

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 sỏi 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 (≥ 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 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

aldehyd dehydrogenase - hai enzym đóng vai trò quan trọng trong quá trình dị hóa chất dẫn truyền thần kinh này. Ngoài ra, acid valproic cũng có thể làm tăng chọn lọc đáp ứng GABA hậu synap; ảnh hưởng trực tiếp đến màng tế bào thần kinh bằng cách hoạt hóa dòng ion kali; giảm hoạt tính của chất dẫn truyền kích thích aspartat; ức chế tái thu hồi GABA ở tế bào thần kinh đệm và tận cùng các dây thần kinh.

Dược động học

Hấp thu: Acid valproic được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn tại đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Nồng độ đỉnh của thuốc đạt được trong khoảng 1 - 4 giờ sau khi uống liều đơn dạng acid hoặc muối natri, 3 - 5 giờ sau khi uống liều đơn natri divalproex và 7 - 14 giờ sau khi uống liều lặp lại natri divalproex dạng viên nén giải phóng kéo dài. Mặc dù tốc độ hấp thu acid valproic có thể khác nhau tùy theo dạng bào chế (lông, rắn, viên bao) và thời điểm sử dụng thuốc so với bữa ăn, những khác biệt này được xem là ít có ảnh hưởng lâm sàng khi sử dụng thuốc dài hạn để điều trị động kinh.

Phân bố: Tỷ lệ liên kết của acid valproic với protein huyết tương phụ thuộc vào nồng độ. Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do có thể thay đổi từ 10% ở nồng độ 40 microgam/ml đến 18,5% ở nồng độ 130 microgam/ml. Tỷ lệ thuốc ở dạng tự do tăng lên trên người cao tuổi, người mắc bệnh gan mạn tính, suy giảm chức năng thận hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc khác (ví dụ aspirin). Thể tích phân bố của acid valproic trong khoảng 0,14 - 0,23 lít/kg. Thuốc có khả năng phân bố vào dịch não tủy với nồng độ bằng khoảng 10% nồng độ toàn phần trong huyết tương.

Chuyển hóa: Acid valproic được chuyển hóa gần như hoàn toàn tại gan nhờ phản ứng liên hợp glucuronid, beta oxy hóa tại ty thể (40%) và oxy hóa tại microsom thành nhiều chất chuyển hóa khác nhau.

Thải trừ: Dưới 3% liều dùng được bài tiết nguyên vẹn qua nước tiểu. Khi dùng acid valproic đơn độc với liều đường uống từ 250 - 1 000 mg, nửa đời thải trừ trung bình của thuốc trong khoảng 9 - 16 giờ. Bệnh gan làm giảm khả năng thải trừ acid valproic với nửa đời thải trừ của thuốc có thể tăng từ 12 - 18 giờ. Mặc dù thanh thải của dạng không liên kết giảm nhẹ (27%) trên bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} < 10$ ml/phút), nhìn chung không cần hiệu chỉnh liều acid valproic trên đối tượng bệnh nhân này.

Chỉ định

Đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc khác để điều trị động kinh cơn vắng đơn giản hoặc phức tạp, động kinh cục bộ phức tạp, động kinh toàn thể co cứng - co giật, động kinh thể giật cơ.

Điều trị giai đoạn hưng cảm trong bệnh rối loạn lưỡng cực.

Dự phòng đau nửa đầu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acid valproic, natri valproat hoặc natri divalproex.

Bệnh gan hoạt động.

Bệnh porphyrin cấp.

Tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc suy gan nặng, đặc biệt là bệnh gan liên quan đến thuốc.

Tiền sử gặp chứng rối loạn chu trình urê.

Rối loạn ty thể do đột biến gen POLG (hội chứng Alpers-Huttenlocher).

Không dùng trong dự phòng cơn đau nửa đầu cấp ở phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị bằng valproat.

