết áp tối thiểu khi ngồi dưới 90 mmHg.

*Trẻ em 6 tuổi trở lên:*

*Hạ huyết áp:*70 microgam/kg/ngày, tổng liều tối đa 5 mg/ngày. *Suy tim: Trẻ em 12 – 18 tuổi:*2,5 mg/ngày, nếu cần tăng liều sau mỗi hai tuần thêm không quá 10 mg, liều tối đa 35 mg/ngày.

*Điều trị tăng huyết áp kèm suy thận:*

Nếu độ thanh thải creatinin từ 10 – 30 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 – 5 mg/lần/ngày. Nếu độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, dùng liều khởi đầu 2,5 mg/lần/ngày. Sau đó điều chỉnh liều dựa vào sự dung nạp thuốc và đáp ứng huyết áp của từng người bệnh, nhưng tối đa không quá 40 mg/lần/ngày.

*Điều trị suy tim, có giảm natri huyết*:

Nồng độ natri huyết thanh < 130 mEq/lít), hoặc độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc creatinin huyết thanh > 3 mg/dl, liều ban đầu phải giảm xuống 2,5 mg. Sau liều đầu tiên, phải theo dõi người bệnh trong 6 – 8 giờ cho tới khi huyết áp ổn định.

*Điều trị nhồi máu cơ tim và suy thận:*(nồng độ creatinin huyết thanh > 2 mg/dl), nên dùng lisinopril khởi đầu thận trọng (việc điều chỉnh liều ở người bệnh nhồi máu cơ tim và suy thận nặng chưa được lượng giá). Nếu suy thận (nồng độ creatinin huyết thanh > 3 mg/dl) hoặc nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng 100% so với bình thường trong khi điều trị thì phải ngừng lisinopril.

Nếu chế độ điều trị cần phải phối hợp với thuốc lợi tiểu ở người bệnh suy thận nặng thì nên dùng thuốc lợi tiểu quai như furosemid sẽ tốt hơn lợi tiểu thiazid.

13. **Tương tác thuốc**

 Các thuốc giống giao cảm và chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của lisinopril. Ciclosporin, thuốc lợi tiểu giữ kali và các thuốc bổ sung kali có thể gây nặng thêm tăng kali huyết do lisinopril.

Lisinopril có thể làm tăng nồng độ và độc tính của lithi và digoxin khi dùng đồng thời.

Estrogen gây ứ dịch có thể làm tăng huyết áp. Các thuốc lợi tiểu làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Có thể gây dương tính giả xét nghiệm tìm aceton trong nước tiểu bằng thuốc thử nitropruside.

14. **Độ ổn định và bảo quản**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 40 oC, tốt nhất là từ 15 – 30 oC, trong bao gói kín.

15. **Quá liều và xử trí**

Biểu hiện quá liều có thể là giảm huyết áp. Cách điều trị là truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Có thể loại bỏ lisinopril bằng thẩm tách máu.

2. **ENTACRON 25**

**1. Thành phần:-** Spironolacton: 25mg

2**. Loại thuốc**: Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron

3. **Dạng thuốc và hàm lượng**: Viên nén 25 mg

4. **Dược lý và cơ chế tác dụng:**

 Spironolacton là một steroid có cấu trúc giống aldosteron (hormon tuyến thượng thận). Thuốc là chất đối kháng thụ thể mineralocorticoid không chọn lọc (aldosteron) và cũng là một chất đối kháng thụ thể androgen và progesteron. Spironolacton có tác dụng giữ magnesi và kali, natri-niệu, lợi tiểu và làm hạ huyết áp do ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, cơ tim và hệ mạch.

 Tác dụng tại thận: Spironolacton ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron trên ống lượn xa, do đó làm tăng bài tiết natri clorid và nước, làm giảm bài tiết các ion kali, phosphat, magnesi, amoni (NH4 +) và H+. Spironolacton là một thuốc lợi tiểu giữ kali chỉ có tác dụng lợi tiểu khi có aldosteron, tác dụng lợi tiểu mạnh nhất ở người bệnh có tăng aldosteron. Điều trị spironolacton kéo dài có thể làm tăng tiết aldosteron, nhưng các báo cáo vẫn còn trái ngược nhau. Spironolacton bắt đầu tác dụng tương đối chậm, cần phải 2 hoặc 3 ngày mới đạt tác dụng tối đa và thuốc giảm tác dụng chậm trong 2 – 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Vì vậy không dùng spironolacton khi cần gây bài niệu nhanh. Vì đa số natri được tái hấp thu ở ống lượn gần, spironolacton tương đối không có tác dụng khi dùng đơn độc và để có tác dụng tối đa, cần phối hợp với một thuốc lợi tiểu chẹn tái hấp thu ở ống lượn gần như thiazid hoặc lợi tiểu quai. Sự tăng bài tiết magnesi và kali của các thuốc lợi tiểu thiazid và lợi tiểu quai (furosemid) sẽ bị giảm khi dùng đồng thời với spironolacton. Tác dụng lợi tiểu được tăng cường khi dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường, spironolacton không gây tăng cholesterol và glucose huyết, như đã xảy ra khi dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Spironolacton là chất phụ trợ có ích trong điều trị thiazid khi lợi tiểu không đủ hoặc cần thiết phải giảm bài tiết kali. Khi dùng phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid trong điều trị phù do xơ gan nên dùng spironolacton trong 2 – 3 ngày trước khi điều trị lợi tiểu thiazid nhằm ngăn chặn mất kali và gây hôn mê gan.

Spironolacton và các chất chuyển hóa chính của nó (7 alpha- thiomethyl-spironolacton và canrenon) đều có tác dụng kháng mineralocorticoid.

Tác dụng trên tim mạch: Spironolacton làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương, tác dụng hạ huyết áp tối đa đạt được sau 2 tuần điều trị. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp chưa biết chính xác nhưng có thể thuốc ngăn cản tác dụng của aldosteron trên cơ trơn các tiểu động mạch hoặc làm thay đổi chênh áp natri trong và ngoài tế bào. Spironolacton có tác dụng bảo vệ tim khi dùng cho người bị suy tim mạn tính (CHF), cơ chế chính xác chưa rõ, có thể do thuốc ức chế cạnh tranh các tác dụng dược lý của aldosteron lên cơ tim hơn là tác dụng lợi tiểu. Spironolacton giúp người bệnh bị CHF làm cơ tim tăng hấp thu norepinephrin và ngăn cản xơ hóa cơ tim, giữ natri và bài tiết magnesi, kali, có thể còn khôi phục lại tính nhạy cảm của thụ thể cảm áp.

Thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin ức chế sự tạo thành aldosteron bằng loại bỏ hệ thống renin-angiotensin-aldosteron nhưng có thể nồng độ aldosteron huyết tương không giảm trong khi điều trị với liều thông thường và có thể trở lại như trước khi điều trị. Cho thêm spironolacton vào liệu pháp thuốc ức chế chuyển đổi angiotensin làm tăng tác dụng loại bỏ aldosteron nhưng có chống chỉ định vì có tiềm năng gây tăng kali huyết nghiêm trọng. Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Mỹ và Châu Âu, hiện nay chống chỉ định phối hợp kháng aldosteron với thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin vì gây tăng tỷ lệ bệnh thận và rối loạn điện giải trong điều trị suy tim mạn tính.

Vì spironolacton là chất đối kháng cạnh tranh với aldosteron, liều dùng cần thiết được điều chỉnh theo đáp ứng điều trị. Spironolacton được dùng trong trường hợp tăng aldosteron tiên phát hiếm gặp; tăng aldosteron thứ phát xảy ra trong phù thứ phát do xơ gan, hội chứng thận hư và suy tim sung huyết kéo dài và sau khi điều trị với thuốc lợi tiểu thông thường. Spironolacton có thể có ích đối với những bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh gút hoặc đái tháo đường vì các bệnh này có thể bị nặng lên nếu điều trị bằng thiazid.

Tác dụng kháng androgen: Spironolacton có tác dụng kháng androgen ở cả nam và nữ theo cơ chế phức tạp và liên quan tới nhiều tác dụng của thuốc. Spironolacton làm giảm sinh tổng hợp testosteron bằng cách ức chế hoạt tính của steroid 17α – mono oxydase (17α-hydroxylase), ức chế cạnh tranh với dihydrotestosteron gắn vào protein thụ thể bào chất, như vậy làm giảm tác dụng androgen ở các mô đích. Thuốc cũng gây tăng nồng độ estradiol huyết tương nên góp phần vào tác dụng kháng androgen của thuốc, tuy không thường xuyên. Vì thế, spironolacton còn được sử dụng để điều trị bệnh rậm lông ở những phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang hay rậm lông vô căn. Trong điều trị bệnh rậm lông, spironolacton thể hiện tác dụng bằng cách ngăn cản buồng trứng tiết androgen và ngăn cản hoạt động androgen ngoại vi.

*Dược động học*

Spironolacton được hấp thu qua đường tiêu hóa tùy theo chế phẩm, đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 1 giờ, nhưng vẫn còn với nồng độ có thể đo được ít nhất 8 giờ sau khi uống 1 liều. Thức ăn làm tăng hấp thu thuốc nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Sinh khả dụng tương đối trên 90% so với sinh khả dụng của dung dịch spironolacton trong polyetylen glycol 400, dạng hấp thu tốt nhất. Trên 90% spironolacton liên kết với protein huyết tương. Spironolacton chuyển hóa mạnh và nhanh thành vài chất chuyển hóa bao gồm canrenon và 7α-thiomethylspironolacton, cả hai đều có hoạt tính dược lý nhưng kém nhiều so với thuốc mẹ. Trước đây, canrenon được coi là chất chuyển hóa chính nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy 7α-thiomethylspironolacton mới là chất chuyển hóa chính, ít nhất sau khi dùng liều đơn của thuốc. Sau khi uống một liều đơn ở người khỏe mạnh, nửa đời của spironolacton trung bình 1,3 – 2 giờ, nửa đời của 7α-thiomethylspironolacton trung bình 2,8 giờ, của canrenon 13 – 24 giờ. Spironolacton và các chất chuyển hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu, một phần qua mật và thải theo phân. Spironolacton hoặc chất chuyển hóa của nó có thể qua hàng rào nhau thai, canrenon phân bố vào sữa nhưng với lượng rất nhỏ.

5**. Chỉ định**

Phù do tăng quá mức aldosteron (như phù vô căn, phù do xơ gan, hội chứng thận hư, suy tim sung huyết). Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác.

Tăng huyết áp: Thường phối hợp với các thuốc lợi tiểu khác hoặc thuốc chống tăng huyết áp. Tác dụng kém nếu dùng đơn độc.

Suy tim sung huyết: Dùng liều thấp, phối hợp với một thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin.

Tăng aldosteron tiên phát: Điều trị ngắn trước phẫu thuật tăng aldosteron tiên phát hoặc điều trị duy trì lâu dài người bị adenoma tuyến thượng thận tiết aldosteron ít nhưng không phẫu thuật hoặc tăng aldosteron vô căn (tăng sản tuyến thượng thận).

Dậy thì sớm: Phối hợp với testolacton trong điều trị một số thể dậy thì sớm không phụ thuộc GnRH (dậy thì sớm có tính gia đình ở nam).

