

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Thường gặp**

Tiêu hóa: tiêu chảy (giảm liều), buồn nôn, nôn.

**Ít gặp**

Da: viêm da.

**Hiếm gặp**

Mắt: suy giảm thị lực (ngừng dùng); dấu hiệu huyết khối tắc mạch; rối loạn thị giác (ngừng dùng).

**Chưa xác định được tần suất:**

Cơ giết (thường là với liều cao); hạ huyết áp (khi tiêm tĩnh mạch nhanh); tình trạng khó chịu (khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

TKTW: phù não và nhồi máu não (khi điều trị chảy máu dưới màng nhện), đau đầu, chóng mặt.

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

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

Phản ứng dị ứng: tăng mẫn cảm bao gồm phản ứng phản vệ (ngứa, phù mạch, sốc phản vệ) hoặc phát ban da.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Giảm liều khi có các rối loạn tiêu hóa. Ngừng dùng thuốc khi có các rối loạn về thị giác.

**Liều lượng và cách dùng**

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

Người lớn:

*Ức chế tiêu fibrin (tại chỗ):*

Người lớn, uống 1 - 1,5 g/lần (hoặc 15 - 25 mg/kg), ngày 2 - 3 lần. Khi tiêm tĩnh mạch chậm, liều dùng mỗi lần 0,5 - 1 g (hoặc 10 mg/kg), ngày 3 lần. Sau điều trị ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục, liều 25 - 50 mg/kg/ngày.

Trẻ em, uống 15 - 25 mg/kg, 2 - 3 lần/ngày (tối đa 1,5 g/lần).

*Rong kinh (liều đầu tiên khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt):* Người lớn, uống 1 g/lần, ngày 3 lần, tới 4 ngày. Tối đa mỗi ngày 4 g.

*Phù mạch di truyền:* Người lớn, uống 1,0 - 1,5 g/lần, ngày 2 - 3 lần.

Để dự phòng ngăn hạn của phù mạch di truyền, acid tranexamic được bắt đầu dùng từ vài ngày trước khi làm thủ thuật mà có nguy cơ gây ra phù mạch di truyền cấp tính (ví dụ trong nha khoa) và tiếp tục trong 2 - 5 ngày sau đó.

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

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

*Ức chế tiêu fibrin nói chung:* Tiêm tĩnh mạch chậm, người lớn, 1 g, cách 6 - 8 giờ, hoặc 15 mg/kg, cách 6 - 8 giờ, tốc độ tiêm không quá 100 mg/phút.

*Phẫu thuật rạch cho những người bị bệnh ura chảy máu:*

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

*Người suy thận:* Điều chỉnh liều dùng và khoảng cách dùng dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh ( $C_{cr}$ ):

$C_{cr}$ : 120 - 250 micromol/lít: Uống 15 mg/kg/lần, ngày 2 lần, hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg/lần, ngày 2 lần (cách nhau 12 giờ).

$C_{cr}$ : 250 - 500 micromol/lít: Uống 15 mg/kg, mỗi ngày 1 lần hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg, mỗi ngày một lần.

$C_{cr}$  > 500 micromol/lít: Uống 7,5 mg/kg, mỗi ngày 1 lần hoặc 15 mg/kg cách mỗi 48 giờ; hoặc dùng đường tĩnh mạch 5 mg/kg, mỗi ngày 1 lần hoặc 10 mg/kg, cách mỗi 48 giờ (một số chế phẩm

chống chỉ định ở người suy thận nặng).

**Tương tác thuốc**

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

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

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

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

**Tương hợp**

Để truyền tĩnh mạch, có thể pha loãng dung dịch acid tranexamic với các dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, dung dịch Ringer lactat. Có thể cho acid tranexamic và heparin vào cùng một dung dịch tiêm truyền. Chuẩn bị dịch truyền trong ngày truyền.

**Tương kỵ**

Không trộn thuốc tiêm với máu, urokinase.

Không trộn thuốc tiêm với một số thuốc tăng huyết áp (noradrenalin bitartrat, desoxyepinephrin hydroclorid, metaraminol bitartrat), các benzylpenicilin, penicilin, các tetracyclin (tetracyclin hydroclorid, rolitetraclon nitrat, rolitetraclon), dipyridamol, diazepam, vì có những thay đổi về màu sắc hoặc có kết tủa.

