

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_{1c} 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_{cr} ≥ 25 ml/phút: Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều.

Nếu Cl_{cr} < 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 beta₁ 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 beta₁ ở tim, trong khi có rất ít tác dụng trên thụ thể beta₂ 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 beta₁ và beta₂. 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 beta₁ 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

thuốc. Acebutolol làm chậm dẫn truyền trong nút nhĩ thất và làm tăng tính trở của nút nhĩ thất, mà không tác động nhiều đến thời gian hồi phục nút xoang, thời kỳ trở hữu hiệu của nhĩ hoặc thất, hoặc thời gian dẫn truyền HV (dẫn truyền thất).

Được động học

Hấp thu: Sau khi uống, nồng độ đỉnh của acebutolol và diacetolol tương ứng đạt được sau 2 và 4 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến hấp thu thuốc. Ở người bình thường hoặc tăng huyết áp, acebutolol bắt đầu tác dụng trong vòng 1 - 1,5 giờ đối với tần số tim lúc nghỉ, do phản xạ hoặc do gắng sức và huyết áp tâm thu, tác dụng tối đa sau 2 - 8 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ hoặc lâu hơn. Sau khi uống một liều đơn 300 mg ở người bị ngoại tâm thu thất, acebutolol làm hết ngoại tâm thu thất trong khoảng 1 giờ, tối đa sau 4 - 6 giờ và có thể kéo dài tới 10 giờ.

Phân bố: Acebutolol và diacetolol phân bố rộng trong cơ thể, nhưng cả hai chất ít tan trong lipid và ít vào được TKTW. Cả hai chất qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ với nồng độ còn cao hơn cả nồng độ trong huyết tương mẹ. Acebutolol liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 26%, và khoảng 50% liên kết với hồng cầu.

Chuyển hóa: Acebutolol được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, nhưng phần lớn bị chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù vậy, sinh khả dụng đường uống của acebutolol được ghi nhận khoảng 40%. Chất chuyển hóa chính qua gan của acebutolol là diacetolol.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ huyết tương của acebutolol là 3 - 4 giờ và của diacetolol là 8 - 13 giờ. Nửa đời thải trừ của cả hai chất sẽ dài hơn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Trên bệnh nhân suy thận nặng, $t_{1/2}$ của diacetolol có thể kéo dài đến 32 giờ. Acebutolol và diacetolol thải trừ qua nước tiểu và qua mật, và có thể trải qua chu trình ruột gan. Acebutolol có thể bị thải trừ trực tiếp từ thành ruột non và trên 50% liều uống có thể tìm lại trong phân.

Acebutolol và diacetolol có thể loại bỏ khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác, đặc biệt là thuốc lợi tiểu nhóm thiazid.

Loạn nhịp thất: Điều trị và dự phòng tái phát các ngoại tâm thu thất bao gồm các loại ngoại tâm thu đơn dạng và đa dạng, và/hoặc ngoại tâm thu ghép và các phức hợp R trên T.

Đau thắt ngực mạn tính ổn định: Acebutolol có thể làm giảm tần suất cơn đau thắt ngực, giảm liều dùng nitroglycerin và tăng dung nạp gắng sức. Chỉ định này chưa được chấp nhận ở một số nước (như Mỹ).

Chống chỉ định

Sốc tim, suy tim chưa kiểm soát được, nhịp tim chậm (dưới 45 - 50 nhịp/phút), huyết áp thấp (dưới 100/60 mmHg), hội chứng suy nút xoang, block nhĩ thất độ 2 - 3, toan chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng, u tủy thượng thận chưa điều trị.

Mẫn cảm với acebutolol hoặc với các thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Đau thắt ngực kiểu Prinzmetal: Dùng rất thận trọng

Suy thận: Không có chống chỉ định dùng acebutolol trên bệnh nhân suy thận do thuốc vừa thải trừ qua thận vừa thải trừ qua đường tiêu hóa. Cần thận trọng khi sử dụng liều cao trên bệnh nhân suy thận nặng để tránh tích lũy thuốc (xem thêm phần Liều lượng cho bệnh nhân suy thận).

Suy gan: Acebutolol cũng cần được dùng thận trọng trên bệnh nhân suy gan.