Chỉ định khác: Chứng rậm lông ở phụ nữ bị hội chứng đa u nang hoặc rậm lông vô căn.

6. **Chống chỉ định**

Suy thận cấp, suy thận nặng, vô niệu, tăng kali huyết, giảm natri huyết, bệnh Addison’s, mẫn cảm với spironolacton.

7. **Thận trọng**

Tình trạng có nguy cơ tăng kali huyết như khi suy giảm chức năng thận, chức năng gan, người cao tuổi, người đái tháo đường và khi phối hợp với các thuốc lợi tiểu thông thường khác. Toan chuyển hóa do tăng clor máu có thể hồi phục (thường đi kèm với tăng kali huyết) có thể xảy ra trong xơ gan mất bù dù chức năng thận bình thường. Nên định kỳ kiểm tra chất điện giải và nitrogen của urê huyết. Kiểm soát chặt nồng độ kali huyết đối với những bệnh nhân điều trị suy tim, tránh dùng các chế phẩm có kali hoặc các thuốc có thể làm tăng kali huyết.

Các thuốc lợi tiểu nói chung chống chỉ định ở người mang thai, trừ khi bị bệnh tim, vì thuốc không phòng được và cũng không chữa được phù do nhiễm độc thai nghén và thuốc còn làm giảm tưới máu cho nhau thai.

Spironolacton được xem là không an toàn cho những bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Một số nhà lâm sàng coi là chống chỉ định dùng spironolacton khi nồng độ creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê huyết cao hơn gấp hai lần bình thường.

8. **Thời kỳ mang thai**

Spironolacton có thể dùng cho người mang thai khi bị bệnh tim.

9. **Thời kỳ cho con bú**

Spironolacton có thể sử dụng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

10**. Tác dụng không mong muốn (ADR)**

 Các phản ứng không liên quan đến liều dùng trong ngày và thời gian điều trị. Nguy cơ phản ứng có hại thấp khi dùng liều thấp hơn 100 mg. Thông thường nhất là to vú đàn ông do tăng nồng độ prolactin nhưng thường hồi phục sau điều trị. Tăng kali huyết luôn phải được xem xét ở những người giảm chức năng thận. Nguy cơ này thấp khi dùng liều dưới 100 mg/ngày ở người có chức năng thận bình thường, với điều kiện không dùng thêm kali và phải kiểm soát việc nhận kali qua ăn uống không theo chế độ.

*Thường gặp, ADR >1/100*

Toàn thân: Mệt mỏi, nhức đầu, ngủ gà, lú lẫn.

Nội tiết: Tăng prolactin, to vú đàn ông, chảy sữa nhiều, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, chảy máu sau mãn kinh, liệt dương, rậm lông.

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

*Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100*

Da: Ban đỏ, ngoại ban, mày đay, hội chứng Stevens-Johnson.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh: Chuột rút/co thắt cơ, dị cảm, mất điều hòa vận động.

Sinh dục tiết niệu: Tăng creatinin huyết thanh, suy thận cấp, tăng nitơ urê huyết (BUN), đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận từ trước.

*Hiếm gặp, ADR <1/1 000*

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

11. **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Giảm natri huyết thường biểu hiện: Khô miệng, khát nước, mệt mỏi, buồn ngủ. Điều này phải được xem xét thận trọng, đặc biệt khi dùng phối hợp với các loại thuốc lợi tiểu khác. Hạ natri huyết xảy ra thường xuyên nhất ở những bệnh nhân xơ gan tiến triển và có thể ngăn ngừa bằng cách hạn chế uống nước. Cần phải điều chỉnh liều lượng và kiểm tra định kỳ điện giải đồ. Khi phối hợp với một thuốc lợi tiểu thiazid để điều trị phù do xơ gan, cần cho spironolacton 2 – 3 ngày trước khi dùng thiazid để ngăn thiếu hụt kali và gây hôn mê gan.

12**. Liều lượng và cách dùng**

***Cách dùng:***

Nên uống thuốc với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày và tăng hấp thu. Đối với trẻ em, có thể nghiền nhỏ viên thuốc, pha với siro hoa quả để uống. Tránh dùng các chế phẩm chứa nhiều kali (như muối thay thế, thực phẩm ít muối, chuối, các loại hạt). Thuốc thường được khuyến cáo dùng làm 3 – 4 lần/ngày nhưng gần đây có thể cho dùng 1 hoặc 2 lần/ngày.

***Liều lượng:***

*Người lớn:*

Phù: Liều ban đầu thông thường: 100 mg/ngày uống 1 lần hoặc chia thành liều nhỏ. Liều dao động từ 25 – 200 mg/ngày. Nếu dùng đơn độc, cho liều ban đầu ít nhất 5 ngày. Nếu đáp ứng tốt, liều có thể được điều chỉnh để đạt được liều tối ưu hoặc liều duy trì. Nếu sau 5 ngày điều trị đáp ứng không tốt, thêm một lợi niệu thiazid hoặc lợi niệu quai. Liều spironolacton không được điều chỉnh khi phối hợp với lợi tiểu khác.

Suy tim sung huyết: Cho bệnh nhân đang dùng một thuốc ức chế ACE và một thuốc lợi tiểu quai kèm hoặc không kèm glycosid tim, liều ban đầu của spironolacton là 12,5 – 25 mg/ngày. Liều có thể tăng tới 50 mg/ngày sau 8 tuần điều trị ở những bệnh nhân có biểu hiện suy tim tiến triển và không có tăng kali huyết (nồng độ kali huyết 5,0 mEq/lit). Khi xảy ra tăng kali huyết, liều spironolacton giảm xuống 25 mg, cho cách nhật, thậm chí có thể ngừng thuốc. Tăng huyết áp:

Đơn trị liệu: Liều ban đầu uống 25 – 50 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, dùng ít nhất 2 tuần; liều duy trì điều chỉnh theo từng người bệnh. Nhưng hiện nay ít được dùng để điều trị tăng huyết áp. Liệu pháp phối hợp: Khi phối hợp spironolacton với hydroclorothiazid, cần điều chỉnh liều của mỗi thuốc riêng biệt, không nên dùng ngay các dạng chế phẩm kết hợp có sẵn.

Tăng aldosteron tiên phát:

Chẩn đoán: 400 mg spironolacton/ngày, dùng trong 4 ngày. Nếu nồng độ kali huyết tăng trong thời gian spironolacton nhưng giảm khi ngừng thuốc, có thể coi là có tăng aldosteron tiên phát.

Sau khi đã được chẩn đoán: Spironolacton 100 – 400 mg/ngày, chia 2 – 4 lần, điều trị ngắn ngày trước khi phẫu thuật.

Nếu người bệnh không phẫu thuật: Liều ban đầu 400 mg/ngày, liều duy trì 100 – 300 mg/ngày. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả nếu điều trị duy trì trong thời gian dài.

Giảm kali huyết (do điều trị thuốc lợi tiểu hoặc khi bổ sung kali không đủ): Dùng liều 25 – 100 mg/ngày.

Chỉ định khác: Rậm lông ở phụ nữ mắc hội chứng buồng trứng đa nang: 50 – 200 mg/ngày. Bệnh thường đỡ sau 2 tháng, tối đa 6 tháng và được duy trì tới ít nhất 16 tháng nếu tiếp tục điều trị.

*Trẻ em:*

Lợi tiểu khi phù trong suy tim, cổ trướng do xơ gan hoặc chống tăng huyết áp:

Trẻ sơ sinh: Uống 1 – 2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần. Từ 1 tháng đến 12 tuổi: Uống 1 – 3 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần;

Từ 12 – 18 tuổi: 50 – 100 mg, ngày 50 – 100 mg/ngày dùng 1 lần hoặc chia 2 lần.

Liều được điều chỉnh sau 5 ngày.

*Người cao tuổi*: Liều ban đầu 12,5 – 50 mg/ngày uống 1 – 2 lần; khi cần, có thể tăng dần lên đến 25 – 50 mg mỗi 5 ngày; điều chỉnh liều trong suy thận.

13. **Tương tác thuốc**

Sử dụng đồng thời spironolacton với các chất ức chế enzym chuyển (ACE – 1) hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có thể dẫn tới “tăng kali huyết” nặng, đe dọa tính mạng, đặc biệt ở người bị suy thận.

Tác dụng chống đông của coumarin, hay dẫn chất indandion hay heparin bị giảm khi dùng cùng với spironolacton.

Các thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của spironolacton. Dùng đồng thời spironolacton với các thuốc chống viêm không steroid hoặc ciclosporin, làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

Sử dụng đồng thời lithi và spironolacton có thể dẫn đến ngộ độc lithi, do giảm độ thanh thải.

Sử dụng đồng thời các thuốc có chứa kali hoặc thuốc lợi tiểu giữ kali khác với spironolacton làm tăng kali huyết.

Nửa đời sinh học của digoxin và các glycosid tim có thể tăng, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính của glycosid tim khi dùng đồng thời với spironolacton, vì vậy, nếu phải dùng đồng thời, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận và việc duy trì, liều lượng glycosid tim cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Cũng như các thuốc lợi tiểu khác, spironolacton có thể làm giảm khả năng chống loét của carbenoxolon.

Spironolacton có thể làm giảm tác dụng của các chất chủ vận alpha/beta, quinidin.

Tránh dùng đồng thời spironolacton với tacrolimus vì làm tăng tác dụng của tacrolimus.

Ethanol tương tác với spironolacton làm tăng nguy cơ giảm huyết áp thế đứng.

Tránh dùng với cam thảo tự nhiên (do hoạt tính mineralocorticoid).

14. **Độ ổn định và bảo quản**

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 – 30 oC trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch uống được điều chế bằng cách nghiền nhỏ viên nén rồi thêm siro hoa quả có thể ổn định trong vòng 1 tháng ở nhiệt độ 2 – 8 oC.

15. **Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:*Lo lắng, lẫn lộn, yếu cơ, khó thở. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

*Xử trí:*Rửa dạ dày, gây nôn, dùng than hoạt. Kiểm tra cân bằng điện giải và chức năng thận.

Điều trị triêu chứng và hỗ trợ. Nếu tăng kali huyết có thay đổi điện tâm đồ: Tiêm tĩnh mạch natri bicarbonat, calci clorid và/hoặc uống hay truyền glucose với một chế phẩm insulin tác dụng nhanh để giảm nồng độ kali huyết; cho uống nhựa trao đổi ion (natri polystyren sulfonat – biệt dược Kayexalate. ) để thu giữ các ion kali, làm giảm nồng độ kali máu. Bệnh nhân bị tăng kali huyết liên tục, có thể cần thẩm tách.

3**. MEZAMAZOL 5MG**

1. **Thành phần**: Thiamazole 5mg

2**. Loại thuốc**

Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol

3. **Dạng thuốc và hàm lượng:** Viên nén: 5 mg

4. **Dược lý và cơ chế tác dụng**

 Thiamazol là một thuốc kháng giáp tổng hợp, dẫn chất thioimidazol có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp bằng cách làm thay đổi phản ứng kết hợp iodid đã được oxy hóa vào gốc tyrosin của phân tử thyroglobulin và phản ứng cặp đôi phân tử iodotyrosin thành iodothyronin. Ngoài ra, thiamazol còn ức chế enzym peroxydase của tuyến giáp dẫn đến ngăn cản sự oxy hóa iodid và iodtyrosin thành dạng có hoạt tính. Thiamazol không ức chế tác dụng của hormon tuyến giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon tuyến giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon tuyến giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, thiamazol không có tác dụng trong điều trị nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon tuyến giáp.