Có nhà sản xuất cho rằng không trộn thuốc tiêm acid tranexamic với các thuốc khác.

**Quá liều và xử trí**

*Triệu chứng:* Chưa có thông báo về trường hợp quá liều acid tranexamic. Những triệu chứng quá liều có thể là: buồn nôn, nôn, các triệu chứng và/hoặc hạ huyết áp tư thế đứng.

*Xử trí:* Không có thuốc đặc hiệu. Nếu nhiễm độc do uống quá liều: gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Trong cả 2 trường hợp nhiễm độc do uống và do tiêm truyền, nên duy trì bổ sung dịch để thúc đẩy bài tiết thuốc qua thận và dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối:* 2016.

**ACID URSODEOXYCHOLIC**

**Tên chung quốc tế:** Ursodeoxycholic acid.

**Mã ATC:** A05AA02.

**Loại thuốc:** Acid mật.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén: 150 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg.

Viên nang: 250 mg, 300 mg.

**Dược lực học**

Acid ursodeoxycholic là một acid mật tự nhiên, hiện diện một lượng nhỏ trong túi mật của người, có tác dụng làm giảm tổng hợp và bài tiết cholesterol ở gan và giảm hấp thu cholesterol ở ruột. Acid ursodeoxycholic được dùng để hòa tan sỏi túi mật giàu cholesterol.

**Dược động học**

Acid ursodeoxycholic hấp thu qua đường tiêu hóa, thải trừ qua mật và có chu kỳ gan - ruột. Thuốc liên hợp một phần tại gan trước khi thải qua mật. Dưới ảnh hưởng của vi khuẩn đường ruột, một phần của dạng tự do và dạng liên hợp bị thủy phân hydro để tạo thành acid lithocholic thải trực tiếp qua phân, phần còn lại được hấp thu và liên hợp chủ yếu với sulfat tại gan trước khi thải qua phân. Thuốc gắn 70% với protein. Thể tích phân bố rất nhỏ.

**Chỉ định**

Làm tan sỏi mật giàu cholesterol.  
 Xơ gan ứ mật tiên phát.  
 Bệnh lý gan mật liên quan đến xơ nang ở trẻ em từ 6 - 18 tuổi.  
 Trào ngược dạ dày - thực quản.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với thuốc.  
 Bệnh nhân có sỏi cholesterol bị vôi hóa, sỏi cản quang trên phim X-quang, túi mật không hoạt động, viêm túi mật cấp, thường xuyên bị cơn đau quặn mật, viêm hoặc các rối loạn khác của ruột non, đại tràng và gan làm ảnh hưởng đến tuần hoàn gan ruột của muối mật.

**Thận trọng**

Tránh dùng cho người có bệnh gan mạn tính (trừ trường hợp xơ gan ứ mật tiên phát).  
 Không nên ăn chế độ ăn quá nhiều calo hoặc nhiều cholesterol.  
 Chế độ ăn ít cholesterol có thể cải thiện hiệu quả của thuốc.  
 Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có dữ liệu về tính an toàn trên thai nhi. Tốt nhất nên tránh dùng cho phụ nữ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa đủ dữ liệu về tính an toàn của acid ursodeoxycholic trên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng acid ursodeoxycholic trên phụ nữ cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp*

Ngoài da: ban đỏ. Có thể xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng.  
 Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn.  
 Cơ - xương - khớp: đau lưng.  
 Thần kinh: chóng mặt.  
 Hô hấp: viêm phế quản, ho, viêm họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Trong khi điều trị, nếu không nhìn thấy hình ảnh túi mật trên X-quang hoặc siêu âm, hoặc trường hợp sỏi mật bị calci hóa, giảm co bóp túi mật hoặc đau do co thắt túi mật từng cơn, cần ngừng thuốc.  
 Nếu tiêu chảy xuất hiện, cần giảm liều và điều trị triệu chứng tiêu chảy. Nếu tiêu chảy kéo dài, dai dẳng, cần ngừng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng**

**Sỏi mật:** Thuốc dùng để hòa tan sỏi mật với liều 8 - 12 mg/kg/ngày, uống hàng ngày, dùng 1 lần trước khi đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, trong khoảng 2 năm (tiếp tục dùng 3 - 4 tháng sau khi tan sỏi).  
 Liều dùng không nhất thiết phải chia đều, với liều lớn hơn uống vào buổi tối trước khi ngủ vì nguy cơ tăng cholesterol túi mật vào ban đêm.