Thận trọng

Acid valproic có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng, đặc biệt hay gặp trong 6 tháng đầu tiên dùng thuốc. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ các triệu chứng không đặc hiệu của rối loạn chức

năng gan (như mệt mỏi, phù mắt, chán ăn, nôn...). Ngoài ra, cần thực hiện xét nghiệm đánh giá chức năng gan tại thời điểm trước và định kỳ trong quá trình điều trị. Nguy cơ xuất hiện độc tính trên gan cao hơn trên trẻ em (đặc biệt là trẻ dưới 3 tuổi) và các bệnh nhân sử dụng đồng thời nhiều thuốc chống co giật, mắc chứng rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, động kinh nặng kèm chậm phát triển trí tuệ hoặc bệnh não hữu cơ.

Sử dụng acid valproic có thể gây viêm tụy đe dọa tính mạng trên cả người lớn và trẻ em. Phản ứng này có thể xuất hiện sớm sau khi bắt đầu sử dụng thuốc nhưng cũng có thể chỉ khởi phát sau một vài năm điều trị. Những bệnh nhân có các triệu chứng như đau bụng, buồn nôn, nôn, chán ăn, cần được thăm khám y khoa ngay (bao gồm xét nghiệm amylase huyết thanh). Nếu có chẩn đoán viêm tụy, cần ngừng acid valproic và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế. Do nguy cơ cao gây dị tật thai nhi và rối loạn phát triển ở trẻ sơ sinh, không nên sử dụng acid valproic cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Nếu phải sử dụng thuốc trên đối tượng này, cần khuyến cáo bệnh nhân sử dụng biện pháp tránh thai hữu hiệu. Bệnh nhân nữ có kế hoạch mang thai cần cố gắng chuyển sang các biện pháp điều trị khác thay thế trước khi thụ thai, nếu có thể.

Acid valproic có liên quan đến bệnh não do tăng amoniac huyết. Cần đo nồng độ amoniac huyết trong trường hợp hôn mê, nôn hoặc thay đổi trạng thái tâm thần không rõ nguyên nhân, đặc biệt khi sử dụng thuốc đồng thời với tolpiramat. Nếu nồng độ amoniac trong máu tăng cao, cần nhắc ngừng acid valproic.

Do acid valproic có thể gây giảm tiểu cầu và ức chế kết tập tiểu cầu, cần theo dõi số lượng tiểu cầu và các xét nghiệm đông máu trước và trong quá trình sử dụng thuốc. Nếu xuất hiện các dấu hiệu xuất huyết, bầm tím hoặc các rối loạn đông máu/cầm máu, có thể cần giảm liều hoặc tạm ngừng sử dụng acid valproic.

Các thuốc chống động kinh, bao gồm acid valproic, có thể thúc đẩy ý nghĩ hoặc hành vi tự sát. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu bất thường liên quan đến ý định hoặc hành vi tự sát và có biện pháp điều trị thích hợp.

Không nên ngừng đột ngột acid valproic do có thể làm xuất hiện cơn động kinh gây thiếu oxy đe dọa tính mạng.

Cần thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng acid valproic trong thời kỳ mang thai có thể làm tăng nguy cơ khiếm khuyết ống thần kinh và các dị tật bẩm sinh khác (dị tật sọ - mặt, hệ tim mạch và các tổ chức khác). Phơi nhiễm với acid valproic trong tử cung có nguy cơ làm giảm chỉ số IQ và gây ảnh hưởng bất lợi đến nhận thức của trẻ nhỏ. Do đó, không nên sử dụng acid valproic cho phụ nữ mang thai để điều trị động kinh hoặc rối loạn lưỡng cực, trừ khi các lựa chọn điều trị khác đã thất bại hoặc không thể áp dụng. Cần tuyệt đối tránh sử dụng acid valproic để dự phòng đau nửa đầu trong thời kỳ mang thai. Trong những trường hợp phải chỉ định acid valproic trên phụ nữ mang thai, cần dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ưu tiên chế độ liều chia làm nhiều lần trong ngày để tránh hiện tượng nồng độ đỉnh trong huyết tương quá cao. Nguy cơ dị tật thai nhi tăng lên với liều trên 1 g mỗi ngày. Cần cân nhắc kỹ hiệu quả và nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Valproat được bài tiết vào sữa với nồng độ tương đương khoảng 1 - 10% nồng độ trong huyết thanh của người mẹ. Đã ghi nhận một số rối loạn huyết học trên trẻ đang bú khi người mẹ được điều trị bằng acid valproic. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