Trong trường hợp tuyến giáp đã có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ trong chẩn đoán) cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thiamazol.

Thiamazol không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng thiamazol liều quá cao và thời gian dùng quá dài dễ gây thiểu năng giáp. Nồng độ hormon tuyến giáp giảm làm cho tuyến yên tăng tiết TSH (thyreo-stimulating hormone). TSH kích thích lại sự phát triển tuyến giáp, có thể gây ra bướu giáp. Để tránh hiện tượng này, khi chức năng tuyến giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sự sản xuất hormon tuyến giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon tuyến giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH. Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), thiamazol không ức chế sự khử iod ở ngoại vi của thyroxin thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong điều trị cơn nhiễm độc giáp, propylthiouracil thường được ưa dùng hơn.

Tính theo trọng lượng, thiamazol mạnh hơn benzylthiouracil và propylthiouracil (gấp 10 lần). Trong một nghiên cứu, nồng độ thyroxin và triiodothyronin trong máu giảm có ý nghĩa sau 5 ngày dùng thiamazol 40 mg mỗi ngày. Tác dụng tối đa đạt được sau 4 – 7 tuần.

Dược động học

Thiamazol hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nếu uống cùng với thức ăn, không tiên đoán được hấp thu. Sinh khả dụng đạt 93%. Đặt trực tràng, thuốc hấp thu như khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Cho người khỏe mạnh uống 60 mg thiamazol, nồng độ đỉnh đạt được là 1,18 microgam/ml.

Thiamazol tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố 0,6 lít/kg. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazol qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ. Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan. Chưa phát hiện được các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Nửa đời thải trừ của thiamazol khoảng 3 – 6 giờ. Khi suy gan, nửa đời thải trừ có thể kéo dài. Thuốc được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hoá, chỉ có dưới 10% ở dạng thuốc không biến đổi.

5. **Chỉ định**

Điều trị triệu chứng nhiễm độc giáp (kể cả bệnh Graves-Basedow). Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp để đề phòng cơn nhiễm độc giáp có thể xảy ra.

Điều trị bổ trợ trước và trong khi điều trị iod phóng xạ (131I ). Điều trị cơn nhiễm độc giáp (nhưng propylthiouracil thường được chỉ định hơn) trước khi dùng muối iod. Thường dùng đồng thời với một thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol, đặc biệt khi có các triệu chứng tim mạch (ví dụ nhịp tim nhanh).

6. **Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.

Suy gan nặng.

Người đang có các bệnh nặng về máu (suy tủy, mất bạch cầu hạt). Phụ nữ đang cho con bú.

**Thận trọng**

Phải có bác sĩ chuyên khoa chỉ định điều trị. Trong quá trình điều trị, đặc biệt trong những tháng đầu, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng: Viêm họng, phát ban trên da, sốt, rét run, đau đầu hoặc mệt mỏi toàn thân cần theo dõi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu vì có thể xảy ra thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên. Xét nghiệm này cần được thực hiện trước khi điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị. Khi xuất hiện thoái hóa bạch cầu hạt, suy tủy, sốt, viêm da tróc vảy, suy giảm chức năng gan, cần phải ngừng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng cho bệnh nhân.

Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

7. **Thời kỳ mang thai**

Thiamazol đi qua nhau thai, nên có thể gây hại cho thai nhi (bướu cổ, giảm năng giáp, một số dị tật bẩm sinh), nhưng nguy cơ thực sự thường thấp, đặc biệt khi dùng liều thấp.

Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ giữa điều trị và không điều trị. Trong trường hợp phải điều trị, propylthiouracil thường được chọn dùng hơn, vì thuốc qua nhau thai ít hơn thiamazol. Khi dùng thiamazol, phải dùng liều thấp nhất có hiệu lực để duy trì chức năng giáp của người mẹ ở mức cao trong giới hạn bình thường của người mang thai bình thường, đặc biệt trong 3 tháng cuối thai kỳ. Giảm năng giáp và bướu cổ ở thai nhi thường xảy ra khi dùng thuốc kháng giáp tới gần ngày sinh, vì tuyến giáp thai nhi chưa sản xuất hormon giáp cho tới tuần thứ 11 hoặc 12 thai kỳ. Tăng năng giáp có thể giảm ở người mẹ khi thai tiến triển, nên ở một số người có thể giảm liều thiamazol, có khi ngừng điều trị trong 2 – 3 tuần trước khi đẻ.

Hormon giáp qua nhau thai rất ít, nên ít có khả năng bảo vệ cho thai nhi. Không nên dùng các hormon giáp trong khi mang thai, vì thuốc có thể che lấp các dấu hiệu thoái lui của cường giáp, và tránh được tăng liều thiamazol một cách vô ích, gây thêm tác hại cho mẹ và thai nhi.

8. **Thời kỳ cho con bú**

Thiamazol vào được sữa mẹ, gây tai biến cho trẻ. Nồng độ thuốc trong huyết tương và sữa mẹ gần bằng nhau; vì vậy, không cho con bú khi mẹ dùng thiamazol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng, đa số các trường hợp là mất bạch cầu hạt, thường xảy ra trong 4 – 8 tuần đầu tiên và hiếm xảy ra sau 4 tháng điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu thường nhẹ ở 12% người lớn và 25% trẻ em. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm3.

Da: Ban da, ngứa, rụng tóc (3 – 5%).

Toàn thân: Nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Mất bạch cầu hạt (0,4%) biểu hiện là sốt nặng, ớn lạnh, viêm họng hoặc nhiễm khuẩn khác, ho, đau miệng, giọng khàn. Thường xảy ra nhiều hơn nếu là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg/ngày trở lên.

Tim mạch: Viêm mạch, nhịp tim nhanh.

Cơ khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Thần kinh ngoại vi: Viêm dây thần kinh ngoại biên.

Tiêu hóa: Mất vị giác, buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Suy tủy, mất bạch cầu hạt; giảm tiểu cầu, giảm prothrombin huyết, biểu hiện bằng xuất huyết, bầm tím da, phân đen, có máu trong nước tiểu hoặc phân, các chấm đỏ trên da.

Gan: Vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan.

Thận: Viêm thận.

Phổi: Viêm phổi kẽ.

Chuyển hóa: Dùng lâu có thể sinh ra giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

9. **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Phát ban, ngứa, thường ở dạng dát sần, thường mất đi trong quá trình điều trị, hoặc ngừng thuốc nếu thấy phát ban nặng.

Khi người bệnh thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tủy, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Nếu thấy các dấu hiệu độc với gan như vàng da ứ mật, hoại tử gan, phải ngừng thuốc. Tuy rất hiếm, nhưng đã thấy có trường hợp tử vong. Vàng da có thể kéo dài trên 10 tuần sau khi ngừng thiamazol. Trong trường hợp các triệu chứng về tim mạch của nhiễm độc giáp nổi trội, đặc biệt là nhịp tim nhanh, cần phối hợp dùng thuốc chẹn beta như propranolol, atenolol.

10. **Liều lượng và cách dùng**

 Cách dùng:

Thuốc không chữa khỏi nguyên nhân gây cường giáp. Tùy theo mức độ nặng của bệnh cường giáp mà chọn liều dùng thích hợp. Đối với người lớn, liều uống hàng ngày 15 – 60 mg, được chia đều làm 3 lần, mỗi lần cách nhau 8 giờ. Thuốc có thể uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần, hiệu quả có thể kém, nhưng ở một số người, tác dụng phụ ít hơn và người bệnh dễ chấp nhận hơn.

Phải ngừng thiamazol 2 – 4 ngày trước khi dùng liệu pháp iod phóng xạ để tránh ảnh hưởng đến liệu pháp này. Nếu cần có thể tiếp tục cho lại thiamazol 3 – 7 ngày sau, cho tới khi liệu pháp iod phóng xạ phát huy tác dụng.

Thời gian dùng thuốc để đạt được bệnh thoái lui phải lâu dài, thường dao động từ 6 tháng đến 1 – 2 năm.

11**. Liều lượng:**

Người lớn và thiếu niên:

Cường giáp:

Liều ban đầu: Cường giáp nhẹ: Uống ngày 15 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp vừa: Uống ngày 30 – 40 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Cường giáp nặng: Uống ngày 60 mg, chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

Liều duy trì: Uống ngày 5 – 15 mg, chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ. Triệu chứng cường giáp thường đỡ trong vòng 1 – 3 tuần và hết trong vòng 1 – 2 tháng khi dùng liều ban đầu. Khi đã đạt được tình trạng bình giáp, giảm liều dần tới liều duy trì (ngày 5 – 15 mg).

Do nguy cơ cao bị mất bạch cầu hạt với liều lớn 40 mg mỗi ngày, nên dùng liều thấp hơn 30 mg/ngày mỗi khi có thể.

Cơn nhiễm độc giáp: Uống 15 – 20 mg, cứ 4 giờ một lần trong ngày đầu, kèm theo các biện pháp điều trị khác. Liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em:

Cường giáp: Liều ban đầu: Uống ngày 0,4 mg/kg (400 microgam/ kg), chia đều làm 3 lần.

Liều duy trì: Uống ngày 0,2 mg/kg (200 microgam/kg) chia đều làm 3 lần, cách nhau 8 giờ.

12. **Tương tác thuốc**

Với aminophylin, oxtriphylin hoặc theophylin: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng. Dùng thiamazol, nếu tuyến giáp trở về bình thường, cần giảm liều các thuốc này.

Với amiodaron, iodoglycerol, iod hoặc kali iodid: Các thuốc có iod làm giảm đáp ứng của cơ thể với thiamazol, vì vậy, phải dùng liều thiamazol tăng (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Thiamazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên tác dụng của các thuốc chống đông uống tăng lên. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Với thuốc chẹn beta, glycosid tim: Cường giáp làm tăng chuyển hóa và thải trừ thuốc chẹn beta hoặc glycosid tim, cần giảm liều các thuốc này khi tuyến giáp người bệnh trở về bình thường do dùng thiamazol.

Với muối iod phóng xạ 131I: Thiamazol làm giảm thu nạp 131I vào tuyến giáp. Nếu ngừng thiamazol đột ngột, thì sau khoảng 5 ngày, sự thu nạp 131I sẽ tăng trở lại.

13. **Độ ổn định và bảo quản**

Viên nén thiamazol được để trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 – 30 oC, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

14. **Quá liều và xử trí**

Dùng quá liều thiamazol sẽ gây ra rất nhiều tai biến như phần tác dụng không mong muốn đã nêu, nhưng mức độ nặng hơn. Biểu hiện thường thấy là buồn nôn, nôn, đau thượng vị, nhức đầu, sốt, đau khớp, ngứa, phù, giảm các huyết cầu. Nhưng nghiêm trọng nhất là suy tủy, mất bạch cầu hạt. Trong một số trường hợp quá liều thiamizol có thể gặp: Viêm da tróc vảy, viêm gan, kích thích thần kinh hoặc trầm cảm.

