

thải của methadon nhưng được động học của abacavir không bị ảnh hưởng. Theo dõi bệnh nhân, có thể điều chỉnh liều methadon ở một số bệnh nhân nếu cần.

#### Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về triệu chứng ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên điều trị chủ yếu theo triệu chứng, nếu có. Chưa biết thuốc có thể thải loại bằng thẩm tách màng bụng hay lọc máu không.

Cập nhật lần cuối: 2018.

## ACARBOSE

**Tên chung quốc tế:** Acarbose.

**Mã ATC:** A10BF01.

**Loại thuốc:** Thuốc điều trị đái tháo đường (ức chế alpha glucosidase).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

#### Dược lực học

Acarbose có tác dụng ức chế cạnh tranh, thuận nghịch enzym alpha-amylase (được tiết ra ở tụy) và các enzym alpha-glucosidase ở niêm mạc ruột non. Alpha-amylase là enzym thủy phân tinh bột thành oligosaccharid trong khi alpha-glucosidase là enzym thủy phân tinh bột và saccharose thành glucose, là dạng carbohydrat cơ thể hấp thu được. Thuốc ức chế các enzym này làm giảm tốc độ tiêu hóa tinh bột, do đó làm giảm hấp thu và giảm đường huyết sau ăn. Thuốc không có tác dụng ức chế lactase, do đó không gây hiện tượng không dung nạp lactose. Thuốc không ảnh hưởng đến chức năng bài tiết insulin của cơ thể và không gây hạ đường huyết khi dùng đơn độc lúc đói.

Thuốc được dùng đơn độc hoặc dùng kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác. Trong phác đồ đơn độc, các thử nghiệm lâm sàng cho thấy acarbose có tác dụng làm giảm HbA1c và đường huyết sau ăn hiệu quả hơn thay đổi chế độ ăn, thuốc làm giảm HbA1c khoảng 0,4 - 0,77%. Một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy hiệu quả của acarbose tương tự với sulfonylurê trong kiểm soát tăng đường huyết sau ăn mức độ nhẹ và trung bình ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Acarbose có thể được sử dụng phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác như sulfonylurê, metformin do khác cơ chế tác dụng. Trong phác đồ phối hợp, acarbose có thể làm giảm HbA1c khoảng 0,5 - 0,65% và giảm đường huyết sau ăn 1 giờ khoảng 34 mg/dl.

#### Dược động học

Sau khi uống, thuốc chủ yếu lưu lại trong ống tiêu hóa. Thuốc được chuyển hóa ở đường tiêu hóa nhờ các enzym đường ruột và hệ vi khuẩn chí, tạo thành các sản phẩm chuyển hóa khác nhau. Chỉ có 1 - 2% thuốc được hấp thu ở dạng không biến đổi và khoảng 35% được hấp thu ở dạng đã chuyển hóa rồi đào thải qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ ở pha phân bố của thuốc khoảng 2 giờ. Thuốc và các chất chuyển hóa được thải trừ qua phân và nước tiểu.

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong của thuốc có thể tăng lên từ 5 - 6 lần so với bệnh nhân không suy thận. Hiện tượng này chưa có cơ chế rõ ràng.

#### Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin không kiểm soát được khi thay đổi chế độ ăn hoặc khi thay đổi chế độ ăn kết hợp với sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường đường uống khác.

#### Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Viêm ruột, loét đại tràng, tắc ruột một phần hoặc có nguy cơ dẫn đến tắc ruột.

Bệnh đường tiêu hóa mạn tính có rối loạn tiêu hóa và hấp thu.

Các tình trạng bệnh lý có thể diễn biến xấu hơn khi đường tiêu hóa tăng sinh hơi (ví dụ thoát vị).

Bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan.

Bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton.

Bệnh nhân suy thận có  $Cl_{cr} < 25$  ml/phút.

#### Thận trọng

Khi được dùng đơn độc, thuốc không gây hạ đường huyết. Tuy nhiên, thuốc có nguy cơ làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường khác như insulin, metformin và các thuốc nhóm sulfonylurê. Trong trường hợp có hạ đường huyết quá mức, sử dụng glucose để bổ sung cho bệnh nhân và không nên sử dụng saccharose do acarbose làm chậm quá trình tiêu hóa và hấp thu của các disaccharid.

Thuốc có thể làm tăng enzym gan, cần giám sát trị số enzym gan của bệnh nhân vào 6 - 12 tháng đầu sau khi khởi đầu điều trị hoặc khi dùng liều cao. Nếu xuất hiện tăng enzym gan có thể xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị. Trong trường hợp này, bệnh nhân cần được theo dõi hàng tuần cho tới khi các trị số enzym gan trở về mức bình thường.

#### Thời kỳ mang thai

Không nên dùng cho phụ nữ mang thai do chưa có thông tin nghiên cứu lâm sàng trên đối tượng này.

#### Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú do chưa có nghiên cứu về mức độ an toàn.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

*Thường gặp*

Đầy hơi, đau bụng, tiêu chảy.

*Ít gặp*

Buồn nôn, nôn, khó tiêu.

*Hiếm gặp*

Phù, vàng da.

Bên cạnh đó, còn ghi nhận một số ADR chưa xác định được tần suất: giảm tiểu cầu, phản ứng quá mẫn, phát ban, ban đỏ, nổi mề đay, tắc ruột, trướng bụng, viêm gan, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tình trạng đầy hơi, đau bụng, tiêu chảy thường sẽ được cải thiện và giảm dần theo thời gian điều trị. Các triệu chứng trên đường tiêu hóa thường liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc mà chủ yếu là do carbohydrat không được tiêu hóa tích tụ tại phần dưới đường tiêu hóa. Cần nhắc chế độ ăn hợp lý. Trong trường hợp triệu chứng không được cải thiện, có thể cân nhắc giảm liều. Các trường hợp tăng enzym gan, vàng da thường hồi phục khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.

#### Liều lượng và cách dùng

*Cách dùng*

Uống acarbose vào đầu bữa ăn để hạ glucose huyết sau ăn. Do sự khác biệt rất lớn về hoạt tính của glucosidase giữa các bệnh nhân nên hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh. Cần điều chỉnh liều dùng cho phù hợp từng trường hợp. Nên nhai thuốc cùng với miếng đầu tiên của bữa ăn hoặc uống cùng với một ít chất lỏng trước bữa ăn. Trong giai đoạn dò liều, nên định lượng glucose 1 giờ sau ăn nhằm đánh giá đáp ứng điều trị. Sau đó, xét nghiệm HbA1c



khoảng 3 tháng một lần để theo dõi việc kiểm soát glucose huyết dài hạn.

#### Liều dùng

##### Liều ban đầu

Liều thường dùng là 25 mg/lần × 3 lần/ngày dùng cùng với bữa ăn chính. Để giảm ADR đường tiêu hóa, có thể bắt đầu 25 mg × 1 lần/ngày, rồi tăng dần liều cho tới 25 mg/lần × 3 lần/ngày theo khả năng dung nạp.

##### Liều duy trì

Khi đã đạt được liều 25 mg/lần × 3 lần/ngày, tiến hành chỉnh liều sau mỗi 4 - 8 tuần dựa vào đường huyết sau ăn 1 giờ và khả năng dung nạp thuốc. Liều thường dùng dao động từ 50 - 100 mg/lần, 3 lần/ngày. Chỉ nên chỉnh liều lên trên 50 mg/lần, 3 lần/ngày, ở các bệnh nhân có cân nặng trên 60 kg vì nguy cơ tăng enzym gan ở các bệnh nhân nhẹ cân.

Nếu tăng liều lên 100 mg/lần × 3 lần/ngày mà đường huyết sau ăn hoặc HbA<sub>1c</sub> không giảm thêm nữa thì nên xem xét giảm liều. Khi xác định được liều dùng có hiệu quả với khả năng dung nạp tốt, cần duy trì mức liều này. Trong một vài trường hợp có thể cân nhắc dùng đến liều tối đa 200 mg/lần × 3 lần/ngày.

Thuốc có thể phát huy tác dụng chỉ vài ngày sau chỉnh liều nhưng có thể phải mất tới 2 tuần để đạt tác dụng tối đa.

*Liều dùng khi phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác*  
Sử dụng acarbose với insulin và các thuốc nhóm sulfonylurê có thể gây hạ đường huyết quá mức. Nếu hạ đường huyết quá mức, cần điều chỉnh liều của thuốc cho phù hợp.

##### Liều dùng cho bệnh nhân suy thận

Nếu Cl<sub>cr</sub> ≥ 25 ml/phút: Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

Nếu Cl<sub>cr</sub> < 25 ml/phút: Không khuyến cáo sử dụng thuốc do chưa có nghiên cứu về liều dùng trên đối tượng bệnh nhân này.

##### Trường hợp trẻ em

Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân trẻ em nên không dùng thuốc cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

#### Tương tác thuốc

##### Các thuốc điều trị đái tháo đường khác

Khi dùng đơn độc, thuốc không gây hạ đường huyết. Tuy nhiên, thuốc có nguy cơ làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường khác như insulin, metformin hay các thuốc nhóm sulfonylurê. Có thể sốc nặng do hạ đường huyết quá mức với các triệu chứng như thay đổi nhận thức, lẫn lộn và co giật. Khi phối hợp với acarbose, cần nhắc giảm liều các thuốc một cách phù hợp. Trong trường hợp có hạ đường huyết quá mức, có thể cho bệnh nhân sử dụng glucose nhưng không sử dụng saccharose do hấp thụ glucose không bị ức chế bởi acarbose.