Bệnh lý cơ thất phế quản: Nói chung không nên sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm cho người có bệnh lý cơ thất phế quản. Tuy

nhiên, do acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc beta, nên có thể sử dụng liều thấp trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các trị liệu thay thế. Lưu ý, do tác dụng chẹn chọn lọc beta, không hoàn toàn và phụ thuộc liều, nếu bắt buộc phải sử dụng acebutolol trên bệnh nhân có bệnh lý cơ thất phế quản, cần bắt đầu với liều thấp, chia nhỏ liều và chuẩn bị sẵn các thuốc giãn phế quản để xử trí khi cần thiết.

Suy tim: Các thuốc chẹn beta giao cảm có thể làm nặng thêm suy tim, vì vậy không dùng acebutolol nếu suy tim chưa kiểm soát được (xem Chống chỉ định), nhưng có thể dùng cho các trường hợp suy tim đã kiểm soát được bằng các thuốc digitalis và/hoặc lợi tiểu. Lưu ý, cả digitalis và chẹn beta đều làm giảm dẫn truyền nhĩ thất. Nếu suy tim không cải thiện, cần dùng acebutolol.

Ngừng thuốc: Khi ngừng thuốc, phải giảm liều từ từ trong vòng 2 tuần. Dừng thuốc đột ngột có thể làm tăng nặng bệnh, điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có bệnh động mạch vành hoặc suy tim.

Bệnh mạch ngoại vi: Các thuốc chẹn beta làm giảm cung lượng tim, thúc đẩy hoặc làm nặng thêm triệu chứng của bệnh động mạch ngoại vi. Không dùng trong bệnh động mạch ngoại vi nặng (xem mục Chống chỉ định), cần phải chú ý với các bệnh nhân này và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tiến triển tắc nghẽn động mạch trên bệnh nhân.

Vây nển: Cần cân nhắc kỹ lưỡng trước khi quyết định dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân vây nển.

Dùng các thuốc gây mê và phẫu thuật lớn: Phải thận khi dùng trong acebutolol cho người có phẫu thuật lớn cần phải gây mê. Cần thiết phải ngừng liều pháp chẹn beta trước các phẫu thuật lớn là vấn đề còn tranh cãi. Khi đã quyết định ngừng chẹn beta trước khi phẫu thuật, phải ngừng thuốc ít nhất 24 giờ. Nếu tiếp tục dùng thuốc chẹn beta, giảm nguy cơ loạn nhịp nhưng tăng nguy cơ tụt huyết áp và khó duy trì hoặc khởi động lại tim đập trong khi phẫu thuật ở người đã dùng thuốc chẹn beta. Tác dụng của acebutolol có thể đảo ngược bằng cách cho dùng các thuốc chủ vận beta (như dobutamin, isoproterenol). Nếu người bệnh tiếp tục dùng acebutolol trước khi phẫu thuật, phải đặc biệt chú ý khi dùng các thuốc gây mê ức chế cơ tim (như cyclopropan, ether, trichlorethylen) và phải giảm liều acebutolol thấp nhất có thể. Có thể bảo vệ người bệnh chống lại các phản ứng đối giao cảm bằng cách tiêm tĩnh mạch atropin.

Đái tháo đường: Các thuốc chẹn beta có khả năng làm tăng insulin gây hạ đường huyết và che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết như nhịp tim nhanh, tuy nhiên thường không ảnh hưởng đến các dấu hiệu khác như chóng mặt hay đổ mồ hôi. Bệnh nhân đái tháo đường cần được cảnh báo về khả năng che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết.

Nhiễm độc giáp: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc giáp (dấu hiệu nhịp tim nhanh). Ngừng đột ngột các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy cơn bão giáp trạng, vì vậy với những bệnh nhân nghi ngờ có nhiễm độc giáp nếu cần dùng acebutolol thì phải được theo dõi chặt chẽ.

Cần dùng thận trọng thuốc chẹn beta cho những người có tiền sử phản ứng phản vệ với các loại dị ứng nguyên vì thuốc chẹn beta có thể làm tăng tính mẫn cảm với dị ứng nguyên và làm phản ứng phản vệ nặng thêm, có thể không đáp ứng với liều thông thường epinephrin dùng để điều trị phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng acebutolol trong 3 tháng đầu thai kỳ trừ khi thật cần thiết và phải sử dụng với liều thấp nhất có thể.

Sử dụng acebutolol trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể dẫn đến hiện tượng trẻ sinh ra nhẹ cân, hạ đường huyết, nhịp chậm, hạ huyết áp và các biến chứng tim hoặc phổi.