Nếu vừa mới uống thuốc quá liều, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, lên cơn co giật hoặc không có phản xạ nôn, có thể rửa dạ dày sau khi đã đặt ống nội khí quản có bóng căng để tránh hít phải các chất chứa trong dạ dày. Cần chăm sóc y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tủy và giảm bạch cầu nặng.

4. **MIXTARD 30 Flexpen**

1. **Thành phần**

Mỗi ml: Insulin người sinh tổng hợp 100 UI.

2. **Mô tả**

Mixtard 30 HM Penfill là hỗn hợp của dung dịch insulin tác dụng nhanh và hỗn dịch insulin tác dụng vừa. Mixtard 30 HM là thuốc tiêm insulin biphasic isophane chứa 30% dung dịch tiêm insulin hòa tan và 70% hỗn dịch tiêm insulin isophane (NPH).

Ống Mixtard 30 HM Penfill 3 ml được thiết kế dùng với hệ thống tiêm insulin của Novo Nordisk và kim NovoFine. Các ống thuốc chỉ nên được sử dụng kèm với các dụng cụ thích hợp cho phép ống thuốc thực hiện chức năng an toàn và hiệu quả.

3. **Dược lực học**

Hiệu quả làm giảm glucose huyết của insulin là do làm quá trình hấp thu glucose dễ dàng theo sau sự gắn kết insulin vào các thụ thể trên tế bào cơ và tế bào mỡ, đồng thời ức chế sản xuất glucose từ gan.

Mixtard là loại insulin tác dụng kép.

Thời gian tác động trung bình sau khi tiêm dưới da:

Bắt đầu: trong vòng nửa giờ.

Tác động tối đa: từ 2 đến 8 giờ và thời gian tác dụng kéo dài 24h.

4. **Dược động học**

Trong máu, insulin có thời gian bán hủy vài phút. Do vậy, thời gian tác động của một chế phẩm insulin được xác định chỉ do đặc tính hấp thu của nó. Quá trình này chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố (ví dụ liều insulin, đường tiêm và nơi tiêm), các yếu tố này giải thích sự khác biệt đáng kể trong cùng một bệnh nhân và giữa các bệnh nhân khác nhau.

5. **Chỉ định**

Điều trị bệnh đái tháo đường.

6. **Liều lượng và cách dùng**

Nhu cầu insulin trung bình hàng ngày trong điều trị bệnh đái tháo đường thay đổi từ 0,3 cho đến trên 1,0 UI/kg/ cân nặng/ ngày, phụ thuộc vào mỗi bệnh nhân, ngày tiêm 1 đến 2 lần.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường kiểm soát chuyển hóa tốt sẽ làm chậm lại quá trình xuất hiện và tiến triển các biến chứng của đái tháo đường giai đoạn muộn. Vì vậy, kiểm soát chuyển hóa tốt, bao gồm theo dõi glucose, được khuyến khích.

Ở những bệnh nhân lớn tuổi, mục đích chủ yếu của điều trị là làm giảm triệu chứng và tránh tình trạng hạ đường huyết.

Mixtard 30 HM được tiêm dưới da vùng đùi. Nếu thuận tiện, thành bụng, vùng mông hay vùng cơ delta cũng có thể được dùng.

Hỗn dịch insulin không bao giờ được dùng đường tĩnh mạch.

Tiêm dưới da vào thành bụng làm cho sự hấp thu nhanh hơn so với các vị trí tiêm khác.

Tiêm vào nếp gấp da được véo lên để làm giảm thiểu khả năng tiêm vào cơ.

Sau khi tiêm, nên giữ kim dưới da ít nhất 6 giây. Giữ chặt nút đẩy cho đến khi rút kim khỏi da. Điều này bảo đảm thuốc đã vào hết và hạn chế khả năng máu hay các dịch khác trong cơ thể chảy vào kim hay vào ống insulin.

Nên thay đổi vị trí tiêm trong vùng tiêm để tránh sự loạn dưỡng mỡ. Để tránh nguy cơ lây bệnh, mỗi ống Mixtard 30 HM Penfill chỉ sử dụng cho một người.

Insulin pha trộn sẵn thường được dùng một hoặc hai lần mỗi ngày khi mong muốn đạt hiệu quả tác dụng nhanh ban đầu cùng với tác dụng kéo dài hơn. Việc tiêm insulin nên được thực hiện 30 phút trước bữa ăn chính hay bữa ăn phụ có carbohydrate.

7. **Hướng dẫn sử dụng cho bệnh nhân**:

Trước khi được lắp vào hệ thống tiêm insulin của Novo Nordisk, ống Penfill phải được đảo lên xuống giữa vị trí A và B để cho viên bi thủy tinh di chuyển từ đầu này sang đầu kia của ống thuốc. Động tác này phải được thực hiện ít nhất 10 lần cho đến khi dịch trở nên trắng đục đồng nhất. Tiêm ngay lập tức.

Nếu ống Penfill đã được lắp vào hệ thống tiêm insulin của Novo Nordisk, đảo lên xuống cả hệ thống với ống thuốc bên trong ít nhất 10 lần. Làm lại động tác này trước mỗi lần tiêm.

8. **Thận trọng**

Liều insulin không thích hợp hoặc điều trị không liên tục, đặc biệt ở bệnh đái tháo đường type 1, có thể dẫn đến tăng đường huyết và nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Triệu chứng đầu tiên của tăng đường huyết thường xuất hiện từ từ, kéo dài nhiều giờ hay nhiều ngày. Những triệu chứng này bao gồm khát, tiểu nhiều, buồn nôn, nôn, lơ mơ, da khô và đỏ, khô miệng, mất ngon miệng, hơi thở có mùi aceton.

Ở bệnh đái tháo đường type 1, tăng đường huyết không được điều trị cuối cùng sẽ dẫn tới nhiễm toan ceton do đái tháo đường, rất dễ dẫn đến tử vong.

Bệnh đi kèm, đặc biệt là tình trạng nhiễm trùng và sốt nhẹ, thường làm tăng nhu cầu insulin của bệnh nhân.

Suy thận hoặc suy gan có thể làm giảm nhu cầu insulin.

Việc điều chỉnh liều cũng cần thiết nếu bệnh nhân tăng hoạt động thể lực hay thay đổi chế độ ăn hàng ngày.

Khi chuyển bệnh nhân sang sử dụng loại insulin khác hay sang nhãn hiệu insulin khác tuyệt đối cần sự hướng dẫn của bác sĩ. Những thay đổi về nồng độ, nhãn hiệu (nhà sản xuất), loại (insulin tác động nhanh, insulin tác dụng vừa, insulin tác dụng kéo dài...), chủng loại (insulin động vật, insulin người) và/hay phương pháp sản xuất (tái kết hợp ADN so với insulin nguồn gốc động vật) có thể dẫn đền sự cần thiết thay đổi liều sử dụng.

Bệnh nhân chuyển sang dùng Mixtard 30 HM có thể cần thay đổi liều insulin thường dùng. Nếu việc điều chỉnh là cần thiết, điều này có thể thực hiện ở liều đầu tiên hoặc trong vài tuần đầu hoặc vài tháng đầu.Một số bệnh nhân từng có phản ứng hạ đường huyết sau khi chuyển từ insulin nguồn gốc động vật sang insulin người đã ghi nhận rằng những triệu chứng báo hiệu sớm của hạ đường huyết ít mạnh bằng hoặc khác với những triệu chứng hạ đường huyết khi dùng loại insulin trước đây. Các bệnh nhân có mức glucose huyết cải thiện rõ, ví dụ do liệu pháp insulin tích cực, có thể có sự thay đổi những triệu chứng báo trước thường gặp của hạ đường huyết và những bệnh nhân này nên được bác sĩ thông báo trước.Hỗn dịch insulin không được dùng trong bơm insulin để truyền insulin dưới da liên tục (CSII).

9. **Quá liều**

Không có sự xác định rõ về quá liều đối với insulin. Tuy nhiên hạ đường huyết có thể phát triển qua các giai đoạn liên tiếp sau:

Giai đoạn hạ đường huyết nhẹ, có thể được điều trị bằng cách ăn đường glucose hay thức ăn có đường. Vì vậy, bệnh nhân đái tháo đường được khuyên luôn luôn mang theo người vài viên đường, kẹo, bánh biscuits hay nước trái cây có đường.

Giai đoạn hạ đường huyết nặng, khi bệnh nhân bị bất tỉnh có thể được điều trị bằng glucagon (0,5 đến 1mg) (GlucaGen HypoKit) và nhờ một người đã được hướng dẫn tiêm bắp hay tiêm dưới da hoặc nhờ nhân viên y tế truyền glucose bằng đường tĩnh mạch. Glucose phải được truyền nếu bệnh nhân không đáp ứng với Glucagon trong vòng 10 -15 phút.Khi bệnh nhân tỉnh lại cần cho dùng thức ăn có chứa carbohydrate để tránh hôn mê trở lại.

10. **Chống chỉ định**

Hạ đường huyết. Quá mẫn cảm với insulin người hay bất kỳ tá dược nào của thuốc.

11. **Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú**

Không có sự hạn chế về việc điều trị đái tháo đường bằng insulin trong thời kỳ mang thai vì insulin không qua hàng rào nhau thai. Sự kiểm soát tích cực khi điều trị những phụ nữ có thai bị đái tháo đường được khuyến khích trong suốt quá trình mang thai và khi dự định có thai.

Nhu cầu về insulin thường giảm trong 3 tháng đầu thai kỳ và sẽ tăng dần trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Sau khi sinh, nhu cầu insulin nhanh chóng trở lại mức độ như trước khi có thai. Không có sự hạn chế về việc điều trị bệnh đái tháo đường bằng insulin trong thời gian cho con bú vì insulin điều trị cho bà mẹ đang nuôi con không gây hại cho em bé. Tuy nhiên, liều insulin có thể cần giảm đi.

12. **Tương tác**

Những chất sau đây có thể làm giảm nhu cầu insulin: Các tác nhân gây hạ đường huyết dạng uống (OHA), octreotide, chất ức chế men monoamine oxidase (MAOI), tác nhân chẹn beta không chọn lọc, chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), salicylate, rượu và steroid đồng hóa.

Những chất sau đây có thể làm tăng nhu cầu insulin:

Thuốc ngừa thai uống, thiazide, glucocorticoid, hormon tuyến giáp, chất giống giao cảm, danazol. Các tác nhân chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng của hạ đường huyết. Rượu có thể tăng cường và kéo dài tác dụng hạ đường huyết của insulin.

13. **Tương kỵ**

Insulin nói chung chỉ nên được dùng chung với những hợp chất được xem là tương hợp. Hỗn dịch insulin không được trộn chung với dịch truyền.