TKTW: đau đầu, chóng mặt, run, ngủ gà, nhìn mờ, song thị, rung giật nhãn cầu, ảo giác, tâm thần bất ổn, suy nghĩ bất thường, hay quên, lo âu, lú lẫn, dáng đi bất thường, dị cảm, tăng trương lực cơ, rối loạn tính cách, giấc mơ dị thường.

Tim mạch: nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn, khó tiêu, tăng cảm giác ngon miệng, đầy hơi, nôn ra máu, ợ chua, áp xe quanh răng.

Da: phát ban, ngứa, da khô, bất thường móng tay và nền móng tay.

Huyết học: thiếu máu, giảm tiểu cầu, xuất huyết.

Nội tiết và chuyển hóa: hạ natri huyết, tăng cân, phù ngoại vi, rối loạn kinh nguyệt.

Gan: tăng AST, ALT huyết thanh.

Hô hấp: hội chứng cúm, nhiễm trùng, viêm họng, khó thở, viêm xoang, viêm phổi, ho, chảy máu cam.

Cơ - xương - khớp: đau cơ, đau khớp, chuột rút, yếu cơ.

Ít gặp

TKTW: hôn mê, bệnh não, ngủ lịm, hội chứng Parkinson có hồi phục, co giật.

Tiêu hóa: viêm tụy.

Nội tiết: hội chứng bài tiết ADH bất thường, hội chứng cường androgen (rậm lông, nam hóa ở nữ giới, trứng cá, hói ở nam giới và/hoặc tăng androgen), vô kinh.

Huyết học: giảm toàn bộ huyết cầu, giảm bạch cầu.

Cơ - xương - khớp: giảm mật độ xương, thưa xương, loãng xương và gãy xương.

Khác: tràn dịch màng phổi, viêm mạch, phù mạch, hạ thân nhiệt, suy thận.

Hiếm gặp

Thần kinh và tâm thần: suy giảm trí nhớ có hồi phục kèm teo não, rối loạn nhận thức, rối loạn khả năng học nhớ, tăng hoạt tính tâm thần vận động, hành vi bất thường.

Nội tiết và chuyển hóa: tăng amoniac huyết, thiếu năng tuyến giáp.

Huyết học: suy tủy, bao gồm bất sản hồng cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu hồng cầu to, hội chứng loạn sản tủy.

Da: hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, phát ban kèm tăng bạch cầu ưa acid và các triệu chứng toàn thân.

Hệ sinh sản: vô sinh ở nam giới, vú to ở nam, hội chứng buồng trứng đa nang.

Tiết niệu: đái dầm, viêm ống thận mô kẽ, hội chứng Falconi có hồi phục.

Xét nghiệm: giảm các yếu tố đông máu, xét nghiệm đông máu bất thường (kéo dài PT, INR, aPPT, TT).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tăng enzym gan trong khi điều trị bằng acid valproic thường xuất hiện thoáng qua, đặc biệt trong thời gian đầu sử dụng thuốc. Tuy nhiên, do acid valproic có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng và dẫn đến tử vong, những bệnh nhân có dấu hiệu tăng enzym gan cần được tái đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng (bao gồm thời gian prothrombin) cho đến khi enzym gan trở về giới hạn bình thường. Cần ngừng sử dụng thuốc nếu thời gian prothrombin kéo dài bất thường, đặc biệt khi có các triệu chứng bất thường khác kèm theo. Cần tiến hành các xét nghiệm: Chức năng gan, thời gian đông máu, tiểu cầu, công thức máu trước và trong quá trình sử dụng thuốc. Xét nghiệm chức năng gan cần được thực hiện định kỳ trong 6 tháng điều trị đầu tiên. Nên tiến hành xét nghiệm công thức máu và thời gian đông máu định kỳ trong quá trình điều trị và trước khi phẫu thuật.