Các thuốc chẹn beta có thể làm giảm tưới máu nhau thai, có thể dẫn đến thai chết trong tử cung và sinh non.

Do chưa có các nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ về việc sử dụng acebutolol trên phụ nữ mang thai, chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Acebutolol và diacetolol bài tiết ra sữa với tỷ lệ nồng độ trong sữa/nồng độ trong huyết tương tương ứng là 7,1 và 12,2. Không khuyến cáo sử dụng acebutolol cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp và các ADR nghiêm trọng của acebutolol chủ yếu liên quan đến hoạt tính chẹn beta giao cảm. ADR thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là mệt mỏi và rối loạn tiêu hóa, ADR nghiêm trọng bao gồm suy tim, block nhĩ thất và co thắt phế quản.

Dưới đây liệt kê các ADR được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng, sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất gặp. Đồng thời cũng liệt kê các ADR được tổng hợp từ các báo cáo tự nguyện trong giai đoạn sau khi thuốc ra thị trường - trong những trường hợp này, tần suất gặp không ước đoán được và sẽ được ghi là "Chưa xác định được tần suất".

Rất thường gặp

Miễn dịch: kháng thể kháng nhân.

Thần kinh: mệt mỏi.

Tiêu hóa: rối loạn tiêu hóa.

Thường gặp

Tâm thần: trầm cảm, ác mộng.

Thần kinh: đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy.

Thị giác: giảm thị lực.

Hô hấp: khó thở.

Da: ban da.

Ít gặp

Hệ miễn dịch: hội chứng giống Lupus.

Chưa xác định được tần suất

Tâm thần: rối loạn tâm thần, ảo giác, lú lẫn, mất ham muốn tình dục, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: dị cảm, các rối loạn hệ TKTW.

Thị giác: khô mắt.

Tim: suy tim, nghẽn nhĩ thất độ 1, tăng nặng nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp.

Mạch: chứng khập khiễng cách hồi, hội chứng Raynaud, tím tái ngoại vi và lạnh ngoại vi, tụt huyết áp.

Hô hấp: viêm phổi, thâm nhiễm phổi, co thắt phế quản.

Tiêu hóa: nôn.

Rối loạn chung: hội chứng dừng thuốc.

Gan mật: tăng enzym gan, tổn thương gan chủ yếu là tế bào gan.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Người lớn, liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg/lần/ngày hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu chưa kiểm soát được huyết áp sau 2 tuần điều trị, tăng liều thành 400 mg/lần, 2 lần/ngày có thể đạt tác dụng tối ưu. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, có thể tăng liều đến tối đa 1,2 g/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ, hoặc cân nhắc bổ sung thuốc hạ huyết áp thứ hai như nifedipin hoặc liều nhỏ thuốc lợi tiểu thiazid.

Đau thắt ngực: Người lớn, liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg/lần/ngày (hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày). Trong trường hợp nặng, có thể dùng liều 300 mg/lần, 3 lần/ngày. Tổng liều có thể tăng đến 1,2 g/ngày nếu cần thiết. Khi giảm liều phải giảm dần như khi tăng liều.

Loạn nhịp: Người lớn, liều uống khởi đầu là 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều có thể được hiệu chỉnh tăng dần theo đáp ứng, lên đến 1,2 g/ngày. Chia liều nhỏ sẽ kiểm soát bệnh tốt hơn dùng đơn liều trong ngày. Khi ngừng điều trị, nên giảm liều từ từ trong khoảng 2 tuần.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có sinh khả dụng đường uống cao gấp 2 lần so với người bình thường, vì vậy thường cần liều duy trì thấp hơn. Không dùng liều cao quá 800 mg/ngày ở người cao tuổi. Lưu ý đánh giá chức năng thận, giảm liều nếu có suy thận từ trung bình đến nặng.

Suy thận: Liều acebutolol cần giảm 50% khi mức lọc cầu thận từ 25 - 50 ml/phút và giảm 75% khi mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút. Số lần chia liều không được vượt quá 1 lần/ngày.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được thiết lập.

Tương tác thuốc

Acebutolol có thể có tác dụng cộng hưởng khi dùng phối hợp với các thuốc hủy catecholamin như reserpin, gây ra nhịp chậm đáng kể hoặc tụt huyết áp.

Không nên sử dụng acebutolol đồng thời với verapamil hoặc trong vòng vài ngày điều trị verapamil (và ngược lại).