14. **Tác dụng ngoại ý**

Hạ đường huyết là một tác dụng không mong muốn thường xảy ra trong điều trị bằng insulin. Những triệu chứng của hạ đường huyết thường xuất hiện đột ngột, bao gồm đổ mồ hôi, da xanh và lạnh, bồn chồn, run, cảm giác lo âu, mệt mỏi bất thường, hay nhầm lẫn, khó tập trung, lơ mơ, đói dữ dội, giảm thị lực tạm thời, nhức đầu, buồn nôn và đánh trống ngực. Hạ đường huyết nghiêm trọng có thể dẫn đến bất tỉnh và có thể làm suy chức năng não tạm thời hay vĩnh viễn hoặc thậm chí tử vong. Phù và bất thường về khúc xạ có thể xảy ra khi bắt đầu dùng liệu pháp insulin. Những triệu chứng này thường thoáng qua. Các phản ứng quá mẫn cảm tại chỗ (đỏ, sưng và ngứa ở chỗ tiêm) có thể có trong khi điều trị với insulin. Những phản ứng này thường thoáng qua và biến mất khi tiếp tục điều trị. Các phản ứng quá mẫn cảm toàn thân thỉnh thoảng xuất hiện. Những phản ứng này nghiêm trọng hơn và có thể gây phát ban toàn thân, ngứa, đổ mồ hôi, rối loạn tiêu hóa, phù mạch thần kinh, khó thở, đánh trống ngực và hạ huyết áp. Những phản ứng quá mẫn cảm toàn thân rất dễ đe dọa tính mạng. Loạn dưỡng mỡ có thể thấy ở chỗ tiêm do không thay đổi vị trí trong vùng tiêm.

15. **Bảo quản**

Khi không sử dụng, ống Mixtard 30 HM Penfill nên được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8 độ C (không để quá gần ngăn đá).

Khi sử dụng, ống Mixtard 30 HM Penfill không nên giữ ở tủ lạnh. Ống Mixtard 30 HM Penfill có thể dùng trong hệ thống tiêm insulin của Novo Nordisk hay bảo quản ở nhiệt độ phòng (lên đến 30°C) cho đến 6 tuần. Giữ thuốc tránh ánh sáng. Trước khi sử dụng, kiểm tra lại ống Penfill phải còn nguyên vẹn (ví dụ không bị nứt). Không sử dụng ống Penfill nếu thấy bất kỳ hư hỏng nào hoặc nếu phần thấy rõ của nút cao su ở đuôi ống thuốc có bề rộng tương đương với bề rộng của dải mã vạch màu trắng.

Tháo kim sau mỗi lần tiêm, nếu không thì sự thay đổi nhiệt độ có thể làm thuốc rỉ ra ngoài qua kim và làm tăng nồng độ insulin.

Không bơm Mixtard 30 HM trở lại ống Penfill đã dùng hết.

Không được để Mixtard 30 HM Penfill gần nguồn nhiệt hay tia nắng trực tiếp và không được làm đông lạnh. Không được dùng sản phẩm insulin đã bị đông lạnh.

Không sử dụng ống Mixtard 30 HM Penfill nếu dung dịch không trắng và đục đồng nhất sau khi lắc.

**5. CERAAPIX 1G**

- Thành phần: Cefoperazon 1g

- Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefoperazon là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sự tổng hợp thành của tế bào vi khuẩn đang phát triển và phân chia.

Cefoperazon là kháng sinh dùng theo đường tiêm có tác dụng kháng khuẩn tương tự ceftazidim.

Cefoperazon rất vững bền trước các beta - lactamase được tạo thành ở hầu hết các vi khuẩn Gram âm. Do đó, cefoperazon có hoạt tính mạnh trên phổ rộng của vi khuẩn Gram âm, bao gồm các chủng *N. gonorrhoeae* tiết penicilinase và hầu hết các dòng *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Morganella, Providencia, Salmonella, Shigella, và Serratia* spp*.*). Cefoperazon tác dụng chống *Enterobacteriaceae* yếu hơn các cephalosporin khác thuộc thế hệ 3. Cefoperazon thường có tác dụng chống các vi khuẩn kháng với các kháng sinh beta - lactam khác.

Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác gồm có *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis,* và *Neisseria* spp*.* Các chủng *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* và *Enterobacter* sau một thời gian tiếp xúc các cephalosporin có thể sinh beta - lactamase tạo ra sự kháng thuốc, mà biểu hiện có thể chậm. In vitro, hầu hết các chủng *Ps. aeruginosa* chỉ nhạy cảm với những nồng độ cao của cefoperazon.

Ngoài ra, cefoperazon còn cho thấy có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương bao gồm hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Streptococcus* nhóm A, và B, *Streptococcus viridans* và *Streptococcus pneumoniae*. In vitro, cefoperazon có tác dụng phần nào trên một số chủng *Enterococci*. Nhưng nói chung tác dụng của cefoperazon trên các cầu khuẩn Gram dương kém hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất và thế hệ thứ hai.

Cefoperazon có tác dụng trên một số vi khuẩn kị khí bao gồm *Peptococcus, Peptostreptococcus,* các chủng *Clostridium, Bacteroides fragilis*, và các chủng *Bacteroides.* Hoạt tính của cefoperazon, đặc biệt là đối với các chủng *Enterobacteriaceae* và *Bacteroides,* tăng lên với sự hiện diện của chất ức chế beta - lactamase sulbactam nhưng *Ps. aeruginosa* kháng thuốc thì không nhạy cảm với sự kết hợp này.

Không có cephalosporin nào được coi là có tác dụng với các chủng *Enterococcus,* các chủng *Listeria, Chlamydia, Clostridium difficile,* hoặc các chủng *Staph. epidermidis* hoặc *Staph. aureus* kháng methicilin. Cefoperazon không có tác dụng với *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin.

*Dược động học*

Cefoperazon không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm.

Thuốc tiêm cefoperazon là dạng muối natri cefoperazon. Tiêm bắp các liều 1 g hoặc 2 g cefoperazon, nồng độ đỉnh huyết tương tương ứng là 65 và 97 microgam/ml sau 1 đến 2 giờ. Tiêm tĩnh mạch, 15 đến 20 phút sau, nồng độ đỉnh huyết tương gấp 2 - 3 lần nồng độ đỉnh huyết tương của tiêm bắp. Nửa đời của cefoperazon trong huyết tương là khoảng 2 giờ, thời gian này kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bệnh bị bệnh gan hoặc đường mật. Cefoperazon gắn kết với protein huyết tương từ 82 đến 93%, tùy theo nồng độ.

Cefoperazon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể. Thể tích phân bố biểu kiến của cefoperazon ở người lớn khoảng 10 - 13 lít/ kg, và ở trẻ sơ sinh khoảng 0,5 lít/ kg. Cefoperazon thường kém thâm nhập vào dịch não tủy, nhưng khi màng não bị viêm thì nồng độ thâm nhập thay đổi. Cefoperazon qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Cefoperazon thải trừ chủ yếu ở mật (70% đến 75%) và nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong mật. Cefoperazon thải trừ trong nước tiểu chủ yếu qua lọc cầu thận. Ðến 30% liều sử dụng thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 12 đến 24 giờ; ở người bị bệnh gan hoặc mật, tỷ lệ thải trừ trong nước tiểu tăng. Cefoperazon A là sản phẩm phân hủy ít có tác dụng hơn cefoperazon và được tìm thấy rất ít *in vivo.*

* Chỉ định

Cefoperazon được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm và các vi khuẩn đã kháng các kháng sinh beta - lactam khác.

Cefoperazon được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn sau: Chủ yếu là các nhiễm khuẩn đường mật, đường hô hấp trên và dưới, da và mô mềm, xương khớp, thận và đường tiết niệu, viêm vùng chậu và nhiễm khuẩn sản phụ khoa, viêm phúc mạc và các nhiễm khuẩn trong ổ bụng; nhiễm khuẩn huyết, bệnh lậu.

*Chú thích:* Nói chung không nên dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương khi có thể dùng penicilin hay cephalosporin thế hệ 1.

Mặc dù phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng *Enterococcus* không nhạy cảm với cefoperazon nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazon, trong lâm sàng điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bằng cefoperazon vẫn có kết quả*,* nhất là các nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn. Cần phải thận trọng khi dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* và phải đủ nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Có thể dùng cefoperazon làm thuốc thay thế có hiệu quả cho một loại penicilin phổ rộng kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* ở những người bệnh quá mẫn với penicilin.

Nếu dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* thì nên kết hợp với một aminoglycosid.

Lưu ý: Cần phải tiến hành làm kháng sinh đồ trước và trong khi điều trị.

* Chống chỉ định

Cefoperazon chống chỉ định với người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

* Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Vì đã thấy có phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) xảy ra trong số các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta - lactam, nên dùng cefoperazon phải thận trọng, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong lần dùng thuốc đầu tiên, và sẵn sàng mọi thứ để điều trị sốc phản vệ nếu người bệnh trước đây đã dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefoperazon phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Sử dụng cefoperazon dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Ðã có báo cáo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng; vì vậy cần phải quan tâm tới việc chẩn đoán bệnh này và điều trị với metronidazol cho người bệnh bị ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người bệnh có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

* Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt, chuột cống và khỉ không cho thấy tác động có hại cho khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai. Cephalosporin thường được xem là sử dụng an toàn trong khi có thai.

Tuy nhiên, chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai. Vì các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, chỉ nên dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

* Thời kỳ cho con bú

Cefoperazon bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Xem như nồng độ này không có tác động trên trẻ đang bú sữa mẹ, nhưng nên quan tâm khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

* Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin tạm thời, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sần.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Toàn thân: Sốt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

Da: Mày đay, ngứa.

Tại chỗ: Ðau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

Thần kinh trung ương: Co giật (với liều cao và suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng bồn chồn.

Máu: Giảm prothrombin huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng nhẹ AST, ALT.

Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.

Thần kinh cơ và xương: Ðau khớp.

Khác: Bệnh huyết thanh, bệnh nấm *Candida*.

* Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefoperazon. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần xem xét cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị với thuốc uống metronidazol. Nếu bị co giật, phải ngừng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

* Liều lượng và cách dùng

Cefoperazon được sử dụng ở dạng muối natri tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (khoảng 15 - 30 phút) hoặc liên tục. Mặc dù cefoperazon đã được tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm trong vòng 3 - 5 phút, nhưng các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này theo đường tiêm tĩnh mạch, trực tiếp nhanh.

Khi hòa tan cefoperazon ở nồng độ vượt quá 333 mg/ml, cần phải lắc mạnh và lâu. Ðộ tan tối đa xấp xỉ 475 mg/ml.

*Người lớn*: Ðối với các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, liều thường dùng là 1 - 2 g, cứ 12 giờ một lần. Ðối với các nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng đến 12 g/24 giờ, chia làm 2 - 4 phân liều. Nói chung, liều dùng cho những người bệnh bị bệnh gan hoặc tắc mật không đựơc quá 4 g/24 giờ, hoặc liều dùng cho những người bệnh bị suy cả gan và thận là 2 g/24 giờ; nếu dùng liều cao hơn, phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương.

Người bệnh suy thận có thể sử dụng cefoperazon với liều thường dùng mà không cần điều chỉnh liều lượng. Nếu có dấu hiệu tích lũy thuốc, phải giảm liều cho phù hợp.

Liệu trình cefoperazon trong điều trị các nhiễm khuẩn do *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A phải tiếp tục trong ít nhất 10 ngày để giúp ngăn chặn thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận.

Ðối với người bệnh đang điều trị thẩm phân máu, cần có phác đồ cho liều sau thẩm phân máu.

*Trẻ em:* Mặc dù tính an toàn của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định dứt khoát, thuốc đã được dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ em với liều 25 - 100 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Do tính chất độc của benzyl alcol đối với sơ sinh, không được tiêm bắp cho trẻ sơ sinh thuốc pha với dung dịch chứa benzyl alcol (chất kìm khuẩn).