Cần nhắc bổ sung vitamin D trên các bệnh nhân bất động trong

thời gian dài hoặc ít tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc có chế độ ăn thiếu calci.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Acid valproic và natri divalproex chỉ được sử dụng theo đường uống. Natri valproat có thể được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Đường uống: Viên nang acid valproic phải được nuốt nguyên viên, không được nhai, để tránh kích ứng tại chỗ ở miệng, họng. Nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, thuốc có thể uống cùng thức ăn hoặc khởi đầu với liều thấp hơn, sau đó tăng liều từ từ. Những bệnh nhân không dung nạp được acid valproic và natri valproat do tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa có thể dung nạp với natri divalproex.

Viên nén giải phóng chậm được uống 2 lần/ngày. Khi dùng viên giải phóng chậm natri divalproex thay thế cho dạng acid valproic, liều dùng hàng ngày và phác đồ điều trị quy đổi tương đương.

Viên giải phóng kéo dài natri divalproex được uống 1 lần/ngày và phải nuốt nguyên viên, không được nhai hoặc bẻ gãy. Viên nén giải phóng kéo dài natri divalproex không tương đương sinh học với viên nén giải phóng chậm.

Dung dịch uống natri valproat không nên dùng cùng nước soda vì có thể giải phóng acid valproic gây kích ứng tại chỗ ở miệng, họng và có vị khó chịu. Không được dùng cùng với đồ ăn nóng hoặc đồ uống nóng.

Truyền tĩnh mạch: Cần pha loãng thuốc tiêm với ít nhất 50 ml dịch truyền tĩnh mạch tương hợp (dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat). Dung dịch đã pha loãng cần được truyền trong thời gian > 60 phút, tốc độ truyền không được vượt quá 20 mg/phút.

Liều lượng

Đường uống:

Động kinh:

Người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Liều khởi đầu thường dùng là 15 mg/kg/ngày (thường trong khoảng 500 - 1 000 mg) đối với động kinh cơn vắng ý thức đơn giản hoặc phức tạp, 10 - 15 mg/kg/ngày đối với động kinh cục bộ phức tạp. Sau đó, tăng liều từng bước 5 - 10 mg/kg mỗi tuần cho đến khi kiểm soát được các cơn động kinh hoặc xuất hiện các ADR ngăn cản việc tăng thêm liều. Liều khuyến cáo tối đa là 60 mg/kg/ngày. Nếu tổng liều hàng ngày vượt quá 250 mg/kg, cần chia liều để uống 2 - 4 lần mỗi ngày (trừ trường hợp viên nén giải phóng kéo dài dùng 1 lần/ngày). Nồng độ điều trị của valproat trong huyết tương thường nằm trong khoảng 50 - 100 microgam/ml.

Trẻ em 1 tháng - 11 tuổi: Liều khởi đầu 10 - 15 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần (tối đa 600 mg/ngày); liều duy trì thường dùng là 25 - 30 mg/kg/ngày, tối đa 60 mg/kg/ngày; nếu liều vượt quá 40 mg/kg/ngày, cần giám sát các thông số sinh hóa và huyết học.

Rối loạn lưỡng cực: Liều khởi đầu trên người lớn là 750 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần (1 lần/ngày nếu dùng viên giải phóng kéo dài 500 mg hoặc 2 lần/ngày nếu dùng viên giải phóng chậm 250 mg); sau đó, nhanh chóng tăng liều để đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn nhưng không vượt quá 60 mg/kg/ngày.

Dự phòng đau nửa đầu: Liều khởi đầu trên người lớn là 500 mg/ngày, chia làm 2 lần (hoặc 1 lần/ngày nếu dùng dạng viên giải phóng kéo dài); sau đó, có thể tăng liều lên tới 1 g/ngày nếu cần.