Thận trọng đặc biệt khi dùng cùng với bất kỳ thuốc nào trong nhóm chẹn kênh calci, đặc biệt là diltiazem. Tăng nguy cơ trầm cảm đã được báo cáo khi dùng đồng thời các thuốc chẹn beta với diltiazem. Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như disopyramid) và amiodaron có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ và gây ra tác dụng ức chế cơ cơ khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường không ổn định và phụ thuộc insulin, có thể cần phải giảm liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Tuy nhiên thuốc chẹn beta cũng có thể làm giảm hiệu quả của glibenclamid. Các thuốc chẹn beta làm mờ dấu hiệu của tụt đường huyết (xem thêm phần Thận trọng).

Ít có khả năng gặp tương tác thuốc do đẩy nhau khỏi vị trí gắn kết với protein huyết tương vì cả acebutolol và diacetolol đều ít liên kết với protein huyết tương.

Nếu thuốc chẹn beta được sử dụng đồng thời với clonidin, không nên dùng clonidin trong vòng một vài ngày sau khi dùng thuốc chẹn beta.

Acebutolol có thể đối kháng tác dụng với các thuốc giống giao cảm và các thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

Phối hợp thuốc chẹn beta với digoxin có thể gây ra chậm nhịp nghiêm trọng.

Tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid.

Phối hợp với thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc nhóm barbiturat và phenothiazin cũng như phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.

Thận trọng khi sử dụng cùng các thuốc gây mê (xem thêm phần Thận trọng).

Có nguy cơ về mặt lý thuyết khi dùng đồng thời các thuốc ức chế monoamin oxidase và liều cao các thuốc chẹn beta, ngay cả khi là các thuốc có tác dụng chọn lọc trên tim, có thể gây tăng huyết áp. Sử dụng đồng thời fingolimod với các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng làm chậm nhịp tim, và phối hợp này không được khuyến cáo. Khi phối hợp thuốc này được coi là cần thiết, nên có những theo dõi thích hợp khi bắt đầu điều trị.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp quá chậm, nghẽn nhĩ thất, block dẫn truyền trong thất, tụt huyết áp, suy tim tăng nặng, động kinh và có thể co thắt phế quản, hạ đường huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày.

Nhịp chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin 1 - 3 mg, chia 3 lần. Nếu chưa có đáp ứng cho thêm isoproterenol tĩnh mạch (5 microgam/phút), theo dõi liên tục cho tới khi có đáp ứng.

Tụt huyết áp dai dẳng: Cần cho các thuốc kích thích giao cảm như epinephrin, dopamin hoặc dobutamin.

Trong những trường hợp ngộ độc nghiêm trọng với suy giảm tuần hoàn không đáp ứng với atropin và catecholamin, tiêm tĩnh mạch glucagon 10 - 20 mg có thể cải thiện đáng kể. Đặt máy tạo nhịp khi rối loạn nhịp nặng.

Cơ thất phế quản: Cần cho các thuốc nhóm theophyllin như aminophyllin hoặc kích thích beta₂ giao cảm như terbutalin.

Thâm tách máu có thể loại được acebutolol.

Cập nhật lần cuối: 2020.

ACENOCOUMAROL

Tên chung quốc tế: Acenocoumarol.

Mã ATC: B01AA07.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đông máu. Thuốc kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg; 4 mg.

Dược lực học

Acenocoumarol là một dẫn chất coumarin kháng vitamin K. Những thuốc này ức chế enzym vitamin K epoxid reductase dẫn tới ngăn cản quá trình chuyển acid glutamic thành acid gamma-carboxyglutamic của các protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X.

Như vậy, các dẫn chất coumarin kháng vitamin K có tác dụng chống đông máu gián tiếp bằng cách ngăn cản sự tổng hợp các dạng hoạt động của các yếu tố đông máu trên (II, VII, IX, X).

Sau khi uống acenocoumarol, tác dụng kéo dài thời gian prothrombin thường đạt tối đa trong vòng từ 24 - 48 giờ, tùy thuộc liều dùng. Sau khi ngừng thuốc 48 giờ, thời gian prothrombin trở về mức trước khi dùng thuốc.