* Tương tác thuốc

Có thể xảy ra các phản ứng giống disulfiram với các triệu chứng đặc trưng như đỏ bừng, ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn và nhịp tim nhanh nếu uống rượu trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon.

Sử dụng đồng thời aminoglycosid và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xẩy ra với cefoperazon, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazon và aminoglycosid.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid in vitro có thể cộng hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm bao gồm *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*; tuy nhiên sự hiệp đồng này không tiên đoán được. Nói chung khi phối hợp các thuốc đó cần xác định in vitro tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với hoạt tính phối hợp của thuốc.

Sử dụng đồng thời với warfarin và heparin, có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của cefoperazon.

* Ðộ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefoperazon vô khuẩn ở nhiệt độ dưới 250C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha thành dung dịch, không cần phải tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh và trong 3 tuần nếu để đóng băng; sau khi để đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 10 ngày nếu để trong tủ lạnh.

* Tương kỵ

Có tương kỵ về vật lý giữa cefoperazon và aminoglycosid. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazon và amino-
glycosid, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

* Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm tăng kích thích thần kinh cơ, co giật đặt biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường của người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Nếu người bệnh phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thẩm phân máu có thể có tác dụng giúp thải loại thuốc khỏi máu, ngoài ra phần lớn các biện pháp là điều trị hỗ trợ hoặc chữa triệu chứng.

6**. GONCAL**

**- Thành phần:**

+ Calci gluconolactat 1,47g

+ Calci carbonate 0,15g

- **Chỉ định**: + Phòng ngừa và điều trị thiếu Calci, tăng nhu cầu canxi( thời kỳ thai nghén, cho con bú, và trẻ trong giai đoạn trưởng thành)

 + Phòng ngừa và hỗ trợ trong điều trị loãng xương do nhiều nguyên nhân khác nhau: người lớn thiếu tuổi hoặc mãn kinh, người lớn điều trị bằng corticiod, cắt dạ dày, người trong giai đoạn phục hồi vận động sau một thời gian bất động kéo dài.

 + Phòng ngừa điều trị còi xương và nhuyễn xương.

 + Phòng ngừa và điều trị tình trạng gọi là” tạng ưu co giật”.

 + Phòng ngừa và giảm sự khoáng hoá xương ở giai đoạn tiền đình và hậu mãn kinh.

* **Liều dùng**: + Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 2-4 viên/ ngày. Trường hợp nặng có thể 8 viên trong những tuần đầu.

 + Trẻ em: 6-12 tuổi: 1-2 viên/ ngày.

**7. RIDLOR**

 - **Thành phần**: CLOPIDOGREL 75mg

 - **Dược lý và cơ chế tác dụng:**

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P450 (ví dụ như CyP3A4, CYp2c19, CYP1A2, cYp2b6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y12 của thụ thể ADP trên bề mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen - tiểu cầu làm ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiểu cầu qua trung gian ADP và hạt alfa (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiểu cầu. Tiểu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiểu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiểu cầu không bất hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Clopidogrel có hiệu quả hơn aspirin để làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và có độ an toàn tương tự. Tuy vậy, nhiều nhà lâm sàng vẫn chọn aspirin ưu tiên khi điều trị lâu dài kháng tiểu cầu trong bệnh mạch vành vì rẻ và không có chống chỉ định. Do clopidogrel an toàn hơn ticlodipin và có thể dùng 1 lần/ngày (trong khi ticlopidin dùng 2 lần/ngày), nên nhiều nhà lâm sàng ưu tiên dùng clopidogrel hơn ticlopidin.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiểu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

* **Dược động học:**

Clopidogrel hấp thu nhanh và không hoàn toàn qua đường uống, lượng hấp thu ít nhất 50% liều uống. Khi uống liều 75mg clopidogrel, nồng độ clopidogrel trong huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi uống rất thấp, thường dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/lít). Nồng độ cao nhất của chất chuyển hóa chính trong huyết tương của clopidogrel (dẫn chất acid carboxylic không hoạt tính đối với ngưng tập tiểu cầu) là 3 mg/lít ở thời điểm 1 giờ sau khi uống.

Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrome P450 bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Dược lý học di truyền: Tính đa hình thái gen của CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel.

CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiểu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm ngưng tập tiểu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyp của CYP2C19. Các biến thể di truyền của enzym CYP450 khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen CYP2C19\*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3 không có chức năng. Tỷ lệ những người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc. Đa số những người có chuyển hóa kém da trắng (85%), châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19\*2 và CYP2C19\*3. Các alen khác ít chức năng và cũng ít gặp hơn.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) hoặc huyết khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

* **Chỉ định:**

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh lý động mạch ngoại biên. Clopidogrel được lựa chọn thay thế aspirin trong dự phòng các biến cố tim mạch, mạch não ở những bệnh nhân cần dự phòng bằng thuốc kháng tiểu cầu.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở những bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những bệnh nhân bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

Các tình trạng vữa xơ động mạch và thiếu máu cơ tim khác: Clopidogrel được khuyến cáo sử dụng như một thuốc chống kết tập tiểu cầu thay thế hoặc phối hợp với aspirin trong dự phòng huyết khối ở bệnh nhân sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành sử dụng tĩnh mạch hiển ghép nối.

Phối hợp với aspirin để dự phòng tái hẹp mạch sau can thiệp mạch qua da và đặt stent mạch vành.

Clopidogrel có thể được lựa chọn trong liệu pháp kháng tiểu cầu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo mà không thể dùng aspirin hoặc dùng aspirin nhưng có biến chứng huyết khối.

Chống chỉ định

Bệnh nhân được biết dị ứng với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Biểu hiện cháy máu bệnh lý hoạt động (ví dụ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu nội sọ).

* **Thận trọng**

Do clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật, hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội nhãn, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiểu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

Ớ những bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ, có nguy cơ tái phát cơn thiếu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu lớn. Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sĩ rằng họ đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Ớ bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu 2 thuốc (clopidogrel và aspirin) sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ huyết khối muộn trong stent (thường dẫn tới nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong) tăng cao sau khi ngừng clopidogrel, ngay cả ở những bệnh nhân đã điều trị dài ngày. Thời gian điều trị tối ưu 2 thuốc kháng tiểu cầu còn chưa được biết, có thể tiếp tục vô hạn định ở những người có nguy cơ chảy máu thấp. Mặc dù thường khuyến cáo ngừng clopidogrel trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên thỏ và chuột không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

* **Thời kỳ cho con bú**

Thực nghiệm trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa. Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

* **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

Rất thường gặp, 3/100 < ARD < 10/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%). Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3 - 8%), chóng mặt (2 - 6%), mệt mỏi (3%), đau mỏi người (6%).

Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

Tiết niệu: Nhiễm khuấn tiết niệu (3%).

Huyết học: Chảy máu (lớn 4%, nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

Gan: Bất thường chức năng gan (< 3%).

Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%).

Hội chứng giả cúm (8%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 3/100

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, goute.

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiên hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng: Suy gan cấp, mất bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin máu, co thắt phế quản, hồng ban đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiếu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiếu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

* **Liều lượng và cách dùng:**

Liều được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến dược lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

Liều uống hàng ngày ở người lớn là 75 mg/ngày.

Sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ; bệnh lý động mạch ngoại biên: 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Hội chứng mạch vành cấp:

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều nạp ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 325 mg aspirin/ngày). Nếu bệnh nhân không thể dùng aspirin thì dùng liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân điều trị bảo tồn thì uống clopidogrel 75 mg/ngày (phối hợp với aspirin 75 mg - 162 mg/ngày). Thời gian điều trị < 28 ngày, thường là cho đến khi ra viện. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ngày nếu bệnh nhân có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, bệnh nhân tiếp tục uống 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Đặt stent động mạch vành ở bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu hoặc có vấn đề về dung nạp clopidogrel: Thời gian điều trị lý tưởng là 12 tháng sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, liều điều trị hàng ngày. Thời gian điều trị tối thiểu 1 tháng nếu đặt stent kim loại trần, 3 tháng với đặt stent giải phóng sirolimus và 6 tháng nếu stent giải phóng paclitaxel. Nếu ngừng thuốc điều trị sớm có thể dẫn tới huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim (gây nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong).

Hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận, người già là không cần thiết.

Liều dùng cho trẻ em: Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu tiếp tục. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng.

* **Tương tác thuốc**

Tương tác dược động học:

Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrom P450 có thể gây tương tác dược động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetin, fluvoxamin) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

**5. MINICEF 400**

**- Thành phần**: Cefixim 400mg dạng viên nén bao phim

* **Dược lý và cơ che tác dụng**

Cefixim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, dùng theo đường uống. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế diệt khuấn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác: Gắn vào các protein đích (protein gắn penicilin), gây ức chế quá trình tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn. Cơ chế kháng cefixim của vi khuấn là giảm ái lực của cefixim đối với protein đích hoặc giảm tính thấm của màng tế bào vi khuấn đối voi thuốc

 Cefixim có độ bền vững cao với sự thủy phân của beta-lactamase mã hóa bởi gien nằm trên plasmid và chromosom. Tính bền vững với beta-lactamase của cefixim cao hơn cefaclor, cefoxitin, cefuroxim, cephalexin, cephradin.

*Phổ kháng khuẩn:*

Vi khuấn ưa khí Gram dương:

Cầu khuấn ưa khí gram dương: Streptococcus pyogenes (liên cầu khuấn tán huyết beta nhóm A), S. agalactiae (liên cầu khuấn nhóm B) và liên cầu khuấn nhóm C, F và G; một số chủng S. pneumoniae tuy tác dụng kém hơn so với một vài cephalosporin uống khác (như cefdinir, cefpodoxim, cefprozil, cefuroxim); các chủng S. pneumoniae kháng penicilin được coi là kháng cefixim. Đa số liên cầu khuấn nhóm D và S. viridans thường coi là kháng cefixim. Cefixim không có tác dụng in vitro đối với tụ cầu tiết hoặc không tiết penicilinase bao gồm Staphylococcus aureus, S. epidermidis và S. saprophyticus, Staphylococcus kháng methicilin. Trực khuấn ưa khí Gram dương: Corynebacterium, Listeria monocytogenes thường kháng cefixim.

Vi khuấn ưa khí gram âm: Cefixim có tác dụng đối với Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae tiết hoặc không tiết penicilinase. Thuốc cũng có tác dụng in vitro đối với N. gonorrhoeae kháng penicilin qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc kháng tetracyclin qua trung gian plasmid.

Cefixim có tác dụng in vitro đối với đa số H. influenzae tiết hoặc không tiết beta-lactamase và H. parainfluenzae. Cefixim có tác dụng tốt hơn cefaclor, cephalexin, cefuroxim, hoặc amoxicilin kết hợp với kali clavulanat đối với H. influenzae tiết beta-lactamase, nhưng tác dụng bằng hoặc kém hơn chút ít so với ciprofloxacin, ceftriaxon hoặc co-trimoxazol. Cefixim in vitro cũng tác dụng đối với các chủng H. influenzae kháng nhiều thuốc (ampicilin, cloramphenicol, tetracyclin, co-trimoxazol, cefaclor và/hoặc erythromycin). Tuy vậy, một số chủng H. influenzae không tiết beta-lactamase nhưng kháng ampicilin và cephalosporin thế hệ 2 cũng giảm nhạy cảm với cefixim.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với Moraxella catarrhalis, kể cả khi kháng ampicilin, cefaclor, cephalexin.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với đa số Enterobacteriaceae quan trọng về lâm sàng. In vitro, cefixim có tác dụng đối với nhiều chủng E. Coli, Citrobacter freundii, K. pneumoniae và P. mirabilis kháng các kháng sinh khác (aminoglycosid, tetracyclin, ampicilin, amoxicilin, cefaclor, cephalexin), Salmonella typhi kháng ampicilin, cloramphenicol và/hoặc co-trimoxazol).