Đường truyền tĩnh mạch: Khi bệnh nhân không thể sử dụng đường uống, có thể dùng thuốc theo đường truyền tĩnh mạch để điều trị động kinh với liều và tần suất dùng thuốc tương tự như khi dùng đường uống. Cần chuyển sang dùng đường uống ngay khi điều kiện lâm sàng cho phép. Sử dụng valproat đường tĩnh mạch trong thời gian dài hơn 14 ngày chưa được nghiên cứu.

Hiệu chỉnh liều trên các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi: Cần giảm liều khởi đầu do giảm độ thanh thải của acid valproic dạng tự do và tăng nhạy cảm với các ADR (ngủ gà). Liều dùng sau đó cần được điều chỉnh chậm hơn so với người trẻ tuổi, đồng thời cần giám sát chặt chẽ tình trạng ăn, uống của bệnh nhân, dấu hiệu mất nước, ngủ gà và các ADR khác.

Suy giảm chức năng thận: Không cần hiệu chỉnh liều; không cần bổ sung thêm liều sau khi thẩm tách máu, thẩm phân phúc mạc hoặc lọc máu động mạch - tĩnh mạch liên tục.

Suy giảm chức năng gan: Không dùng thuốc trên bệnh nhân có bệnh gan hoặc suy giảm chức năng gan đáng kể.

Bé gái, trẻ vị thành niên nữ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ mang thai: Cần khởi đầu điều trị và giám sát chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm. Chỉ nên sử dụng thuốc khi các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được. Cần đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích - nguy cơ trong mỗi lần thăm khám định kỳ, tốt nhất, kê đơn dưới dạng đơn trị liệu ở liều thấp nhất có hiệu quả. Liều hàng ngày nên được chia thành 2 liều đơn hoặc nếu có thể, nên sử dụng dạng viên giải phóng kéo dài để tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương cao.

Tương tác thuốc

Các thuốc cảm ứng enzym (bao gồm, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, rifampicin) làm giảm nồng độ valproat trong huyết tương. Cần hiệu chỉnh liều theo đáp ứng lâm sàng và nồng độ thuốc trong máu khi sử dụng đồng thời với các thuốc này. Ngoài ra, khi sử dụng đồng thời với phenytoin hoặc phenobarbital, cần theo dõi các triệu chứng tăng amoniac huyết do nồng độ các chất chuyển hóa của acid valproic tăng lên.

Kháng sinh carbapenem có thể làm giảm đáng kể nồng độ acid valproic trong huyết tương, dẫn đến mất khả năng kiểm soát động kinh. Tránh sử dụng đồng thời acid valproic và kháng sinh carbapenem nếu có thể. Nếu bắt buộc phải sử dụng đồng thời, cần giám sát nồng độ valproat trong máu.

Các thuốc ức chế TKTW, ví dụ phenobarbital, primidon, rượu có thể hiệp đồng tác dụng ức chế TKTW với acid valproic. Do đó, cần giám sát chặt chẽ độc tính trên TKTW khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Do acid valproic có thể ảnh hưởng đến thời gian chảy máu, tác dụng của **các thuốc chống huyết khối** như aspirin và warfarin có thể bị thay đổi khi sử dụng đồng thời với acid valproic. Do đó, cần thực hiện các xét nghiệm đông máu trong thời gian sử dụng đồng thời các thuốc này.

Các tương tác khác:

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ trong máu và/hoặc tác dụng/độc tính của acid valproic: Clorpromazin, risperidon, felbamat, salicylat, topiramát, erythromycin.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ trong máu và/hoặc tác dụng của acid valproic: Cholestyramin, thuốc tránh thai chứa estrogen, cilastatin, orlistat, mefloquin, ritonavir, acyclovir.

Acid valproic có thể làm tăng nồng độ trong máu và/hoặc tác dụng/độc tính của: Amitriptylin, rufinamid, lopinavir, ethosuximid, zidovudin, lamotrigin.

Acid valproic có thể làm giảm nồng độ trong máu và tác dụng của: Olanzapin.