Người béo phì có thể phải dùng liều 15 mg/kg/ngày.  
 Liều 300 mg, 2 lần/ngày, có thể dùng với mục đích phòng sỏi mật ở những bệnh nhân có giảm cân nhanh.

**Xơ gan ứ mật tiên phát:** 12 - 16 mg/kg/ngày, chia 3 lần, trong 3 tháng, sau đó dùng 12 - 16 mg/kg/ngày, uống 1 lần trước khi ngủ.

**Bệnh lý gan mật liên quan đến xơ nang ở trẻ em từ 6 - 18 tuổi:** 20 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần. Nếu cần thiết có thể tăng lên 30 mg/kg/ngày.

**Trào ngược dạ dày - thực quản:** Người lớn ( $\geq 47$  kg): 250 mg/lần/ngày, trong 10 - 14 ngày, dùng trước khi đi ngủ.

**Theo dõi hiệu quả điều trị:**

Theo dõi chức năng gan (GGT, alkaline phosphatase, AST, ALT và

bilirubin) hàng tháng trong 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó cứ 6 tháng kiểm tra một lần. Cải thiện nồng độ enzym gan và cải thiện triệu chứng lâm sàng là thước đo hiệu quả điều trị.

**Tương tác thuốc**

Resins gắn acid mật (colestyramine, colestipol...) và một số thuốc kháng acid (như nhôm hydroxyd...) có thể ức chế hấp thu và giảm hiệu quả của acid ursodeoxycholic, do đó nên tránh dùng các thuốc này đồng thời với acid, nên dùng cách nhau 2 giờ.

Than hoạt có thể làm giảm hấp thu acid ursodeoxycholic (UDCA). UDCA có thể làm tăng hấp thu của ciclosporin và tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, do đó cần kiểm tra và giảm liều cyclosporin nếu cần thiết.

Trong một số trường hợp, UDCA có thể làm giảm hấp thu ciprofloxacin.

UDCA làm giảm  $C_{max}$  và AUC của các thuốc chẹn kênh calci như nitrendipin.

Tương tác làm giảm hiệu quả của dapson cũng được ghi nhận và báo cáo.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy UDCA có khả năng gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450 3A.

Có khuyến cáo rằng thuốc làm tăng thải trừ cholesterol qua mật như các hormon oestrogen, thuốc tránh thai đường uống và một số thuốc hạ cholesterol khác không nên dùng cùng acid ursodeoxycholic.

**Quá liều và xử trí**

Quá liều do acid ursodeoxycholic ít khi xảy ra. Có thể xuất hiện tiêu chảy do hấp thu của acid ursodeoxycholic giảm theo liều nên sẽ tăng đào thải qua phân khi dùng liều quá cao. Không có thuốc điều trị đặc hiệu, tuy nhiên resin trao đổi ion có thể dùng để gắn với acid mật ở ruột non. Điều trị triệu chứng tiêu chảy bằng bù nước - điện giải.

*Cập nhật lần cuối: 2020.*

**ACID VALPROIC**

**Tên chung quốc tế:** Valproic acid.

**Mã ATC:** N03AG01.

**Loại thuốc:** Thuốc chống động kinh; thuốc chống hưng cảm, thuốc chống đau nửa đầu, chất ức chế histon deacetylase.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc có các dạng acid valproic, natri valproat hoặc natri valproat phối hợp với acid valproic. Hàm lượng và liều lượng tính theo acid valproic.

*Natri valproat:*

Dung dịch uống: 250 mg/5 ml (5 ml, 10 ml, 480 ml).

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 100 mg/ml (5 ml).

*Acid valproic:*

Viên nang mềm: 250 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

*Natri divalproex* (acid valproic và natri valproat với tỷ lệ 1 : 1):

Viên nang chứa các hạt bao kháng dịch dạ dày: 125 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 250 mg, 500 mg.

**Được lực học**

Cơ chế chống động kinh của acid valproic chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của thuốc có thể liên quan đến tác dụng làm tăng nồng độ chất dẫn truyền thần kinh GABA tại não thông qua ức chế GABA transferase và succinic