Sau khi uống, nói chung các dẫn chất coumarin kháng vitamin K gây hạ prothrombin máu trong vòng 36 - 72 giờ. Cân bằng điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đòi hỏi nhiều ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng chống đông máu còn có thể kéo dài thêm 2 - 3 ngày. Thuốc có thể hạn chế được sự phát triển của các cục huyết khối đã có trước và ngăn ngừa được các triệu chứng huyết khối tắc mạch thứ phát, tuy không có tác dụng tiêu huyết khối trực tiếp vì không đảo ngược được thương tổn của mô bị thiếu máu cục bộ.

So với warfarin và phenprocoumon, acenocoumarol có ưu điểm là thời gian tác dụng ngắn hơn.

Dược động học

Hấp thu: Acenocoumarol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống đạt 60%. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng khoảng 1 - 3 giờ sau khi uống một liều 10 mg. Một phần đáng kể đồng phân S(-)acenocoumarol qua chuyển hóa bước đầu tại gan, trong khi sinh khả dụng của đồng phân R(+)acenocoumarol là 100%.

Phân bố: Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (99%). Thể tích phân bố 0,16 - 0,34 lít/kg. Acenocoumarol qua nhau thai và một phần nhỏ được phát hiện trong sữa mẹ.

Chuyển hóa: Acenocoumarol bị chuyển hóa ở gan bởi hệ enzym cytochrom P450 (isoenzym CYP2C9 chuyển hóa đồng phân S, đồng phân R bị chuyển hóa bởi một số isoenzym khác) thành các chất chuyển hóa amin và acetamid không có hoạt tính. Một

vài chất chuyển hóa khác như diastereoisometric alcohol và chất chuyển hóa hydroxyl có thể có hoạt tính. Các nhà lâm sàng cần biết khả năng một số người bệnh nhạy cảm cao với acenocoumarol do tính đa hình của ty lạp thể ở gan, và có thể phải giảm liều ở người bệnh đó.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của acenocoumarol khoảng 8 - 11 giờ.

Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60% trong khoảng 1 tuần) ở dưới dạng chuyển hóa và một phần qua phân (29% trong khoảng 1 tuần), đào thải qua thận ở dạng không đổi dưới 0,2%.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng các bệnh thuyên tắc huyết khối (như huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc phổi).

Dự phòng thuyên tắc trong bệnh rung nhĩ và bệnh thấp tim.

Dự phòng sau khi đặt van tim nhân tạo.

Con thiếu máu não thoáng qua.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với các dẫn chất coumarin.

Phụ nữ mang thai.

Viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng trong tim do vi khuẩn.

Loạn sản máu hoặc bất kỳ rối loạn máu nào làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Tăng huyết áp nặng.

Nguy cơ xuất huyết trước hoặc mới can thiệp ngoại khoa về thần kinh và mắt hay khả năng phải mổ lại.

Xuất huyết não, xuất huyết đường tiêu hóa, đường tiêu hoặc đường hô hấp.

Suy thận nặng.

Suy gan nặng, đặc biệt khi thời gian prothrombin đã bị kéo dài.

Loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển.

Không dùng acenocoumarol trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Thận trọng

Lưu ý đến khả năng nhận thức của người bệnh trong quá trình điều trị (nguy cơ uống thuốc nhầm). Hướng dẫn cẩn thận để họ tuân thủ chỉ định chính xác, hiểu rõ nguy cơ và thái độ xử lý, nhất là với người cao tuổi.

Chú ý: Uống thuốc đều hàng ngày vào cùng một thời điểm.

Xét nghiệm kiểm tra thời gian prothrombin (PT)/tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) định kỳ và tại cùng một nơi.

Trường hợp can thiệp ngoại khoa, phải xem xét từng trường hợp để điều chỉnh hoặc tạm ngừng dùng thuốc chống đông máu, căn cứ vào nguy cơ huyết khối của người bệnh và nguy cơ chảy máu liên quan đến từng loại phẫu thuật.

Theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều cho phù hợp ở người suy thận vừa và nhẹ hoặc hạ protein máu.

Ở bệnh nhân suy tim nặng, cần chỉnh liều một cách thận trọng vì tình trạng sung huyết gan có thể làm giảm hoạt hóa gamma-carboxyl hóa các yếu tố đông máu. Khi tình trạng hồi phục, có thể cần tăng liều trở lại.

Tai biến xuất huyết dễ xảy ra trong những tháng đầu điều trị, nên cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi người bệnh ra viện trở về nhà.

Không nên dùng thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Đã có thống kê khoảng 4% dị dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cá sấu thai). Vì vậy tránh dùng cho phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bù vitamin K cho trẻ.