Nhiều chủng Pseudomonas kháng cefixim.

Vi khuấn kỵ khí: Đa số các chủng Bacteroides fragilis, các Bacteroides spp. khác, đa số các chủng Clostridium (bao gồm C. difficile) kháng cefixim.

*Chlamydia và Mycoplasma: Chlamydia trachomatis và*

*Ureaplasma urealyticum kháng cefixim.*

Xoắn khuấn (Spirochetes): Cefixim có một vài tác dụng đối với Borrelia burgdorferi là nguyên nhân gây bệnh Lyme (nồng độ 0,8 microgam/ml).

*Kháng thuốc*

Cefixim bền vững cao, không bị thủy phân do nhiều beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể, nhưng thuốc bị thủy phân do một số beta-lactamase của Enterobacter, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris và Pseudomonas cepacia, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Flavobacterium và Bacteroides fragilis.

Tụ cầu kháng cefixim là do thuốc có ái lực yếu đối với PBP2 của vi khuấn. Enterococcus và Listeria monocytogenes kháng thuốc là do thuốc có ái lực kém đối với các PBP của vi khuấn. Citrobacter freundii và Enterobacter kháng cefixim là do các yếu tố ngăn cản thuốc thấm vào vi khuẩn và do tiết ra các beta-lactamase. Pseudomonas và Acinetobacter kháng thuốc là do các yếu tố thấm qua màng tế bào vi khuấn.

Cefixim kích thích sản xuất beta-lactamase ở một số chủng Morganella morganii, nhưng thuốc vẫn tác dụng in vitro đối với các chủng đó sau khi giải phóng các beta-lactamase đó.

Một số cephalosporin thế hệ 3 vẫn còn có tác dụng với Staphylococci, cefixim thường không có tác dụng trên các vi khuẩn này. Cefixim không có hoạt tính in vitro trên Staphylococci (tiết hoặc không tiết beta-lactamase) như Staphylococcus aureus, S. epidermidis, và S. saprophyticus. Giống như các cephalosporin khác, cefixim không có hoạt tính trên Staphylococci kháng oxacilin (kháng methicilin). Hầu hết các chủng Staphylococci, Enterococci và Listeria spp. không còn nhạy cảm với cefixim. Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa và Bacteroides spp. đã kháng cefixim. Cefixim có hoạt tính in vitro hạn chế trên các vi khuẩn kỵ khí; hầu hết các chủng Clostridia (gồm C. difficile) đã kháng thuốc.

*Các vi khuẩn ưa khí Gram - âm như Achromobacter xylosoxidans và Flavobacterium meningosepticum đã kháng cefixim.*

*Với Chlamydia và Mycoplasma: Cefixim không có hoạt tính với Chlamydia trachomatis và Ureaplasma urealyticum.*

*Dược động học*

Sau khi uống một liều đơn cefixim, chỉ có 30 - 50% liều được hấp thu qua đường tiêu hoá, bất kể uống trước hoặc sau bữa ăn, tuy tốc độ hấp thu có thể giảm khi uống cùng bữa ăn. Thuốc ở dạng hỗn dịch uống được hấp thu tốt hơn dạng viên. Sự hấp thu thuốc tương đối chậm. Khi uống liều đơn cefixim, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 - 3 microgam/ml (đối với liều 200 mg), 3,7 - 4,6 microgam/ml (đối với liều 400 mg) và đạt sau khi uống 2 - 6 giờ. Ớ người khỏe mạnh dùng liều 100 mg - 2 g dưới dạng nang, dung dịch uống hoặc hỗn dịch, nồng độ đỉnh huyết thanh và AUC tăng khi liều tăng nhưng không tỷ lệ thuận với liều; hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi tăng liều. Ớ trẻ em dùng liều 4 - 8 mg/kg cũng cho thấy nồng độ cefixim huyết thanh không tỷ lệ thuận với liều. Cefixim không tích lũy trong huyết thanh hoặc nước tiểu ở người có chức năng thận bình thường sau khi uống nhiều liều, ngày uống 1 - 2 lần/ngày. Ớ người cao tuổi, dùng liều 400 mg ngày uống 1 lần trong 5 ngày, cho thấy nồng độ cefixim đỉnh trong huyết thanh cao hơn 20 - 26% và AUC cao hơn 40 - 42% so với người 18 - 35 tuổi, tuy vậy không có ý nghĩa lâm sàng. Nửa đời trong huyết tương thường khoảng 3 đến 4 giờ và có thể kéo dài khi bị suy thận. Khoảng 65% cefixim trong máu gắn với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefixim không phụ thuộc vào dạng thuốc và không phụ thuộc vào liều.

Thông tin về sự phân bố của cefixim trong các mô và dịch của cơ thể còn hạn chế. Sau khi uống, thuốc được phân bố vào mật, đờm, amiđan, niêm mạc xoang hàm, mủ tai giữa, dịch vết bỏng, dịch tuyến tiền liệt. Hiện nay chưa có số liệu đầy đủ về nồng độ thuốc trong dịch não tủy. Thuốc qua được nhau thai và có thể đạt nồng độ tương đối cao ở mật, nước tiểu. Khoảng 20% liều uống (hoặc 50% liều hấp thu) được đào thải ở dạng không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Có tới 60% liều uống đào thải không qua thận. Không có bằng chứng về chuyển hóa nhưng có thể một phần thuốc được đào thải từ mật vào phân. Thuốc không loại được bằng thẩm tách máu.

* **Chỉ định**

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tai giữa cấp, viêm họng, viêm đường hô hấp dưới, bệnh lậu, viêm phổi... Cụ thể chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn như dưới đây: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng nhạy cảm E. coli hoặc Proteus mirabilis và một số giới hạn trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các trực khuẩn Gram - âm khác như Citrobacter spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp.;

Một số trường hợp viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các Enterobacteriaceae nhạy cảm, nhưng kết quả điều trị kém hơn so với các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Viêm tai giữa cấp do Haemophilus influenzae (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), Moraxella catarrhalis (kể cả các chủng tiết beta- lactamase), Streptococcus pyogenes.

*Viêm họng và amidan do Streptococcus pyogenes.*

*Viêm phế quản cấp và mạn doStreptococcus pneumoniae hoặc Haemophilus influenzae hoặc Moraxella catarrhalis.*

Viêm phổi nhẹ đến vừa, kể cả viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Thuốc còn được dùng điều trị bệnh lậu chưa có biến chứng do Neisseria gonorrhoeae (kể cả các chủng tiết beta-lactamase); bệnh thương hàn do Salmonellatyphi (kể cả chủng đa kháng thuốc); bệnh lỵ do Shigella nhạy cảm (kể cả các chủng kháng ampicilin). Nếu chưa biết Salmonella hoặc Shigella có nhảy cảm với thuốc, thuốc thường được lựa chọn là một fluoroquinolon hoặc 1 cephalosporin tiêm thế hệ 3 (như ceftriaxon, cefotaxim).

* **Chống chỉ định**

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefixim hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với thành phần khác của chế phẩm thuốc.

* **Thận trọng**

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefixim cần điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh đối với penicilin và các cephalosporin khác do có sự quá mẫn chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam, bao gồm: Penicilin, cephalosporin và cephamycin.

Cần thận trọng khi dùng cefixim ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa và viêm đại tràng, nhất là khi dùng kéo dài, vì có thể có nguy cơ làm phát triển quá mức các vi khuẩn kháng thuốc. Đặc biệt là Clostridium difficile ở ruột làm ỉa chảy nặng, cần phải ngừng thuốc và điều trị bằng các kháng sinh khác (metronidazol, vancomycin...). Ngoài ra, ỉa chảy trong 1 - 2 ngày đầu chủ yếu là do thuốc, nếu nhẹ không cần ngừng thuốc. Cefixim còn làm thay đổi vi khuẩn chí ở ruột.

Giống như các kháng sinh khác, dùng cefixim dài ngày có thể khiến các loài vi khuẩn chí ruột sinh sản quá mức dẫn đến bội nhiễm hoặc nhiễm khuẩn trầm trọng các vi khuẩn không nhạy cảm. Bội nhiễm vi khuẩn Gram dương đã xảy ra ở bệnh nhân dùng cefixim điều trị viêm tai giữa hoặc nhiễm khuẩn đường niệu. Do vậy, cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh dùng cefixim để kịp thời điều trị thích hợp nếu có bội nhiễm xảy ra.

Liều và/hoặc số lần dùng thuốc cần phải giảm ở những người bệnh suy thận, bao gồm cả những người bệnh đang lọc máu do nồng độ cefixim trong huyết tương ở người suy thận cao hơn và kéo dài hơn so với những người bệnh có chức năng thận bình thường.

Đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, cho đến nay chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu lực của cefixim.

Dạng hỗn dịch có chứa natri benzoat, phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh, do acid benzoic (của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (> 99 mg/ kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong [Hội chứng thở ngáp cá (Gasping syndrome)] ở trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật và in vitro đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Đối với người cao tuổi: Nhìn chung không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút).

* **Thời kỳ mang thai**

Cho đến nay, chưa có dữ liệu đầy đủ nghiên cứu về sử dụng cefixim ở phụ nữ mang thai, trong lúc chuyển dạ và đẻ. Vì vậy, chỉ sử dụng cefixim cho những trường hợp này khi thật cần thiết.

* **Thời kỳ cho con bú**

Hiện nay, chưa khẳng định chắc chắn cefixim có phân bố vào sữa ở phụ cho con bú hay không. Cefixim nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú một cách thận trọng và có thể tạm ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

* **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Các tác dụng không mong muốn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác. Cefixim thường dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường thoáng qua, mức độ nhẹ và vừa. Ước tính tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tới 50% số người bệnh dùng thuốc nhưng chỉ 5% số người bệnh cần phải ngừng thuốc. Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Có thể tới 30% người lớn dùng viên nén cefixim bị rối loạn tiêu hóa, nhưng khoảng 20% biểu hiện nhẹ, 5 - 9% biểu hiện vừa và 2 - 3% ở mức độ nặng. Triệu chứng hay gặp là ỉa chảy và phân nát (27%), đau bụng, nôn, buồn nôn, đầy hơi, ăn không ngon, khô miệng. Rối loạn tiêu hóa thường xảy ra ngay trong 1 - 2 ngày đầu điều trị và đáp ứng với các thuốc điều trị triệu chứng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Hệ thần kinh: Đau đầu (3 - 16%), chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ, mệt mỏi, cơn động kinh (dưới 2%).

Quá mẫn (7%): Ban đỏ, mày đay, sốt do thuốc.

Tác dụng khác: Tăng nồng độ amylase máu (1,5 - 5%), tuy nhiên không có sự tương quan giữa tăng nồng độ amylase máu và tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa người bệnh.

*Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100*

Tiêu hóa: la chảy nặng do Clostridium difficile và viêm đại tràng giả mạc.

Toàn thân: Phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, bạch cầu ưa acid thoáng qua; giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit.

Gan: Viêm gan và vàng da; tăng tạm thời AST, ALT, phosphatase kiềm, bilirubin và LDH.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết và nồng độ creatinin huyết tương tạm thời.

Trường hợp khác: Viêm và nhiễm nấm Candida âm đạo.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1 000*

Huyết học: Thời gian prothrombin kéo dài.

Toàn thân: Co giật.

* **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Nếu quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc; trường hợp quá mẫn nặng, cần điều trị hỗ trợ (dùng epinephrin, thở oxygen, kháng histamin, corticosteroid).

Nếu có co giật, ngừng cefixim và dùng thuốc chống co giật.

Khi bị ỉa chảy do C. difficile và viêm đại tràng màng giả, nếu nhẹ chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng metronidazol.

* **Liều lượng và cách dùng:**

Liều lượng:

Người lớn: Liều thường dùng ở người lớn 200 - 400 mg/ngày có thể dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Để điều trị lậu không biến chứng do Neisseria gonorrhoeae (kể cả những chủng tiết beta-lactamase): Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất, phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với Chlamydia do có khả năng bị nhiễm cùng lúc). Liều cao hơn (800 mg/lần) cũng đã được dùng để điều trị bệnh lậu.

Với người lớn bị bệnh lậu lan tỏa, điều trị khởi đầu bằng tiêm ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim hoặc spectinomycin và sau khi bệnh đã bắt đầu được cải thiện thì tiếp tục điều trị thêm như khởi đầu trong vòng 24 – 48 giờ , sau đó đổi sang uống cefixim, liều 400 mg/lần, uống 2 lần/ngày và trong tối thiểu 1 tuần.

Khi có suy thận cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

Trẻ em: Trẻ em trên 12 tuổi hoặc cân nặng trên 50 kg dùng liều như người lớn.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi đến 12 tuổi có thể dùng liều 8 mg/kg/ngày dạng hỗn dịch, có thể dùng 1 lần trong ngày hoặc chia 2 lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ. Chưa xác minh được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Điều trị lậu không biến chứng do Neisseria gonorrhoeae cho trẻ em 8 tuổi hoặc lớn hơn với cân nặng bằng hoặc trên 45 kg: Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất), phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với Chlamydia do có khả năng bị nhiễm cùng lúc. Bệnh thương hàn: Trẻ em 6 tháng đến 16 tuổi dùng liều 5 - 10 mg/kg, hai lần/ngày, trong 14 ngày; nếu chỉ dùng thuốc trong 7 ngày, tỷ lệ cao không khỏi bệnh hoặc tái phát đã được báo cáo.

Thời gian điều trị: Tuỳ thuộc loại nhiễm khuấn, nên kéo dài thêm 48 - 72 giờ sau khi các triệu chứng nhiễm khuấn đã hết. Thời gian điều trị thông thường cho nhiễm khuấn đường tiết niệu không biến chứng và nhiễm khuấn đường hô hấp trên là từ 5 - 10 ngày (nếu do Streptococcus nhóm A tan máu beta phải điều trị ít nhất 10 ngày để phòng thấp tim hoặc viêm cầu thận); nhiễm khuấn đường hô hấp dưới và viêm tai giữa: 10 - 14 ngày.

*Liều dùng với người bệnh suy thận*

Không cần điều chỉnh liều với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút. Với người bệnh có độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút, liều và/hoặc số lần đưa thuốc phải thay đổi tùy theo mức độ suy thận. Người lớn có độ thanh thải creatinin 21 - 60 ml/phút dùng liều cefixim 300 mg/ngày, nếu độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, dùng liều cefixim 200 mg/ngày. Do cefixim không mất đi qua thấm tách máu nên những người bệnh chạy thận nhân tạo và lọc màng bụng không cần bổ sung liều cefixim.

* **Tương tác thuốc**

Probenecid làm tăng nồng độ đỉnh và AUC của cefixim, giảm độ thanh thải của thận và thể tích phân bố của thuốc.

Các thuốc chống đông như warfarin khi dùng cùng cefixim làm tăng thời gian prothrombin và có thể kèm theo chảy máu.

Carbamazepin uống cùng cefixim làm tăng nồng độ Carbamazepin trong huyết tương.

Nifedipin khi uống cùng Cefixim làm tăng sinh khả dụng của Cefixim, biểu hiện bằng tăng nồng độ đỉnh và AUC.

Hoạt lực của cefixim có thể tăng khi dùng cùng với các tác nhân gây acid uric niệu.

Cefixim có thể gây giảm hoạt lực của vaccin thương hàn.

* **Độ ổn định và bảo quản**

Bảo quản thuốc viên và bột khô để pha hỗn dịch trong lọ nút kín ở nhiệt độ 20 - 25 oC. Hỗn dịch khi đã pha, có thể để ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh đến 14 ngày, không để đông băng, sau khoảng thời gian trên, bỏ phần hỗn dịch không dùng hết. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

* **Quá liều và xử trí**

Khi quá liều cefixim, có thể có triệu chứng co giật. Do không có thuốc điều trị đặc hiệu nên chủ yếu điều trị triệu chứng. Khi có triệu chứng quá liều, phải ngừng thuốc ngay và xử trí như sau: Rửa dạ dày, có thể dùng thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng. Do thuốc không loại được bằng thấm phân nên không chạy thận nhân tạo hay lọc màng bụng.

**7. HOÀN AN THẦN**

 **- Thành phần:** Đăng tâm thảo 0,6g; Táo nhân 2g; Thảo quyết minh 1,5g; Tâm sen 1g. Tá dược vừ đủ 01 viên hoàn.

 **- Công dụng:** Dưỡng tâm an thần. Chỉ định trong các trường hợp: Mất ngủ do suy nhược cơ thể, các trường hợp lo lắng, căng thẳng, khó ngủ, giấc ngủ không sâu dẫn đến mệt mỏi.

 **- Liều dùng- cách dùng**:

Ngày dùng 2 lần, mỗi lần 01 hoàn uống trước bữa ăn. Đợt dùng 2- 4 tuần.

* **Chống chỉ định**: Không dùng cho các trường hợp mẫn cảm với thuốc, không dùng cho người vận hành máy móc, lái tàu xe, không dùng cho người trầm cảm.

**II. DANH MỤC CÁC THUỐC BIỆT DƯỢC THAY THẾ**

 *( Có phụ lục danh mục kèm theo)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| **TT** | **Tên thuốc** | **Tên hoạt chất** | **Nồng độ - Hàm lượng** | **Đường dùng** | **Dạng bào chế** | **Nước sản xuất** | **Đơn vị tính** |
| 1 | Cyclindox 100mg | Doxycyclin | 100mg | Uống | Viên nang cứng | Cyprus | Viên |
| 2 | Eyetobrin 0,3% | Tobramycin | 0,3%x5ml | Nhỏ mắt | Thuốc nhỏ mắt | Hy Lạp | Lọ |
| 3 | Corsidic H | Fusidic acid + hydrocortison | (100mg +50mg)/5gx 10g | Dùng ngoài | Thuôc dùng ngoài | Việt Nam | Tube |
| 4 | Milgamma N | Vitamin B1 + B6 + B12 | (100mg + 100mg + 1mg)/2ml | Tiêm | Dung dịch tiêm | Germany | Ống |
| 5 | Citi - Brain 250 | Citicolin | 250mg/2ml x 2ml | Tiêm | Thuốc tiêm | Việt Nam | ống |
| 6 | COLESTRIM SUPRA | Fenofibrate (dưới dạng fenofibrate nanonized) | 145mg | Uống | Viên nén | France | Viên |
| 7 | Unikids Zinc 70 | Kẽm gluconat | 70mg | Uống | thuốc cốm pha hỗn dịch uống | Việt Nam | Gói |
| 8 | Statripsine | Alpha chymotrypsin | 4,2mg | Uống | Viên nén | Việt Nam | Viên |
| 9 | Oresol  | Natri clorid + kali clorid + natri citrat + glucose khan | 0,7g + 0,3g + 0,58g + 4g | Uống | Thuốc bột  | Việt Nam  | Gói |
| 10 | Eylevox ophthalmic Solution | Levofloxacin | 5mg/ml x 5ml | Nhỏ mắt | Thuốc nhỏ mắt | Korea | Lọ |
| 11 | Mongor 750 | Glucosamin | 750mg | Uống | Viên nén sủi bọt | Việt Nam | Viên |
| 12 | Minicef 400mg | Cefixim | 400mg | Uống | Viên nén bao phim | Việt Nam | Viên |
| 13 | Lizetric 10mg  | Lisinopril | 10mg | Uống | Viên nén | Việt Nam | Viên |
| 14 | Curaflu Daytime | Paracetamol + phenylephrin + dextromethorphan | 650mg + 10mg + 20mg | Uống | Thuốc cốm | Việt Nam | Gói |
| 15 | Mezamazol | Thiamazol | 5mg | Uống | Viên nén | Việt Nam | Viên |
| 16 | Magiebion | Vitamin B6 +magnesi lactat | 5mg +470 mg | Uống  | Viên nang mềm | Việt Nam | Viên |
| 17 | Carbocistein tab DWP 500mg | Carbocistein | 500mg | Uống | Viên nén bao phim | Việt Nam | Viên |
| 18 | Cimetidin DWP 800mg | Cimetidin | 800mg | Uống | Viên nén | Việt Nam | Viên |
| 19 | Meza-Calci D3 | Calci carbonat + vitamin D3 | 750mg+ 200IU | Uống | Viên nén bao phim | Việt Nam | Viên |
| 20 | Vitamin AD | Vitamin A ; Vitamin D3  | 4000UI + 400UI | Uống | Viên nang mềm | Việt Nam | Viên |
| 21 | Cadirovib | Aciclovir | 5% x 5g | Dùng ngoài | Kem bôi ngoài da | Việt Nam | Tube |
| 22 |  Vinsalmol  | Salbutamolsulfat | 2,5mg/2,5ml | Khí dung | Dung dịchkhí dung | Việt Nam | Ống |
| 23 | Amdepin Duo | Amlodipin + atorvastatin | 5mg + 10mg | Uống | Viên nén | Ấn Độ | Viên |
| 24 | Ebitac 12.5 | Enalapril + hydrochlorothiazid | 10mg + 12,5mg | Uống | Viên nén | Ukraine | Viên |
| 25 | PHILOXE | Ofloxacin | 3mg/ml x 5ml | Nhỏ mắt | Thuốc nhỏ mắt | Korea | Lọ |
| 26 | Nakibu | Paracetamol + methocarbamol | 300 mg + 380mg | Uống | Viên nén bao phim | Việt Nam | Viên |
| 27 | Entacron 25 | Spironolacton | 25mg | Uống | Viên nén bao phim | Việt Nam | Viên |
| 28 | Thiamin DHĐ | Vitamin B1 | 100mg | Uống | Viên nang mềm | Việt Nam | Viên |
| 29 | Effe -C TP | Vitamin C | 500mg | Uống | Viên nén sủi | Việt Nam | Viên |

 *Lệ Thủy, ngày 16 tháng 06 năm 2023*

 **Người phụ trách thông tin**

 **Phan Thanh Hải**