##### Các thuốc gây tăng đường huyết

Khi dùng cùng các thuốc gây tăng đường huyết như thuốc lợi tiểu, corticosteroid, phenothiazin, hormon tuyến giáp, estrogen, thuốc tránh thai đường uống, phenytoin, acid nicotinic, thuốc kích thích giao cảm, thuốc chẹn kênh calci và isoniazid có thể gây mất kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân. Do đó, cần giám sát chặt đường huyết nếu phối hợp thuốc.

##### Các thuốc hấp phụ ở ruột và enzym thủy phân carbohydrat

Các thuốc hấp phụ ở ruột (như than hoạt) và các chế phẩm chứa enzym thủy phân carbohydrat (như amylase, pancreatin) có thể làm giảm tác dụng của acarbose, do đó không nên dùng đồng thời.  
*Neomycin:* Dùng đồng thời với neomycin có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết sau ăn, đồng thời làm tăng tần suất và mức độ nặng của các ADR trên đường tiêu hóa.

*Cholestyramin:* Cholestyramin có thể làm tăng tác dụng của thuốc, đặc biệt là trên đường huyết sau ăn. Do đó không nên phối hợp hai thuốc này.

*Digoxin:* Trong một số trường hợp, thuốc có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của digoxin dẫn tới cần phải chỉnh liều digoxin. Nên xem xét giám sát nồng độ digoxin trong máu.

*Saccharose:* Saccharose và thực phẩm chứa saccharose thường gây rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy trong quá trình dùng thuốc, do hiện tượng tăng lên men carbohydrat ở đại tràng.

#### Quá liều và xử trí

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

*Cập nhật lần cuối:* 2017.

## ACEBUTOLOL

**Tên chung quốc tế:** Acebutolol.

**Mã ATC:** C07AB04.

**Loại thuốc:** Chẹn beta-adrenergic.

#### Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

#### Dược lực học

Acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta<sub>1</sub> adrenergic và có tác dụng dược lý tương tự các thuốc chẹn beta giao cảm khác. Ở liều thấp, acebutolol có tác dụng ức chế chọn lọc do cơ chế cạnh tranh với các chất dẫn truyền thần kinh giao cảm trên thụ thể beta<sub>1</sub> ở tim, trong khi có rất ít tác dụng trên thụ thể beta<sub>2</sub> ở phế quản và cơ trơn mạch máu. Ở liều cao (trên 800 mg/ngày), thuốc mất tác dụng chọn lọc và ức chế cạnh tranh cả trên thụ thể beta<sub>1</sub> và beta<sub>2</sub>. Bên cạnh đó, acebutolol còn thể hiện hoạt tính giao cảm nội tại yếu (hoạt tính chủ vận một phần trên thụ thể beta). Thuốc cũng có tác dụng ổn định màng tế bào trên tim, tương tự như quinidin, nhưng chỉ xuất hiện khi dùng liều cao và thường không rõ ràng ở liều thường dùng trong lâm sàng.

Tác dụng dược lý của thuốc là do tác dụng của cả acebutolol chưa chuyển hóa và chất chuyển hóa chính (diacetolol). Diacetolol có hoạt tính mạnh tương đương acebutolol, và có hoạt tính chọn lọc beta<sub>1</sub> cao hơn so với acebutolol trên động vật thí nghiệm. Diacetolol cũng có hoạt tính giao cảm nội tại yếu, nhưng không có tác dụng ổn định màng tế bào.

Do cơ chế tác dụng trên, acebutolol và chất chuyển hóa diacetolol làm giảm tần số tim, đặc biệt tim đập nhanh do gắng sức, và làm giảm co bóp cơ tim; cả hai tác dụng này bị đảo ngược một phần do thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (Intrinsic Sympathomimetic Activity, viết tắt là ISA), nên tần số tim lúc nghỉ giảm do thuốc thường ít hơn (khoảng 3 nhịp đập/phút) so với các thuốc chẹn beta khác không có ISA. Cung lượng tim lúc nghỉ cũng như khi gắng sức bị giảm hoặc không thay đổi trong khi điều trị acebutolol. Giảm co bóp cơ tim và tần số tim do acebutolol dẫn đến giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, điều này giải thích tính hiệu quả của acebutolol trong cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính. Acebutolol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương lúc nghỉ và khi gắng sức. Chưa xác định chính xác được cơ chế tác dụng giảm huyết áp của acebutolol. Thuốc làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp và cả ở người tăng huyết áp có renin bình thường hoặc cao.

Acebutolol còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, thuộc loại thuốc chống loạn nhịp nhóm II. Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh của acebutolol qua trung gian chủ yếu do hoạt tính chẹn beta của