Quá liều và xử trí

Quá liều: Acid valproic có thể gây ngủ gà, blocc tim và hôn mê sâu. Đã có trường hợp tử vong do quá liều acid valproic.

Xử trí: Do acid valproic được hấp thu rất nhanh, rửa dạ dày chỉ có tác dụng hạn chế, tuy nhiên, gây nôn hoặc rửa dạ dày có thể có hiệu quả với trường hợp viên nén giải phóng chậm tùy theo thời gian

kể từ khi uống thuốc. Cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung, đặc biệt cần duy trì cung lượng nước tiểu phù hợp. Thẩm tách máu có thể giúp loại bỏ một phần thuốc trong máu.

Naloxon có thể đảo ngược tác dụng ức chế TKTW của acid valproic khi dùng quá liều. Tuy nhiên, do naloxon cũng có thể làm mất tác dụng chống động kinh của valproat, cần thận trọng khi dùng naloxon.

Cập nhật lần cuối: 2017.

ACID ZOLEDRONIC

Tên chung quốc tế: Zoledronic acid.

Mã ATC: M05BA08.

Loại thuốc: Thuốc ức chế hủy xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 4 mg/5 ml để pha truyền tĩnh mạch, 4 mg/100ml, 5 mg/100 ml.

Dược lực học

Acid zoledronic là một bisphosphonat tổng hợp, thuộc dẫn xuất imidazol. Acid zoledronic có cấu trúc và tác dụng tương tự các bisphosphonat khác như alendronat, risedronat và pamidronat. Các bisphosphonat đều là các chất tương tự pyrophosphat, có ái lực cao với hydroxyapatit của xương và ức chế hoạt động của các tế bào hủy xương. Các bisphosphonat cũng ức chế sự tạo thành và hòa tan các tinh thể hydroxyapatit, do đó có tiềm năng ức chế quá trình khoáng hóa xương.

Acid zoledronic ức chế hoạt tính của các tế bào hủy xương và sự giải phóng calci từ các khối u, do đó làm giảm calci huyết. Trên những bệnh nhân tăng calci huyết do khối u ác tính, acid zoledronic làm giảm nồng độ calci và phospho huyết, đồng thời tăng bài tiết các chất này ra nước tiểu.

Nghiên cứu lâu dài trên động vật cho thấy acid zoledronic ức chế tiêu xương nhưng không có tác dụng xấu đến tạo xương, khoáng hóa hoặc độc tính cơ học của xương. Ngoài tác dụng ức chế mạnh trên xương, acid zoledronic còn có nhiều đặc tính kháng u, góp phần mang lại hiệu quả toàn bộ trong điều trị di căn vào xương. Các đặc tính sau đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:

In vivo, ức chế tiêu xương do hủy cốt bào làm thay đổi vi môi trường tủy xương gây bất lợi cho sự phát triển các tế bào u, làm giảm hoạt tính sinh mạch máu và có tác dụng chống đau.

In vitro, ức chế tăng sinh nguyên cốt bào, có hoạt tính kìm tế bào trực tiếp và làm chết các tế bào u, hiệp đồng tác dụng kìm tế bào kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, tác dụng chống bám dính, xâm lấn tế bào.

Dược động học

Nồng độ acid zoledronic trong huyết tương tăng lên nhanh chóng ngay sau khi truyền tĩnh mạch. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp và rất khác nhau giữa các nghiên cứu, khoảng từ 22% đến 56%. Acid zoledronic không bị chuyển hóa, khoảng 23 - 55% liều dùng được thải qua thận dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, phần còn lại chủ yếu lưu giữ ở xương và đào thải rất chậm. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 146 giờ. Tốc độ thải trừ acid zoledronic qua thận giảm xuống ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Điều trị tăng calci huyết do khối u ác tính.

Di căn xương do ung thư hay tổn thương xương do bệnh đa u tủy xương. Bệnh Paget xương.

Điều trị loãng xương (ở phụ nữ sau mãn kinh, nam giới lớn tuổi, loãng xương do sử dụng corticoid).